



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**70 YAŞ ÜSTÜ MEME KANSERLİ HASTALARDA  
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

**Dr. Çiğdem KILIÇ EDİNCİK**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2008**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**70 YAŞ ÜSTÜ MEME KANSERLİ HASTALARDA  
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

**Dr. Çiğdem KILIÇ EDİNCİK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Yrd. Doç. Dr. Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ**

**BURSA-2008**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii-iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv-v
GİRİŞ.....	1-5
GEREÇ ve YÖNTEM.....	6-10
BULGULAR.....	11-21
TARTIŞMA.....	22-26
KAYNAKLAR.....	27-30
TEŞEKKÜR .....	31
ÖZGEÇMİŞ .....	32

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı; meme kanseri tanısıyla radyoterapi uygulanan 70 yaş üstü olgularda genel, hastalıksız ve hastalığa özgü sağkalım üzerine etkili prognostik faktörleri belirlemektir.

Aralık 1995- Aralık 2006 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UUTF) Muammer Ağım Radyoterapi Merkezi'ne başvuran 70 yaş üstü meme kanseri tanılı ve dosya bilgilerine ulaşabildiğimiz 64 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların ortalama yaşı 77 (aralık: 70-84) idi.

Sağkalım üzerine etkili prognostik faktörler kişiyle, tümörle ve tedaviyle ilgili parametreler olarak analiz edildi. İstatistiksel hesaplamalarda tek değişkenli analizde Kaplan-Meier Log Rank testi, beş ve on yıllık sağkalım oranlarının hesaplanmasında Yaşam Süresi Tabloları kullanıldı. Hasta sayısı yeterli olmadığı için çok değişkenli analiz yapılmadı. İstatistiksel anlamlı değer olarak  $p \leq 0.05$  kabul edildi.

Medyan 50 aylık (aralık: 6-143 ay) izlem süresi içinde olguların 3'ünde lokal yineleme, 13'ünde uzak metastaz saptanmış olup, 11 olgu meme kanseri, 15 olgu hastalık dışı nedenlere bağlı olarak kaybedildi. Sırasıyla; beş ve on yıllık hastalıksız sağkalım (HSK) %74, %63, genel sağkalım (GSK) %53, % 37 ve hastalığa özgü sağkalım (HÖSK) %80, %63 olarak bulundu. HSK üzerine etkili prognostik faktörler, lateralite ( $p=0.032$ ), hastalık evresi ( $p<0.000$ ), T evresi ( $p=0.007$ ), N evresi ( $p<0.000$ ), pozitif nod sayısı ( $p=0.001$ ), metastatik lenf nodu çapı ( $p=0.047$ ), östrojen reseptörü (ER) ( $p=0.001$ ), progesteron reseptörü (PR) ( $p=0.045$ ), lenf damarı invazyonu ( $p=0.022$ ), cilt invazyonu ( $p<0.000$ ), pektoral kas invazyonu ( $p<0.000$ ), neoadjuvan kemoterapi (KT) ( $p=0.005$ ), radyoterapi (RT) öncesi KT verilenler (preRTKT) ( $p=0.039$ ) ve toplam KT sayısı ( $p=0.037$ ) idi. GSK üzerine etkili faktörler, neoadjuvan KT ( $p=0.020$ ), cilt invazyonu ( $p=0.041$ ) ve metastaz ( $p=0.001$ ) olarak saptandı. HÖSK üzerine etkili prognostik faktörler ise, hastalık evresi ( $p<0.000$ ), tümör evresi ( $p=0.001$ ), ER ( $p=0.028$ ), neoadjuvan

KT ( $p=0.026$ ), N evresi ( $p=0.003$ ), lenf damarı invazyonu ( $p=0.005$ ), cilt invazyonu ( $p<0.000$ ) ve metastaz ( $p<0.000$ ) olarak bulundu.

Sonuç olarak, ilgili literatürün ışığında çalışmamız değerlendirildiğinde, daha genç yaş grubuna özgü prognostik etmenlerin 70 yaş üstü olgular için de geçerli olduğu ve ko-morbid faktörler göz önüne alınarak optimum tedavinin verilmesi gerektiği sonucuna ulaştık.

**Anahtar kelimeler:** Yaşlılarda meme kanseri, radyoterapi, kemoterapi, prognostik faktör

## **SUMMARY**

### **The Prognostic Factors on Patients With Breast Cancer Over 70 Years**

The aim of this study is to evaluate the prognostic factors that affect overall, disease-free and disease specific survival in cases with breast cancer over 70 years who received radiotherapy.

Sixty-four patients with breast cancer older than 70 years that attended to the Uludag University Faculty of Medicine (Muammer Agim Radiotherapy Center), between December 1995- December 2006, were evaluated retrospectively. The median age of the cases was 77 years (range, 70-84).

The prognostic factors that effect survival were analysed as personal, tumoral and treatment related parameters. An univariate statistical analysis by Kaplan-Meier Log rank method, five and ten years' survival rates by life time tables were performed. As the number of the cases were not sufficient, multivariate analysis could not be performed. A  $p \leq 0,05$  value was considered as statistically significant.

During the median 50 months follow-up period (range, 6-143) local recurrence in three cases and distant metastases in 13 cases were observed. Eleven cases died of breast cancer-related, and 15 cases died of other medical problems. The 5 and 10 year disease-free survival (DFS) rates were %74 and %63, the overall survival (OS) rates were %53 and %37 and the disease-specific survival (DSS) rates were %80 and %63, respectively.

The prognostic factors effective on DFS had been laterality ( $p=0.032$ ), disease stage ( $p<0.000$ ), T stage ( $p=0.007$ ), N stage ( $p<0.000$ ), number of tumour-positive nodes ( $p=0.001$ ), the diameter of involved node ( $p=0.047$ ), presence of estrogen receptor positivity ( $p=0.001$ ), presence of progesteron receptor positivity ( $p=0.045$ ), presence of lenfovasculer invasion ( $p=0.022$ ), skin invasion ( $p<0.000$ ), pectoralis muscle invasion ( $p<0.000$ ), neoadjuvant KT ( $p=0.005$ ), pre RTKT ( $p=0.039$ ) and the number of the chemotherapy

cycles (  $p=0.037$ ). The prognostic factors effective on OS were observed as neoadjuvant KT ( $p=0.020$ ), skin invasion ( $p<0.041$ ) and metastases ( $p=0.001$ ). The prognostic factors found to be effective on DSS were, disease stage ( $p<0.000$ ), T stage ( $p=0.001$ ), estrogen receptor ( $p=0.028$ ), neoadjuvant KT ( $p=0.026$ ), N stage ( $p=0.003$ ), presence of lenfovasculer invasion ( $p=0.005$ ), skin invasion ( $p<0.000$ ) and metastases ( $p<0.000$ ).

As a result, when our study is evaluated according to the related literatures the prognostic factors specific to the younger cases is similar to the cases older than 70 years and when we pay attention to the comorbid factors we conclude that the optimal treatment modality should be exposed even to the cases older than 70 years.

**Key words:** Breast cancer in elderly, radiotherapy, chemotherapy, prognostic factor.

# GİRİŞ

## Epidemiyoloji

Meme kanseri Amerika'daki kadınlarda en sık tanı konulan kanser olup kanserden ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir (1). İleri yaş meme kanserli hastalar, meme kanserli hastaların büyük bir bölümünü oluşturmakta ve yaşam süresi uzadıkça sayıları artmaktadır. Olguların yaklaşık %50'sine 65 yaş ve üzerinde tanı konulmaktadır (2). Görülme sıklığında olduğu gibi, mortalite de yaşa bağlı olarak artmakta ve 80 yaşındaki 100.000 kadından 155'i meme kanserinden ölmektedir. Meme kanseri 30 yaşından önce nadir olup, bu yaşı takip eden reproduktif yıllarda hızlı bir tırmanış gösterir. Menopoz dönemindeki hafif bir azalmayı takiben de menopoz sonrası yıllarda yavaş eğimle sürekli devam eden bir artış ortaya çıkar. Bu nedenle 85 yaşındaki her dokuz kadından birinde meme kanseri gelişebileceği beklenmektedir (3).

## Etyoloji

Anderson ve Badzioch meme kanserinde herediter riskin olup olmadığını araştırmışlardır (4). Bu değerlendirmeye göre, annesinde ve kızkardeşinde premenopozal dönemde meme kanseri saptanan kişinin yaşamı boyunca meme kanserine yakalanma riski %50 gibi oldukça yüksek bir değerdedir. Otozomal dominant bir gen olan BRCA1 (Breast cancer susceptibility gene- meme kanserine yatkınlık geni) geninin mutasyonlarının ailevi meme kanseri ve over kanserinde etyolojik rol oynadığı kabul edilmektedir. BRCA1 geninin mutasyona uğramış şeklini taşıyan bir kadında 70 yıllık yaşam süresi boyunca meme kanserine yakalanma riskinin %85 olduğu hesaplanmıştır. BRCA2 geni taşıyan kadınlarda ise meme kanseri oluşma riski %87 olarak hesaplanmıştır. BRCA2 geninin BRCA1' den farklı olarak, artmış over kanseri sıklığı ile bir ilişkisi yoktur. Li-Fraumeni Sendromu ve Cowden Sendromu gibi otozomal dominant geçişli hastalıklar da meme kanseri ile birlikte görülmektedir (5).



Erken menarşın meme kanseri gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (6). 45 yaşından önce menopoza giren kadınlarda meme kanseri riski, 55 yaşından sonra bu döneme giren kadınların yarısı kadardır. Bilateral ooferektomi veya pelvis bölgesi ışınlanması ile yapay menopoz oluşturulması da meme kanseri riskini azaltmaktadır (7). İlk doğumunu 30 yaşından sonra yapan bir kadın da kanser riski, ilk doğumunu 20 yaşından önce yapan bir kadına göre 4 kat fazladır. Toplam 5 yıllık bir emzirme süresinin meme kanseri riskini %30 oranında azalttığı bildirilmiştir (8). Meme kanserinin overlerin aktivitesi ile yakından ilişkili olması östrojenin hastalık patogenezinde önemli rolü olduğunu göstermektedir. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda yapılan 6 prospektif çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği metaanalizde meme kanserli hastaların östradiol seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre %15 daha yüksek olduğu ( $p<0.001$ ) saptanmıştır (9). 1935 meme kanserli olgunun değerlendirildiği bir çalışmada 5 yıl veya daha uzun süre Hormon Replasman Tedavisi (HRT) almanın riski arttırdığı saptanmıştır. Hiç hormon replasmanı uygulanmayan postmenapoze kadınlarla 10 yıl veya daha uzun süre hormon alanlarda rölatif riskin 1.47 kat arttığı gözlenmiştir (10).

### **Yaş ve Meme Kanseri**

Yaş, meme kanserli olgularda bağımsız risk faktörlerinden birisi olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 75 yaş üstü meme kanserli hastalardaki risk faktörlerinin gençlerdekilere benzer olduğu gösterilmiştir (11). Nixon ve ark (12)'i genç yaşın nüks ve ölüm açısından kötü prognostik önem taşıdığını, Arriagada ve ark.(13) ise 40 yaş altını lokal rekürrens için riskli grup olarak bildirmektedirler. Her ne kadar genç yaştaki olgularda sağkalımın daha düşük olduğu bilinse de, yaşlı olgularda yandaş hastalıkların birlikteliği ve kemoterapinin yeterli düzeyde uygulanmaması prognozu kötü yönde etkilemektedir (14,15).

Meme kanserli yeni tanı alan olguların yaklaşık %20'sinde aile öyküsü mevcut olup özellikle birinci derece akrabalarında meme kanseri olanlarda, hastalığın görülme yaşı daha küçük, bilateral olma olasılığı ise daha

yüksektir. (16,17). Yaş ve tümör evresinden bağımsız olarak yandaş hastalık tek başına mortalite riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Altmış beş yaşın üzerindeki meme kanserli olguların %13-55'i meme kanseri dışındaki nedenlerden ölmektedir (18,19).

Daha genç kadınlarda olduğu gibi yaşlılarda da en sık görülen histolojik tümör tipi infiltratif duktal karsinomadır. Aksiler lenf nodlarında metastatik tutulum primer meme kanserli hastalarda bilinen en güçlü prognostik faktördür ve tümör boyutu ile doğrudan ilişkilidir. Tümör grade'i ve boyutu arttıkça hastalık yineleme riskinin arttığı ve klinik seyrin kötüleştiği gösterilmiştir (20).

Tanı anındaki yaşa göre meme kanserinin tümör karakteristikleri gözden geçirilmiş ve yaşlı hastalarda ileri evre olarak karşımıza çıkmasına rağmen hem klinik hem de patolojik verilerle yaşlı kadınlarda daha az agresif seyirli olduğu gösterilmiştir. Çok hasta sayılı çalışmalarda ileri yaş meme kanserlilerin östrojen reseptörü pozitif yani endokrin duyarlı hastalığa sahip olma eğilimlerinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (21). Yaşla birlikte HER2/neu negatif tümörlerin yüzdesi artarken peritümöral vasküler invazyon yüzdesi azalmaktadır. Her iki yaş grubunda da endokrin duyarlılık ve diğer biyolojik özellikler benzer olma eğiliminde olup tümör gradı ve Ki 67'nin yaşla ilişkisi görülmemektedir. Yüksek S-fazına sahip tümörlerle nüks riski ve mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Mutant P53, katepsin-D ve epidermal büyüme faktörü (EGF) ekspresyon artışı diğer kötü prognostik faktörlerdir (22).

### **Yaşlılarda Meme Kanseri Tedavisi**

Meme kanserli yaşlı olgulara, meme koruyucu cerrahi (MKC), endikasyon olduğunda aksiller lenf nodu diseksiyonu ve radyoterapi uygulama oranı, genç olgulara göre daha azdır (23,24). Amerikan kanser araştırma verilerine göre 550.000 meme kanserli olgu geriye dönük incelendiğinde 70 yaş üstü gruptakilere göre 70 yaş altındakilerde 2 kat fazla oranda aksiller diseksiyon yapıldığı ortaya konmuştur (25).

Yaşlılarda MKC sonrası radyoterapinin rolüyle ilgili tartışmalar vardır. Son dönemde yapılan çalışmada (26) erken evredeki gerekliliği tartışılmaktadır. Ancak dahil edilmemesinin meme kanserine spesifik sağkalımda azalmaya ve mastektomi gerektiren ipsilateral ikinci meme kanseri riskinde artışa yol açabileceği gösterilmiştir (27). Populasyona dayalı kohort çalışmada mastektomi sonrası göğüs duvarı ışınlamasının 70 yaş ve üstü lokal ileri meme kanserli olgularda sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (28).

Wyckoff J. ve ark'nın çalışmasında radyasyon dozu, radyoterapi süresi, tedavi aralığı ve radyoterapiye bağlı yan etkiler açısından sağlıklı yaşlı kadınlarla, 65 yaş altı kadınlar arasında fark olmadığı gösterilmiştir (29). Romestaing'in 1024 hastayı kapsayan prospektif randomize çalışmasında 50 Gy sonrası 10 Gy tümör yatağı ek dozu verilen grupta lokal yineleme oranı %3.6 iken, ek doz almayan grupta bu oran % 4.5 olarak bulunmuştur (p:0.044) (30). EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 22881/10882 çalışmasında 5318 hasta 50 Gy sonrası tümör yatağına 16 Gy ek doz alıp almamaya göre randomize edilmişlerdir. 5 yıllık lokal yineleme oranı ek doz verilen grupta % 4.3 iken verilmeyende %7.3 (p<0.0001) olarak bulunmuştur. Ancak bu farkın 60 yaş ve üzerindeki hastalarda ortadan kalktığı ve lokal yineleme oranlarının % 2.5'a karşı % 4 olduğu ve bu grupta ek dozun gerekli olmadığı EORTC raporunda bildirilmiştir (30). Aynı çalışmanın 10 yıllık sonuçlarında boost uygulamasının tüm yaş gruplarında lokal yineleme riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir (31).

Yaşlılarda MKC sonrası radyoterapi, tüm olgulara meme ve/veya periferik lenfatiklere, Modifiye radikal mastektomi (MRM) sonrası yüksek lokal nüks riski olan olgulara göğüs duvarına yapılmalıdır (32).

İleri yaş meme kanserli olgulara adjuvan kemoterapi uygulanma oranı da, tümör boyutundan bağımsız olarak daha azdır. Du XL ve ark. farklı evrelerdeki tümörlerde kemoterapi kullanımının yaş artıkça anlamlı şekilde azaldığını bildirmektedir. Evre III meme kanserinde, 65-69 yaş aralığında olguların %49'u KT alırken, 80 yaş ve üzeri olanlarda bu oran %10'a düşmüştür (33). Yaşlı hastalara benzer tedaviler verildiğinde genç

hastalardakilerle rölatif olarak sağkalımda benzerlik olacağına dair sağlam kanıt olsa dahi bu grupta KT daha az kullanılmaktadır (34).

Romond EH ve ark. yaptığı çalışmada Trastuzumab gibi monoklonal antikörlerin kardiyotoksik riski nedeniyle oldukça iyi seçilmiş yaşlı hastalarda ve dikkatli kardiyak monitörizasyon eşliğinde uygulanması gerektiği vurgulanmıştır (35).

İyi tolere edilebilir olması ve kullanım kolaylığı nedeniyle endokrin tedavi diğer adjuvan tedavilere göre yaşlı hastalarda daha fazla tercih edilmekte ve 5 yıl olarak kullanılmaktadır (36).

ATAC (Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination) çalışması, aromataz inhibitörleri ile HSK ve rekürrense kadar geçen zamanın uzadığı, GSK açısından böyle bir avantaj olmadığını göstermiştir. Aromataz inhibitörleri ile tedavide endometrial kanser, tromboemboli, vajinal kanama ve sıcak basması gibi riskler tamoksifenle tedaviye göre daha az görülürken, kemik kaybı ve artralji daha sık olarak görülmektedir (37).

İleri yaş meme kanserli olgular, meme kanserli olguların büyük bölümünü oluşturmasına rağmen prospektif randomize çalışmalar kapsamına alınmadıklarından tedavileri hakkındaki bilgiler retrospektif çalışma sonuç ve gözlemlerine dayanmaktadır. Bu yaş grubunda RT'den kaçınmanın en önemli nedeni getireceği kardiyak mortalite ve ek mortalitedir. RT tekniklerinin ilerlemesi, kişisel koruma blokları, multilif kolimatör, üç boyutlu planlama, mamma interna lenf nodüllerinin uygun elektron enerjisi ile tedavi edilmesi gibi teknik önlemler alındığında, RT morbiditesi büyük ölçüde ortadan kalkmaktadır.

Yukarıdaki bilgiler ışığında; yaşlı olgularda genel durum, yandaş hastalıklar (özellikle kardiyak/ vasküler), lokal yineleme ve uzak metastaz riskleri göz önüne alınarak adjuvan tedavi (RT ve/veya KT) kararı verilmelidir.

Bu çalışmada radyoterapi uyguladığımız ileri yaş meme kanserli olgularda bu yaş grubuna özel, sağkalım üzerine etkili olabilecek prognostik faktörleri inceledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 1995- Aralık 2006 tarihleri arasında UUTF Muammer Ağım Radyoterapi Merkezi'ne başvuran meme kanseri tanılı ve 70 yaş üstü olan dosya bilgilerine ulaşabildiğimiz 64 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamız Fakültemiz Etik Kurulunun 25 Eylül 2007 tarih ve 2007-15/16 no'lu kararı ile onay almıştır.

Başvuru sırasındaki ortalama yaş 77 (aralık:70-84), ortanca yaş 74 olup, 56'sı (%87) 80 yaş ve altı, 8'i (%13) 80 yaş üzerinde idi. KPS (Karnofsyk performans statusu) 6 olguda (%9) 70-80, 58 olguda (%91) 90-100 idi. Olguların 12'sinde (%19) ailede meme kanseri anamnezi, 50'sinde (%78) yandaş hastalık (kalp yetmezliği, hipertansiyon, diabetes mellitus, vb.) bulunmakta idi. Olguların 46'sında (%92) tek, 4'ünde (%8) iki yandaş hastalık bir arada idi. Preoperatif mammografilerinde 13 olguda (%20,3) mikrokalsifikasyon bildirilmişti.

Olguların 32'sinde (%50) sağ, 31'inde (%48,4) sol ve 1'inde (%1,6) bilateral tümör saptandı. Kadranlara göre dağılımı ise; 41'i (%64,1) üst dış, 11'i (%17,2) alt dış, 5'i (%7,8) üst iç, 4'ü (%6,3) alt iç kadranda ve 3'ü (%4,7) areola bölgesinde yerleşimliydi. Olgulardan 8 tanesinde (%12,3) multisentrik tümör bulundu. Tümör volümü 10 cm<sup>3</sup> ve altında ( $\leq 10\text{cm}^3$ ), 33 olgu (%51,6), 10 cm<sup>3</sup> üstünde ( $>10\text{cm}^3$ ) ise 31 olgu (%48) mevcuttu.

Lenf nodu olguların 28'inde (%44) negatif saptanırken 21'inde (%33) 1-3 pozitif, 6'sında (%9) 4-9 pozitif, 9'unda (%14) 10 ve üstü pozitif saptandı. Total değerlendirilen lenf nodu sayısı 21 olguda (%33) 10'dan az iken 43'ünde (%67) 10 ve üstü idi. Lenf nodu pozitif saptanan 36 olgunun 7'sinin (%11) metastatik lenf nodu çapı  $\geq 2.5\text{cm}$  iken, 28'inde (%44) ekstrakapsüler invazyon (EKI) mevcuttu.

Kişisel, tümöral ve tedavi özelliklerinin dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo - 1: Kişisel, Tümöral ve Tedavi Özellikleri**

Özellik	Sayı(Oran)	Özellik	Sayı(Oran)	Özellik	Sayı(Oran)
Yaş		Mamografi Kalsifikasyon		PNI	
80 yaş ve altı	56 (%87)	var	13 (%20)	var	19 (%30)
80 yaş üstü	8 (%13)	yok	51 (%80)	yok	45 (%70)
KPS		Primer Tümör Volümü		Cilt invazyonu	
100-90	58 (%91)	≤10cm <sup>3</sup>	33 (%52)	var	10 (%16)
70-80	6 (%9)	>10cm <sup>3</sup>	31 (%48)	yok	54 (%84)
Ailede meme kanseri		N Evresi		Pektoral kas İnvazyonu	
var	12 (%19)	No	28 (%44)	var	3 (%5)
yok	52 (%81)	N1	21 (%33)	yok	61 (%95)
		N2	6 (%9)		
		N3	9 (%14)		
Yandaş Hastalık		Total çıkan LN		ER	
var	50 (%78)	<10	21 (%33)	Pozitif	41 (%64)
yok	14 (%22)	≥10	43 (%67)	Negatif	16 (%25)
				Bakılmamış	7 (%11)
Histoloji		Metastatik LN çapı		PR	
IDC	44 (%69)	N0	28 (%44)	Pozitif	40 (%63)
Diğer	20 (%31)	0-1cm	12 (%19)	Negatif	15 (%23)
		1.1-2.5cm	16 (%25)	Bakılmamış	9 (%14)
		2.6-3cm	4 (%6)		
		3.1cm	3 (%5)		
		Bilinmeyen	1 (%1)		
Lateralite		Nukleer Grade		Operasyon-RT arası süre	
Sağ	32 (%50)	grade 1	12 (%19)	≤60 gün	42 (%65)
Sol	31 (%48)	grade 2	12 (%19)	>60 gün	22 (%35)
Bilateral	1 (%2)	grade 3	11 (%17)		
		Bakılmamış	29 (%45)		
Hastalık Evresi		Histolojik Grade		RT Süresi	
Evre I	12 (%19)	grade 1	13 (%21)	≤60 gün	4 (%6)
Evre II	31 (%48)	grade 2	16 (%25)	>60 gün	94 (%94)
Evre III	21 (%33)	grade 3	13 (%20)		
		Bakılmamış	22 (%34)		
Primer Tümör Çapı		EKI		Operasyon Tipi	
0-2cm (T1)	20 (%31)	N0	28 (%43)	MKC	34 (%53)
2,1-5cm (T2)	31 (%49)	var	28 (%43)	MRM	30 (%47)
5cm üstü (T3)	13 (%20)	yok	8 (%14)		
T. Lokalizasyonu		Kan damar invazyonu		Hormonoterapi	
Üst dış kadran	41 (%64)	var	12 (%19)	var	59 (%92)
Üst iç kadran	5 (%8)	yok	52 (%81)	yok	5 (%8)
Alt dış kadran	11 (%17)				
Alt iç kadran	4 (%6)				
Areola	3 (%5)				
Multisentrik tümör		Lenfatik damar invazyonu		Kemoterapi	
var	8 (%13)	var	18 (%28)	var	36 (%56)
yok	56 (%87)	yok	46 (%72)	yok	28 (%44)

Kısaltmalar: KPS: Karnofsky performans statusu, IDC: İnvaziv duktal karsinom, ÜDK: Üst dış kadran, ÜİK: Üst iç kadran, ADK: Alt dış kadran, AIK: Alt iç kadran, T: Tümör, N: Lenf nodu evresi, LN: Lenf nodu, EKI: Ekstrakapsüler invazyon, PNI: Perinöral invazyon, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, preRTKT: RT öncesinde KT verilenler, MKC: Meme koruyucu cerrahi, MRM: Modifiye radikal mastektomi

Operasyon sonrası olgular patoloji sonuçlarına göre American Joint Committee on Cancer'in (AJCC) 2002 evreleme skalasına göre evrelendirildi (38). Buna göre 12 olgu (%19) evre I, 31 olgu (%48) evre II ve 21 olgu (%33) evre III olarak belirlendi. Histolojilerine göre baktığımızda olguların 44'ü (%69) İnvaziv duktal karsinom (İDK) idi. Nükleer grade (NG) belirtilen 35 olgunun 12'sinde (%18,8) grade -1, 12'sinde (%18,8) grade -2 ve 11'inde (%17,2) grade-3 hastalık saptandı.

Ekstansif intraduktal komponent (EIK) 45 olgunun 3'ünde (%4.7) mevcut iken 42'sinde (%95.3) saptanmadı. Lenfatik damar invazyonu 18 (%28.1) olguda, perinöral invazyon 19 (%29.7) olguda, lenfatik reaksiyon 35 (%54.7) olguda ve desmoplastik reaksiyon 33 (%51.6) olguda mevcuttu. İmmunohistokimyasal incelemede 41 (%64,1) olguda östrojen reseptörü ve 40 (%62,5) olguda progesteron reseptörü pozitif bulundu.

Olguların 34'üne (%53.1) MKC, 30'una (%46.9) MRM uygulandı ve 59'u (%92.2) UUTF Genel Cerrahi AD'da, diğerleri ise dış merkezlerde opere edilmişti.

Olgular meme bordunda supin pozisyonunda tedaviye alındı. Simulasyon işlemi sonrası alan merkezlerinden, alt ve üst sınırlarınının 1 cm iç taraflarından geçecek şekilde bilgisayarlı tomografi kesitleri alınarak bu kesitler üzerinde bilgisayarlı planlama (Multi Data-DSS) ile uygun doz dağılımı belirlendi. Olgulara Lineer akseleratörlerle (Siemens Mevatron KD2 ve MD2) konvansiyonel fraksiyonizasyonla radyoterapi uygulandı (200 cGy fx / 5 gün). Total doz MRM uygulananlarda 50-60Gy iken MKC'de 66 Gy'idi. MKC uygulanan tüm olgularda radyoterapi; önce tüm memeye ve/veya periferik lenfatiklere 46-50 Gy uygulandı. Daha sonra metalik klipsler, insizyon skarı ve ultrason ile saptanan eksizyon poşuna 1 cm'lik sınırla uygun enerji seviyesinde elektronlarla 10-16 Gy ek doz verilerek tümör yatağı dozu toplam 60-66 Gy'e tamamlandı. Çalışmamızda MRM'li 30 olgunun 3'ünde tümör çapı  $\geq 5$ cm, 20'sinde 1-3 lenf nodu pozitifliği olduğu ve 7'sinin yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapıldığı için tüm olgulara postop RT uygulandı. Göğüs duvarı RT alanı, içte sternum orta hattı, dışta orta aksilla çizgisi, üstte klavikula altı (supra alanı yoksa) ve altta inframammarian sulkusun 2cm

altından geçecek şekilde idi. Göğüs duvarına 50 Gy uygulandıktan sonra cilt invazyonu olanlarda skar dokusuna, aksillada ekstrakapsüler invazyon saptanan olgularda aksillaya 10 Gy ek doz verilerek toplam doz 60 Gy'e tamamlandı.

Çalışmada olguların 19'una neoadjuvan, 17'sine postop olmak üzere toplam 36'sına (%56) kemoterapi uygulandı. MRM'li 21 olgunun 10'una (%47.6) neoadjuvan, 11'ine (%52.4) postop olmak üzere median 3 KT (aralık: 1-6) sonrası RT uygulanırken, MKC'li 15 olgunun 9'una (%60) neoadjuvan 6'sına (%40) postop olmak üzere median 4 KT (aralık: 1-7) sonrası RT uygulandı. Cerrahi RT arası süre olguların 42'sinde (%65.6) 60 günden az, 22'sinde (%35) 60 günden fazla idi. KT protokolleri 32 olguda FEC (5 fluorourasil, epirubisin, siklofosamid), 3 olguda CMF (siklofosamid, metotreksat, 5 fluorourasil) ve 1 olguda ise ET (epirubisin, taxotere) şeklinde idi. Hormon reseptörlerinden herhangi biri veya her ikisi pozitif olan olgulara adjuvan endokrin tedavi olarak tamoksifen 20 mg/gün verildi ve tamoksifene, kemoterapi ve/veya radyoterapi tamamlandıktan sonra başlandı. Olgular radyoterapi sırasında haftalık hemogram ve fizik muayene ile takip edildi.

Radyoterapi sonrası olgular ilk yıl 2 ayda bir, ikinci yıl 3 ayda bir, üçüncü yıl 4 ayda bir, dördüncü ve beşinci yıllarda 6 ayda bir ve beşinci yıl sonundan itibaren ise bir yıllık periyotlarla izlenmektedir.

Sağkalım üzerine etkili olabileceği öngörülen parametreler kişisel, tümöral ve tedaviyle ilgili olmak üzere üç ana grupta incelendi. Kişisel parametreler; yaş, performans durumu, yandaş hastalık ve ailede meme kanseri bulunup bulunmaması idi. Tümörle ilgili parametreler; hastalığın evresi, primer tümör evresi, tümör çapı ve volümü, tümörün yerleşimi, histolojik ve nukleer grade'i (HG, NG), ekstansif intraduktal komponent, perinöral invazyon (PNI), kan ve lenf damar invazyonu, lenfatik ve desmoplastik reaksiyon, cilt invazyonu, pektoral kas invazyonu, multifokalite, reseptör durumu (östrojen ve progesteron) ve mammografide mikrokalsifikasyon varlığı idi. Tedavi ile ilgili parametreler ise cerrahi tipi, cerrahi ve radyoterapi arası süre, RT süresi, KT ve hormonal tedavi (tamoksifen ve aromataz inhibitör) yapılıp yapılmaması idi.



Olguların hastaliksız sağkalım süreleri için operasyon tarihinden lokal ve uzak yinelemeye kadar geçen süre alındı. Genel sağkalım süresi operasyon tarihinden başlatıldı ve hayatta olanların süreleri Mart 2008 tarihinde; ölenlerin ise ölüm tarihlerinde sona erdirildi. Hastalığa özgü sağkalım süresi tanı tarihinden hastalığa bağlı ölene veya Mart 2008 tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi.

İstatiksel Analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL) 13.0 paket program kullanılarak yapıldı. Tek değişkenli analizlerde Kaplan-Meier eğrilerinin Log-Rank yöntemiyle karşılaştırması yapıldı ve  $p \leq 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Yaşam süresi tabloları ile 5 ve 10 yıllık sağkalım hesaplandı. Olgu sayısı yetersiz olduğu için çok değişkenli analiz yapılmadı.

## BULGULAR

Ortalama izlem süresi 50 (aralık: 6-143) ay olup, değerlendirme sırasında 11'i hastalığa bağlı, 15'i hastalık dışı sebeplerle (beyin tümörü, kardiyovasküler hastalık, senilite, böbrek tümörü) olmak üzere toplam 26 olgunun öldüğü, 38 olgunun sağ olduğu görüldü. Olgulardan 3'ünde (%4,7) (4. 7. ve 29. aylarda) lokal yineleme saptandı. Birinci olguda MKC sonrası tümör yatağında in situ duktal karsinom saptandı ve takibe alındı. İkinci olguda MKC sonrası, üçüncü olguda MRM sonrası yaygın cilt lezyonlarından alınan biyopsi sonuçlarının invaziv duktal karsinom gelmesi üzerine ikinci seri kemoterapi başlandı. Kemoterapi uygulanan iki olgu hastalık nedeniyle kaybedilirken, biyopsi sonucu in situ duktal karsinom gelen olgu sağ ve hastaliksız olarak takip edilmektedir. Olgular lokal yineleme risk faktörleri açısından incelendiğinde, bir olguda tümör çapının 5 cm üzerinde olduğu, iki olguda EKI var olduğu görüldü. Olgu sayısı yetersiz olduğu için lokal yineleme üzerinde istatistiksel analiz yapılmadı.

İzlem süresi içinde olguların 13'ünde (%20,3) uzak metastaz saptandı. Metastaz bölgelerinin dağılımı kemik 8/13 (%60), akciğer 1/13 (%8), karaciğer 1/13 (%8), abdominal LAP 1/13 (%8), şeklinde idi. Ayrıca 1 olguda (%8), kemik ve karşı aksilla ve yine 1 olguda (%8), hem kemik hemde akciğer metastazı birlikte gözlemlendi. Değerlendirme sırasında metastaz gelişen olguların 3'ünün sağ, 10'unun ise hastalığa özgü nedenlerle kaybedildiği belirlendi.

Olguların 10'unda 2. primer kanser (endometriyum Ca, karşı meme Ca, renal cell Ca, kolon Ca ve beyin tümörü) tespit edildi. Bu olgularda 2. primer kansere sebep olabilecek genetik veya diğer özellikler incelenmedi. Bu olguların 6'sı (%60) meme kanseri tanısından sonra 2. primer kanser tanısı aldı. İkinci primer kanserli olguların hiçbirinde uzak metastaz gözlenmezken 1 olgu hastalığa özgü, 3 olgu hastalık dışı nedenlerle (senilite, beyin tümörü) kaybedildi. Halen 6 olgu sağ olarak takibimiz altındadır.

Hastaliksız sağkalım süresi median 41 ay (aralık: 0-143) olarak belirlendi. Beş yıllık ve 10 yıllık HSK süreleri sırasıyla %74 ve %63 idi. HSK

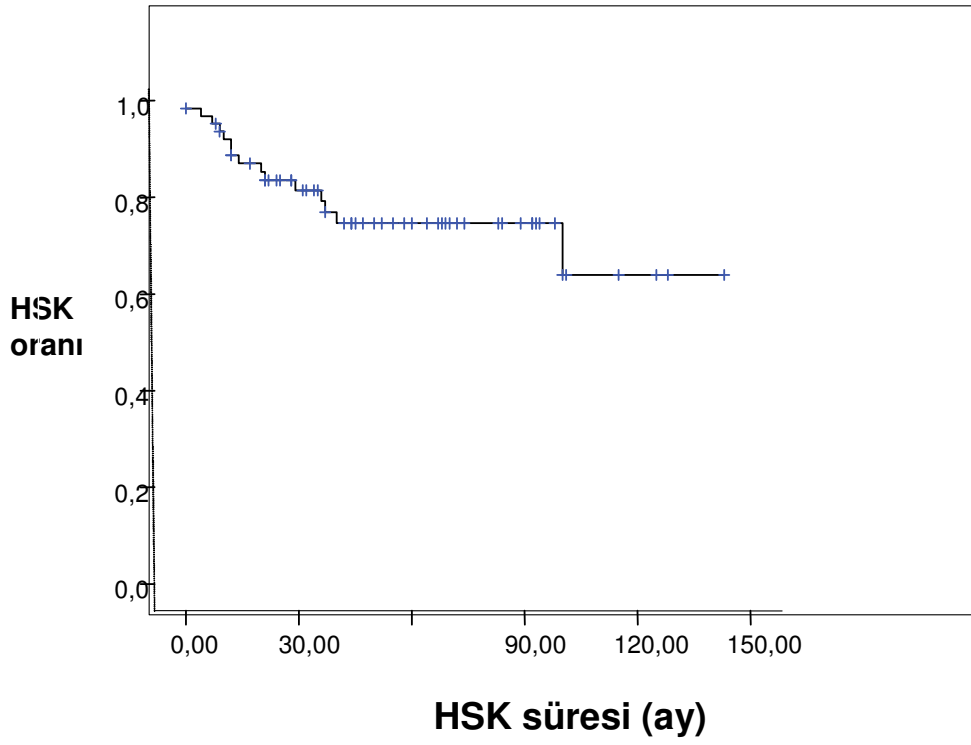
üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli analizleri Kaplan-Meier Log-Rank yöntemiyle yapıldı.

Elde edilen sonuçlara göre HSK için istatistiksel anlamlı prognostik faktörler; lateralite ( $p=0.032$ ), hastalık evresi ( $p<0.000$ ), T evresi ( $p=0.007$ ), N evresi ( $p<0.000$ ), pozitif nod sayısı ( $p=0.001$ ), metastatik lenf nodu çapı ( $p=0.047$ ), ER ( $p=0.001$ ), PR ( $p=0.045$ ), lenf damarı invazyonu ( $p=0.022$ ), cilt invazyonu ( $p<0.000$ ), pektoral kas invazyonu ( $p<0.000$ ), neoadjuvan KT ( $p=0.005$ ), preRTKT ( $p=0.039$ ) ve toplam KT sayısı ( $p=0.037$ ) idi.

Beş yıllık HSK oranı, sol yerleşimli kanserde (%86), sağdakilere göre (%59) daha iyi bulundu ( $p=0.032$ ). Sol meme yerleşimli 31 olgu incelendiğinde, 22 olgunun erken evre (Evre I-II) olduğu ve 15 olguya MRM uygulandığı görüldü. Ayrıca çalışmamızda metastaz gelişen 13 olgunun 9'unun sağ meme kanserli olgular olduğu görüldü. Günümüzde kişisel koruma blokları, mamma interna lenf nodüllerinin uygun elektron enerjisi ile tedavisi ve RT tekniklerinin ilerlemesi ile kalbin aldığı doz büyük ölçüde azalmıştır. Bu bulguların, olgularımızdaki sol yerleşimli kanserlerde bulunan yüksek HSK oranı için olası nedenler olduğu düşünüldü. T1-T2 tümörlerde HSK oranı (%85), T3-T4 tümörlere göre (%44) daha iyi ( $p=0.007$ ) iken, lenf nodu negatif olanlarda HSK oranı (%92), pozitiflerden (%61) iyi bulundu ( $p=0,014$ ). Pozitif lenf nodu sayısı 1-3 arasında olanlarda HSK oranı %78, 4-10 olanlarda %56, 11 ve üstü olanlarda ise %31 idi ( $p=0.001$ ). Metastatik lenf nodu çapı 0-1 cm olanlarda HSK oranı %56, 1,1-2,5 cm olanlarda %65, 2,6-3 cm olanlarda %38, 3,1 cm üzerindekiilerde %100 idi ( $p=0.047$ ). Genel görüş olarak bakıldığında çap arttıkça sağkalım azalmaktadır. Çalışmamızda olguların sadece 7'sinde çapın  $>2.5$  cm olmasının bu sonucu doğurduğu düşünüldü. ER pozitif olanların HSK oranları (%88), negatif olanlardan daha iyi (%49) iken ( $p= 0.001$ ), aynı şekilde PR pozitiflerin HSK oranları (%89), negatiflerden daha iyi (%55) idi ( $p=0.045$ ). Lenf damarı invazyonu olmasının HSK'ı düşürdüğü görüldü ( $p=0.022$ ), Neoadjuvan KT alanlarda HSK oranı (%54) düşük ( $p=0.005$ ), preRTKT alanlarda HSK oranı (%65) düşük olarak hesaplandı ( $p=0.039$ ), Toplam verilen KT sayısı 0-3 arasında olanlarda HSK %83, 4 ve üstü olanlarda %65 olarak bulundu ( $p=0.037$ ). Neoadjuvan KT ve

preRTKT alan olguların ileri evre olmaları HSK oranlarının düşük çıkmasına sebep olmuştur. Ayrıca toplam 0-3 arası kemoterapi alanlar daha erken evrede olduklarından HSK oranları daha iyidir. Hasta sayısı yetersiz olduğu için aynı evredeki hastalar için karşılaştırma yapılamamıştır.

HSK eğrisi şekil 1'de hastalıksız sağkalım üzerine etkili olan faktörler ve 5 yıllık HSK oranları tablo 2 'de gösterildi.



**Şekil – 1: Hastalıksız Sağkalım Eğrisi**

**Tablo - 2: Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler**

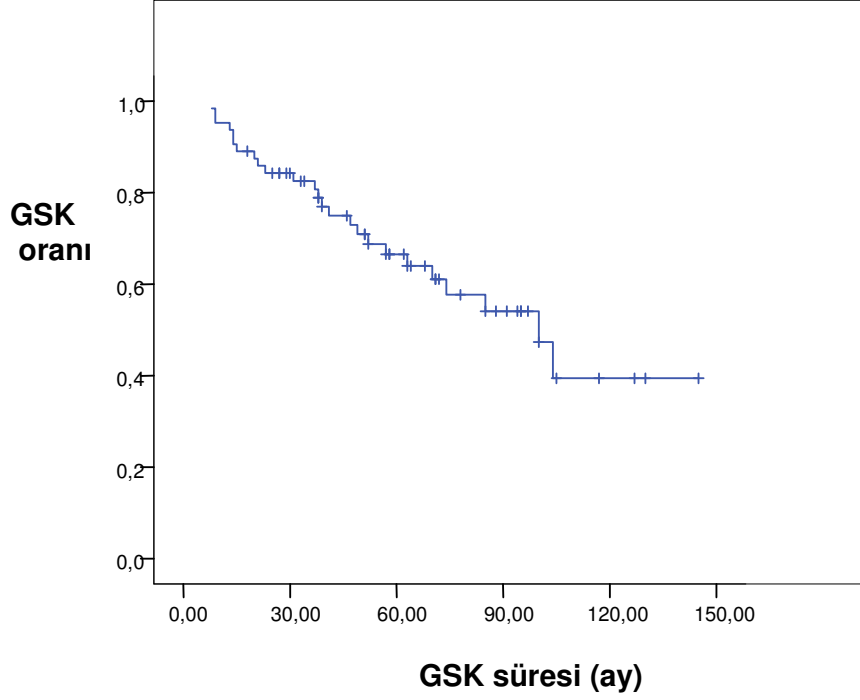
Özellik	5 Yıllık HSK oranı	P değeri	Özellik	5 Yıllık HSK oranı	P değeri	Özellik	5 Yıllık HSK oranı	P değeri
Yaş ≤ 80 yaş > 80 yaş	%75 %63	0.803	N Evresi N0 N1 N2-3	%92 %79 %35	<0.000	Pektoral kas invazyonu var yok	%0 %76	<0.000
KPS 100-90 70-80	%73 %82	0.712	Total Nod 10'dan az 10'dan fazla	%69 %77	0.316	Mamografi Kalsifikasyon var yok	%79 %73	0.869
Yandaş hastalık var yok	%85 %60	0.076	Pozitif Nod 0 1-3 4-10 11 ve üstü	%92 %78 %56 %31	0.001	Nükleer grade grade1 grade2 grade3	%83 %71 %67	0.549
Ailede meme kanseri var yok	%78 %73	0.525	Metastatik LN çapı N0 0-1cm 1.1-2.5cm 2.6-3cm 3.1cm	%92 %56 %65 %38 %100	0.047	Histolojik grade grade 1 grade 2 grade 3	%74 %69 %69	0.918
Histoloji İDC Diğer	%74 %73	0.898	EKI N0 Var yok	%92 %70 %64	0.066	ER pozitif negatif	%88 %49	0.001
Lateralite sağ sol	%59 %86	0.032	EIK var yok	%100 %67	0.865	PR pozitif negatif	%89 %55	0.045
Lokalizasyon ÜDK Diğer	%68 %100	0.392	Lenfositik reaksiyon var yok	%70 %78	0.419	Neoadjuvan KT alan almayan	%54 %82	0.005
Hastalık Evresi Evre I Evre II Evre III	%92 %93 %35	< 0.000	Desmoplastik reaksiyon var yok	%74 %74	0.787	Toplam KT 0-3 KT 4 ve üstü	%83 %65	0.037
T Evresi T1-T2 T3-T4	%85 %44	0.007	Kan damarı invazyonu var yok	%69 %75	0.886	PreRTKT alan almayan	%65 %81	0.039
Tümör Volümü ≤10cm <sup>3</sup> >10cm <sup>3</sup>	%84 %64	0.203	Lenf damarı invazyonu var yok	%47 %86	0.022	Cerrahi RT arası süre 0-60gün >60gün	%77 %81	0.790
Multisentrisite var yok	%63 %75	0.364	PNI var yok	%68 %76	0.608	Hormonoterapi alan almayan	%72 %100	0.236
N Evresi N0 N1 N2 N3	%92 %79 %48 %31	0.001	Cilt invazyonu var yok	%0 %84	<0.000			

Kısaltmalar: KPS: Karnofsky performans statusu, IDC: İnvasiv duktal karsinom, ÜDK: Üst dış kadran, T: Tümör, N: Lenf nodu evresi, LN: Lenf nodu, EIK: Ekstansif intraduktal komponent, EKI: Ekstrakapsüler invazyon, PNI: Perinöral invazyon, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, preRTKT: RT öncesinde KT verilenler, MKC: Meme koruyucu cerrahi, MRM: Modifiye radikal mastektomi

HSK üzerine yapılan tek değişkenli analizlerde, kişisel faktörlerden yaşın, KPS'nün, tümöral faktörlerden; tümör boyutunun, histolojinin, ekstensif intraduktal komponent varlığının, mikrokalsifikasyonun, lenfatik reaksiyon, desmoplastik reaksiyon, kan damar invazyonu ve perinöral invazyonun, tedavi ile ilgili faktörlerden, disseke lenf nodu sayısının ve tamoksifen kullanımının HSK üzerinde anlamlılık değeri saptanmazken (tümü  $p>0.05$ ), EKI ( $p=0,066$ ) anlamlılık değerine yakın bulundu. EKI mevcut olan olgularda ( $n=28$ ) HSK %70 iken olmayanlarda ( $n=8$ ) %64 bulundu. EKI olmayan olgular incelendiğinde tümünde ( $n=8$ ) grade 2-3 tümör, 5'inde lokal ileri evre hastalık olduğu ve bu kötü prognostik faktörlerin düşük HSK'a sebep olduğu düşünöldü. Yandaş hastalığı olanlarda sağkalım %85, olmayanlarda %60 bulundu ( $p=0076$ ). Olgularımızın 46'sında (%92) tek, 4'ünde (%8) iki yandaş hastalık bir arada idi. İlgili literatürde de (19) belirtildiği gibi ko-morbid hastalık sayısı 3 veya 7'den fazla olduğunda mortalite oranı artmaktadır. Olgularımızın %92'sinde tek ko-morbid hastalık olmasının sağkalımı etkilemediğini düşünmekteyiz.

GSK ile ilgili değerlendirmelerde, olguların 5 ve 10 yıllık GSK oranları %58 ve %37 olarak hesaplandı. Elde edilen sonuçlara göre GSK için istatistiksel anlamlı prognostik faktörler; neoadjuvan KT ( $p=0.020$ ), cilt invazyonu ( $p=0.041$ ) ve metastaz ( $p=0.001$ ) olarak bulundu. Cilt invazyonu olanlarda 5 yıllık GSK oranı %23, olmayanlarda %63 olarak hesaplandı ( $p=0,041$ ). Neoadjuvan KT alanlarda GSK oranı %17 iken olmayanlarda %69 idi ( $p= 0,020$ ). Bu sonucun neoadjuvan KT uygulan olguların ileri evre olmasından kaynaklandığı düşünöldü. Metastazı olan olgularda GSK oranı %25 iken, metastaz olmayanlarda %67 ( $p=0,001$ ) olarak hesaplandı.

GSK eğrisi şekil 2'de, GSK üzerine etkili parametreler ve ortalama GSK oranları tablo 3 'de gösterildi



**Şekil – 2: Genel Sağkalım Eğrisi**

Yapılan analizlerde; kişisel faktörlerden; yaşın, tümöral faktörlerden; tümörün lokalizasyonunun, tümör boyutu ve histolojinin, ekstansif intraduktal komponent varlığının, mikrokalsifikasyonun, ER ve PR'nin, lenfatik reaksiyon, kan damar invazyonu, perinöral invazyonun, ve lokal yinelemenin, tedavi ile ilgili faktörlerden; disseke lenf nodu sayısının, GSK üzerinde anlamlılık değeri saptanmazken (tümü  $p>0.05$ ), MKC uygulananlarda sağkalım daha iyi ve anlamlılık değerine yakın ( $p=0,057$ ) olarak bulundu. MKC uygulanan 34 olgunun 28'inin erken evre (Evre I-II) hastalık olmasının bu sonucu doğrduğunu düşünmekteyiz.

**Tablo – 3: Genel Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler**

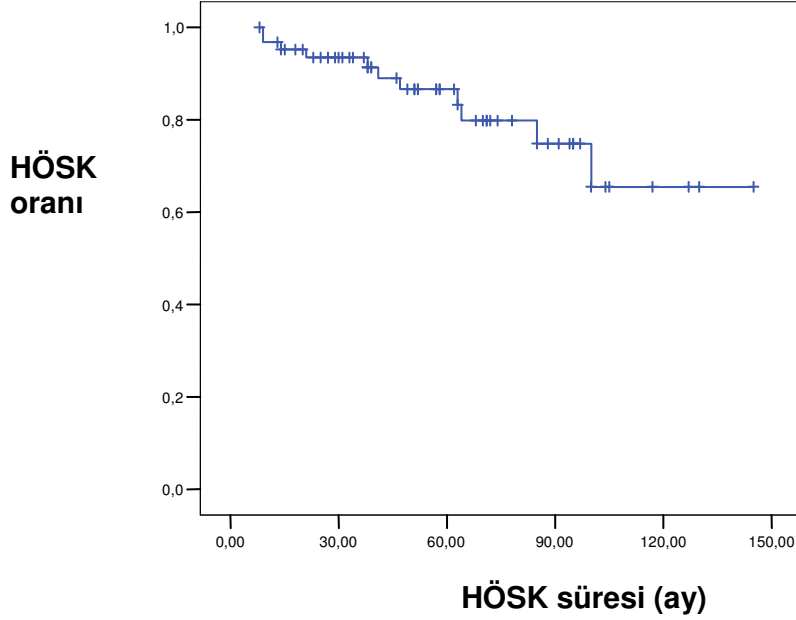
Özellik	5 Yıllık GSK oranı	P değeri	Özellik	5 Yıllık GSK oranı	P değeri	Özellik	5 Yıllık GSK oranı	P değeri
Yaş ≤ 80 yaş > 80 yaş	%59 %63	0.191	N Evresi N0 N1 N2 N3	%67 %55 %28 %20	0.473	PNI var yok	%47 %62	0.979
KPS 100-90 70-80	%57 %67	0.834	Total Nod 10'dan az 10'dan fazla	%57 %58	0.920	Cilt invazyonu var yok	%23 %63	0.041
Yandaş hastalık var yok	%72 %37	0.444	Pozitif Nod 0 1-3 4-10 11 ve üstü	%67 %58 %21 %58	0.305	Pektoral kas İnvazyonu var yok	%0 %59	0.377
Ailede meme kanseri var yok	%48 %61	0.237	Metastatik LN çapı O 0-1cm 1.1-2.5cm 2.6-3cm 3.1cm	%67 %48 %53 %50 %100	0.560	ER pozitif negatif	%66 %53	0.155
Histoloji İDC Diğer	%55 %59	0.916	EKI N0 var yok	%66 %49 %53	0.663	PR pozitif negatif	%67 %46	0.411
Lateralite Sağ Sol	%48 %67	0.176	EIK var yok	%100 %50	0.343	Cerrahi tipi MKC MRM	%74 %41	0.057
Lokalizasyonu ÜDK ÜİK ADK AİK Areola	%55 %75 %72 %38 %0	0.590	Nükleer grade grade 1 grade 2 grade 3	%72 %57 %49	0.548	Neoadjuvan KT alan almayan	%17 %69	0.020
Hastalık Evresi Evre I Evre II Evre III	%53 %69 %36	0.078	Histolojik grade grade 1 grade 2 grade 3	%47 %78 %44	0.358	Toplam KT 0-3 KT 4 ve üstü	%70 %100	0.480
T Evresi T1 T2 T3 T4	%57 %78 %38 %27	0.072	Lenfositik reaksiyon var yok	%57 %60	0.165	PreRTKT alan almayan	%50 %65	0.254
Multisentrisite var yok	%70 %57	0.641	Desmoplastik reaksiyon var yok	%53 %63	0.094	Hormonoterapi alan almayan	%60 %58	0.513
Mamografi Kalsifikasyon var yok	%60 %60	0.817	Kan damarı invazyonu var yok	%43 %62	0.724	Metastaz yok var	%67 %25	0.001
Primer Tümör Volümü ≤10cm <sup>3</sup> >10cm <sup>3</sup>	%55 %62	0.626	Lenf damarı invazyonu var yok	%52 %61	0.630	Lokal yineleme yok var	%60 %0	0.104

Kısaltmalar: KPS: Karnofsky performans statusu, IDC: İnvaziv duktal karsinom, ÜDK: Üst dış kadran, ÜİK: Üst iç kadran, ADK: Alt dış kadran, AİK: Alt iç kadran, T: Tümör, N: Lenf nodu evresi, LN: Lenf nodu, EIK: Ekstensif intraduktal komponent, EKI: Ekstrakapsüler invazyon, PNI: Perinöral invazyon, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, preRTKT: RT öncesinde KT verilenler, MKC: Meme koruyucu cerrahi, MRM: Modifiye radikal mastektomi



HÖSK üzerine yapılan değerlendirmelerde, olguların 5 ve 10 yıllık HÖSK oranları sırasıyla %80 ve %63 idi. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde HÖSK için anlamlı prognostik faktörler; hastalık evresi ( $p<0.000$ ), tümör evresi ( $p=0.001$ ), ER ( $p=0.028$ ), neoadjuvan KT ( $p=0.026$ ), N evresi ( $p=0.003$ ), lenf damarı invazyonu ( $p=0.005$ ), cilt invazyonu ( $p<0.000$ ) ve metastaz ( $p<0.000$ ) olarak bulundu.

Elde edilen sonuçlara göre; 5 yıllık HÖSK oranları, evre I olgularda %100 iken, evre II olgularda %92 ve evre III olgularda %45 idi ( $p<0.000$ ). T1-T2 evresinde HÖSK oranı %92, T3-T4 evresinde %46 olarak hesaplandı ( $p=0.001$ ). ER pozitif olgularda HÖSK oranı (%88), negatiflerden (%71) daha iyi ( $p=0.028$ ) ve neoadjuvan KT almayan olgularda HÖSK oranı daha yüksek (%87) bulundu ( $p=0.026$ ). Neoadjuvan KT alan 19 olgunun 10'u lokal ileri evre hastalık olmasının sağkalımı kötüleştirirken, neoadjuvan KT almayan 17 olgunun 10'unun erken evre (Evre I-II) hastalık olmasının sağkalımı arttırdığı düşünülmektedir. Lenf nodu negatif olgularda HÖSK oranı %96, pozitiflerde %69 olarak hesaplandı ( $p=0.003$ ). Lenf damarı invazyonu saptananlarda HÖSK oranı düşük (%59) bulundu ( $p=0.005$ ). Cilt invazyonu olanlarda HÖSK %32, olmayanlarda %87 olarak hesaplandı ( $p<0.000$ ). Metastaz saptananlarda HÖSK oranı %25 iken saptanmayanlarda %97 olarak hesaplandı ( $p<0.000$ ). Lokal yineleme olmayanlarda HÖSK %83 olup anlamlıdır ( $p=0.001$ ). Çalışmamızda lokal yineleme 3 olguda görülmüş, 2 olgu hastalığa bağlı kaybedilirken 1 olgu sağ olarak takibimizdedir. Olgularda uzak metastaz gözlenmemiştir. HÖSK eğrisi şekil 3'de, HÖSK üzerine etkili parametreler ve 5 yıllık HÖSK oranları tablo 4'de gösterildi.



**Şekil – 3: Hastalığa Özgü Sağkalım Eğrisi**

HÖSK üzerine yapılan analizlerde; kişisel faktörlerden; yaşın ve ek hastalığın, tümöral faktörlerden; histolojinin, ekstansif intraduktal komponent varlığının, PR'nün, mikrokalsifikasyonun, lenfatik reaksiyon, kan damarı ve perinöral invazyonun, tedavi ile ilgili faktörlerden, çıkarılan lenf nodu sayısının hastalığa özgü sağkalım üzerinde anlamlılık değeri saptanmazken (tümü  $p>0.05$ ), lateralite ( $p=0.058$ ) ve MKC uygulananlar ( $p=0.052$ ) anlamlılık sınırında bulundu. HÖSK oranı MKC uygulananlarda %94, MRM uygulananlarda %63 bulunmuştur ( $p=0.052$ ). MKC uygulanan 34 olgunun 28'inin erken evre hastalık olmasının sağkalım avantajı sağladığı düşünmekteyiz. EKI olmayan olgularda sağkalım düşük olup (%67,  $p=0.054$ ) olgular incelendiğinde tümünde ( $n=8$ ) grade 2-3 tümör, 5'inde lokal ileri evre hastalık olduğu görüldü. ve bu kötü prognostik faktörlerin düşük HÖSK'a sebep olduğu düşünüldü.

**Tablo - 4 : Hastalığa Özgü Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler**

Özellik	5 Yıllık HÖSK oranı	P değeri	Özellik	5 Yıllık HÖSK oranı	P değeri	Özellik	5 Yıllık HÖSK oranı	P değeri
Yaş ≤ 80 yaş > 80 yaş	%79 %88	0.874	N Evresi N0 N1-2-3	%96 %69	0.026	PNİ var yok	%68 %83	0.966
KPS 100-90 70-80	%78 %100	0.302	Total Nod 10'dan az 10'dan fazla	%67 %85	0.484	Pektoral kas invazyonu var yok	%0 %81	0.048
Yandaş Hastalık var yok	%90 %58	0.404	Pozitif Nod 0 1-3 4-10 11 ve üstü	%96 %77 %61 %58	0.005	Cilt invazyonu var yok	%32 %87	0.000
Ailede meme kanseri var yok	%78 %80	0.968	Metastatik LN çapı N0 0-1cm 1.1-2.5cm 2.6-3cm 3.1cm	%96 %57 %79 %50 %100	0.132	Cerrahi tipi MKC MRM	%94 %63	0.052
Histoloji İDC Diğer	%84 %68	0.434	EKI N0 var yok	%96 %83 %67	0.054	Neoadjuvan KT alan almayan	%46 %87	0.026
Lateralite Sağ Sol	%65 %93	0.058	EIK var yok	%100 %69	0.765	Toplam KT 0-3 KT 4 ve üstü	%86 %100	0.265
Tümör Lokalizasyonu ÜDK ÜİK ADK Alk Areola	%74 %100 %90 %100 %0	0.414	Nükleer grade grade 1 grade 2 grade 3	%88 %81 %69	0.392	PreRTKT alan almayan	%73 %85	0.159
Hastalık Evresi Evre I Evre II Evre III	%100 %92 %45	0.000	Histolojik grade grade 1 grade 2 grade 3	%76 %90 %73	0.700	Cerrahi RT arası süre 0-60gün >60 gün	%79 %86	0.750
T Evresi T1-2 T3-4	%92 %46	0.001	N Evresi No N1 N2-3	%96 %78 %55	0.001	Lenf damarı invazyonu var yok	%59 %89	0.005

T Evresi			ER			Hormonoterapi		
T1	%95	0.005	pozitif	%88	0.028	alan	%78	0.387
T2	%91		negatif	%71		almayan	%100	
T3	%53							
T4	%42							
Primer Tümör Volümü			PR			Lokal yineleme		
≤10cm <sup>3</sup>	%86	0.169	pozitif	%91	0.099	yok	%83	0.001
>10cm <sup>3</sup>	%74		negatif	%63		var	%0	
Multisentrisite			Lenfositik reaksiyon			İkinci primer		
var	%88	0.766	var	%79	0.293	yok	%79	0.778
yok	%78		yok	%80		var	%82	
Mamografi Kalsifikasyon			Desmoplastik reaksiyon			Bilateral Meme kanseri		
var	%71	0.662	var	%75	0.125	yok	%80	0.592
yok	%84		yok	%84		var	%67	
N Evresi			Kan damarı invazyonu			Metastaz		
No	%96	0.003	var	%61	0.320	yok	%97	0.000
N1	%78		yok	%84		var	%25	
N2	%50							
N3	%58							

Kısaltmalar: KPS: Karnofsky performans statusu, IDC: İnvaziv duktal karsinom, ÜDK: Üst dış kadran, ÜİK: Üst iç kadran, ADK: Alt dış kadran, AİK: Alt iç kadran, T: Tümör, N: Lenf nodu evresi, LN: Lenf nodu, EİK: Ekstensif intraduktal komponent, EKİ: Ekstrakapsüler invazyon, PNI: Perinöral invazyon, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, preRTKT: RT öncesinde KT verilenler, MKC: Meme koruyucu cerrahi, MRM: Modifiye radikal mastektomi

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri Amerika'daki kadınlarda en sık tanı konulan kanserdir ve kanserden ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir. 2005'te, kayıtlara geçen 212.930 yeni meme kanseri olgusu ve 40.870 meme kanseri ölüm olgusu vardı. Meme kanseri riski yaşla birlikte artmaktadır ve meme kanseri olguların yaklaşık olarak %50'sine 65 yaş ve üzerindeki kadınlarda tanı konulmaktadır (2).

Meme kanseri olan yaşlı hastalara; meme koruyucu cerrahi, endikasyon olduğunda aksiller lenf nodu diseksiyonu ve radyoterapi uygulama oranı, genç hastalara göre daha azdır (24). Daha yaşlı kadınların adjuvan kemoterapi alma oranında tümör boyutundan bağımsız olarak daha azdır. Du XL ve ark. tarafından yapılan bir çalışma farklı evrelerdeki tümörlerin tümünde kemoterapi kullanımının yaş artıka anlamlı şekilde azaldığını göstermiştir. 65-69 yaş aralığında kemoterapi alma oranı %49 iken, 80 yaş ve üzeri olanlarda bu oran %10 olarak bulunmuştur. Ayrıca eşlik eden tıbbi hastalıkları fazla olan olguların kemoterapi alma olasılığının, sağlıklı kadınlardan daha az olduğunu bildirmişlerdir (33). Çalışmamızda olguların 36'sına (%56) KT uygulanırken, 28'ine (%44) uygulanmamıştır. KT uygulanmayan olgulardan 13'ünün 75 yaş üstü olduğu, 10'unun ko-morbid hastalığının olduğu ve 5'inin tümör çapının 1 cm'nin altında olduğu görülmüştür. New York Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ve University of California Los Angeles'da yapılan diğer bir çalışmada meme kanseri tedavisinde uzmanlaşan 28 onkoloğa yüksek riskli meme kanseri olan yaşlı olgulara, varsayıma dayalı senaryolara göre adjuvan tedavi önermeleri istendi. Hekimlerin tümü yüksek riskli ve lenf nodu pozitif meme kanseri olan 70 yaşındaki bir kadına adjuvan kemoterapiyi önerirken; aynı kadın 85 yaşında olduğunda hekimlerin %61'i (n=17) kemoterapi önerdi. Hastanın sağlık / fonksiyonel durumu kötüye gittikçe, adjuvan kemoterapi öneren hekimlerin oranı da azaldığı görülmüştür (39). Çalışmamızda 80 yaş altı 33 olgu KT alırken, 80 yaş üstü 3 olguya KT uygulanmıştır. KT uygulanan olguların 3'ünün evre I, 15'inin evre II ve 18'inin evre III olduğu görülmüştür.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) tarafından yapılan metaanalizde lokorejyonel yinelemenin 3/4'ünün ilk tedaviden sonraki beş yılda görüldüğü saptanmıştır. Bu metaanalize göre 5 yılda oluşması engellenen her 4 lokal yineleme için randomizasyondan 15 yıl sonra 1 meme kanserine bağlı ölüm engellenmektedir. Bu nedenle 5 yılda RT ile lokal kontrolde %20 artış elde edilmesi, 15 yılda genel sağkalımda %5'lik gelişme sağlamaktadır (40). MD Anderson kanser merkezinde 161'i 60 yaşın üzerinde olan, 1031 meme kanserli olguda yapılan analizde, 5 cm'den büyük tümörü olan veya  $\geq 4$  pozitif lenf nodu olan kadınlarda lokorejyonel yinelemenin %20-30'lar civarında olduğunu gösterilmiştir. T evresine ve tutulan lenf nodlarının sayısına ek olarak, 2 mm veya üzerindeki ektranodal yayılımın da anlamlı şekilde lokorejyonel yineleme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41). Çalışmamızda olgularımızın 3'ünde (%4,7) (4. 7. ve 29. aylarda) lokal yineleme saptandı. Birinci olguda MKC sonrası tümör yatağında in situ duktal karsinom saptandı ve takibe alındı. İkinci olguda MKC sonrası, üçüncü olguda MRM sonrası yaygın cilt lezyonlarından alınan biyopsi sonuçlarının invaziv duktal karsinom gelmesi üzerine ikinci seri kemoterapi başlandı. Kemoterapi uygulanan iki olgu hastalık nedeniyle kaybedilirken, biyopsi sonucu in situ duktal karsinom gelen olgu sağ ve hastalısız olarak takip edilmektedir. Olgular lokal yineleme risk faktörleri açısından incelendiğinde, bir olguda tümör çapının 5 cm üzerinde olduğu, iki olguda EKI var olduğu görüldü. Olgu sayısı yetersiz olduğu için de lokal yineleme üzerinde istatistiksel analiz yapılmadı.

Başka bir çalışmada, British Columbia Cancer Agency'e refere edilen, 70 yaş ve üstü, MRM uygulanmış, yüksek riskli meme kanseri (>5 cm tümör veya  $\geq 4$  pozitif aksiler lenf nodu) olan, 233 olguya ait veriler toplanmış (42). Postmastektomi radyoterapi (PMRT) uygulanan (n=147) ve uygulanmayan olgulardan (n=86) iki grup oluşturularak, tümör ve tedavi özellikleri karşılaştırılmıştır. Lokal ve rejional yineleme, uzak yineleme, HÖSK ve GSK ile ilgili tek değişkenli ve çok değişkenli 10 yıllık Kaplan- Meier analizleri yapılmıştır. RT uygulanmayan grupta lokal ve rejional yineleme %28 iken uygulananlarda %15.5 (p=0.03) bulunmuştur. Uzak yineleme, HÖSK ve GSK

her iki grup arasında benzer olduğu bulunmuştur (tümü  $p>0.05$ ). Çalışmamızda olguların 34'üne MKC (%53.1), 30'una (%46.9) MRM uygulandı. MRM uygulanan olguların 3'ünde tümör çapı  $\geq 5$  cm, 20'sinde lenf nodu pozitifliği olduğu ve 7'sinde yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapıldığı için tüm olgulara postop RT uygulandı.

Meme kanserinde aksiller lenf nodu durumu ve tümör çapı sağkalımı belirlediği bilinen en güçlü prognostik faktörlerdir. Fisher ve ark'nın çalışmasında lenf nodu sayısının artmasıyla beş yıllık sağkalımın azaldığı gösterilmiştir. Metastatik lenf nodu sayısı, seviyesi, tümör çapı ve ektranodal yayılım bulunmasının prognozla ilişkisi olduğu bildirilmektedir (20). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak beş yıllık HSK oranları; T1-T2 tümörlerde (%85), T3-T4 tümörlere göre (%44) daha iyi ( $p<0.007$ ) bulundu. Lenf nodu negatif olgularda HSK oranı (%92), pozitiflerden (%61) daha iyi idi ( $p=0,014$ ). Pozitif lenf nodu sayısı 1-3 arasında olanlarda HSK oranı %78, 4-10 arasında olanlarda %56, 11 ve üstü olanlarda ise %31 idi ( $p=0.001$ ). Metastatik lenf nodu çapı 0-1 cm olanlarda HSK oranı %56, 1,1-2,5 cm olanlarda %65, 2,6-3 cm olanlarda %38, 3,1 cm üzerindekiilerde %100 idi ( $p=0.047$ ). Genel görüş olarak bakıldığında çap arttıkça sağkalım azalmaktadır. Çalışmamızda olguların sadece 7'sinde çapın  $>2.5$  cm olmasının bu sonucu doğurduğunu düşünmekteyiz.

Ailesel meme kanseri anamnezi, yeni tanı alan meme kanserli olguların yaklaşık %20'sinde saptanmakta olup prognostik önemi tartışılmaktadır. Bazı çalışmalarda her ne kadar aile öyküsünün prognozu etkilemediği savunulsa da ailede meme kanseri hikayesinin sağkalımı azalttığını görmüşlerdir. (16,17). Çalışmamızda beş yıllık HÖSK oranı, ailede meme kanseri anamnezi olan olgularda %78, olmayanlarda %80 ( $p=0.968$ ) iken GSK oranı sırasıyla %48 ve %61 olarak hesaplandı ( $p=0.237$ ). Ailede meme kanseri anamnezinin çalışmada anlamlı bulunmamasının hasta sayısı yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Pierga Y. ve ark'nın çalışmasında (43) meme kanserinin 70 yaş üstü kadınlarda sıklıkla hormon bağımlı ve düşük proliferasyon indeksli olduğu, sadece %12 tümörde yüksek histolojik grade (G3) olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda nükleer grade belirtilen 35 olgunun 12'sinde (%18,8) grade-1, 12'sinde (%18,8) grade-2 ve 11'inde (%17,2) grade-3 hastalık saptandı. Grade-3 olgular için 5 yıllık HSK, GSK ve HÖSK oranları sırasıyla %67, %49 ve %69 bulundu ( tümü  $p>0.005$ ).

San Antonio verilerinde (21) tümörde steroid hormon reseptörü pozitifliğinin yaşla arttığı, yaşlılarda meme kanserinin farklı biyolojik ve klinik karakteristiklerinin olduğu gösterilmiştir. San Antonio verilerinde ayrıca yaşlı hastaların tümörlerinin normal p53 ve negatif cerbB2 olma eğiliminde olduğunu belirtilmiştir. Hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron) pozitif olan grupta, negatif olan gruba göre daha düşük mortalite ve yineleme oranları tespit edilmektedir. Ayrıca pozitif olan grupta adjuvan hormon tedavi uygulamaları (tamoksifen) sağkalım avantajı sağlamaktadır (44,45). Çalışmamızda immunohistokimyasal incelemede 41 (%64.1) olguda östrojen reseptörü ve 40 (%62.5) olguda progesteron reseptörü pozitif bulundu. Literatürle uyumlu olarak reseptör pozitif olgularda sağkalım daha iyi bulunmuştur. ER ve PR negatif olgularda beş yıllık HSK oranı, sırasıyla %49 ve %55 iken pozitiflerde sırasıyla %88 ve %89 olarak hesaplandı (ER;  $p=0.001$  ve PR;  $p=0.045$ ).

Sonuç olarak

1- Çalışmamızda HSK üzerine etkili prognostik faktörler, lateralite, hastalık evresi, T evresi, N evresi, pozitif nod sayısı, metastatik lenf nodu çapı, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, lenf damarı invazyonu, cilt invazyonu, pektoral kas invazyonu, neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi preRTKT ve toplam KT sayısı, GSK üzerine etkili prognostik faktörler, neoadjuvan KT, cilt invazyonu ve metastaz, HÖSK üzerine etkili prognostik faktörler ise, hastalık evresi, tümör evresi, ER, neoadjuvan KT, N evresi, lenf damarı invazyonu, cilt invazyonu ve metastaz olarak bulundu.

2- Çalışmamızda, bağımsız değişkenleri saptamak ve çok değişkenli analizler yapmak için hasta sayısı yeterli değildir. Bu nedenle daha çok hasta sayılı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmanın diğer zayıf yönü de aksiller tutulum ve evre açısından hastaların homojen dağılım göstermemesidir.



3- Olgularımızdaki prognostik faktörlerin gençlerdekilere benzer olduğu saptandı. Bu nedenle adjuvan tedavi planlanırken, bireysel yaşam beklentisi, beklenen mutlak fayda, yandaş hastalıklar ve olası toksisite göz önünde bulundurularak multidisipliner yaklaşımla optimum tedavinin bu yaş grubuna da uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

4- İleri yaş grubu hastalara hak ettikleri önem verilerek kendi içlerinde randomize çalışmalara alınmaları ileride daha sağlıklı ve bilimsel verilere dayalı tedavi protokollerinin gelişmesine yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. www.cancer.org. American Cancer Society Atlanta, GA. Breast cancer facts and figures; 2005-2006: 2-3
2. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 564-571.
3. Hoover R. Breast cancer: geographic, migrant, and time-trend patterns In: Fortner JSP, ed. *Accomplishments in cancer research*. New York: Lippincot-Raven, 1996: 403- 425.
4. Anderson DE, Badzioch MD: Risk of familial breast cancer. *Cancer* 1985; 56: 383-387.
5. Futreal PA, Lio Q, Shattock-Eidens D, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 1994; 266: 120-122.
6. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J, et al. Age at menarche probability of ovulation and breast cancer. *Int J Cancer* 1982; 29: 13-20.
7. Feinleib M: Breast cancer and artificial menopause. A cohort study. *JNCI* 1968; 41: 315–320.
8. Veronesi U, Goldhirsch A, Yarnold J: Breast cancer. In Peckham M. Pinedo H, Veronesi U (eds): *Oxford Textbook of Oncology*, Vol. II, Oxford, University Press,1995; 99: 1243-1289.
9. Thomas HV, Reeves GK, Key TJA. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 922-928.
10. Colditz GA. Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
11. Sweeney C, Blair CK, Anderson KE, et al. Risk factors for breast cancer in elderly women. *Amer J Epidemiol.* 2004; 160: 868-875.
12. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 888-894.
13. Arriagada R, Le MC, Contesso G, et al. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann of Oncol* 2002; 13: 1404-1413.
14. Yancık R, Wesley MN, Ries LA, et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA* 2001; 285: 885-892.

15. Bouchardy O, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3580-3587.
16. Russo A, Smith A, Gestri D, et.al. Does family history influence survival in breast cancer cases? *Int J Cancer* 2002; 99: 427-430
17. Anderson DE, Badzioch MD. Survival in familial breast cancer patients. *Cancer* 1986; 58: 360-365.
18. Mor V, Masterson-Allen S, Goldberg RJ, Cummings FJ, et al. Relationship between age at diagnosis and treatments received by cancer patients. *J Am Geriat Soc* 1985; 33: 585-589.
19. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* 1994; 120: 104-110.
20. Fisher B, Redmond C, Poisson R. Eight-year results of a randomised clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *New Engl J Med* 1989; 320: 822-828.
21. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 550–556.
22. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, et al. Breast carcinoma in elderly women. Features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer* 2004; 101: 302–310.
23. Newcomb PA, Carbone PP. Cancer treatment and age: patient perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1580–1584.
24. Hurria A, Leung D, Trainor K, Borgen P, Norton L, Hudis C. Factors influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46: 121–126.
25. Bland KI, Scott-Conner BE, Menck H, et al. Axillary dissection in breast conserving surgery for stage I and stage II breast cancer: a National Cancer Data Base Study of patterns of omission and implications for survival. *J Amer Coll Surgeons* 1999; 188: 586–595.
26. Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, et al. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 2006; 91: 749–755.
27. Smith BD, Gross CP, Smith GL. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 681-690.

28. Smith BD, Haffty BG, Hurria A, et al. Postmastectomy radiation and survival older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4901–4907.
29. Wyckoff J, Greenberg H, Sanderson R, Wallach D, Balducci L. Breast irradiation in the older woman: a toxicity study. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 150-152.
30. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15: 963-968.
31. Bartyelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Impact of radiation dosed on local control, fibrosis and survival after breast conserving treatment: 10 year results of the EORTC 22881-10882. Proceeding of 29th annual San Antonio breast cancer symposium, San Antonio, Texas. Oral presentation December 14, 2006. Abstract 10.
32. Gennari R, Ricardo A. Breast cancer in elderly women. Optimizing the treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 110: 199–209.
33. Du XL, Goodwin JS. Population-based assessment of hospitalizations for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4636–4642.
34. Elkin EB, Hurria A, Mitra N, et al. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2757–2764.
35. Romond EH, Perez EA, Bryant, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New Engl J Med* 2005; 353: 1673–1684.
36. Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al. National Institute of Health Consensus Development Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1–3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 979–989.
37. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. ATAC Trialists Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–62.
38. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the american joint committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628.
39. Hurria A, Naeim A, Eklin E. Adjuvant treatment recommendations in older women with breast cancer-A survey of oncologists *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61: 255–260.
40. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local

recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–2106.

41. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2817–2827.
42. Lee J C, Truong P T, Kader H A. Original Article Postmastectomy Radiotherapy Reduces Locoregional Recurrence in Elderly Women with High-risk Breast Cancer. *Clin Oncol* 2005; 17: 623–629.
43. Pierga J, Gire V, Laurence V. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *The Breast* 2004; 13: 369–375.
44. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Capla R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncology* 1988; 6: 1076-1087.
45. Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. *Br J Cancer* 1988; 57: 608-611.

## TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez alıőmam sũresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen baőta sayın hocam Do. Dr. Lũtfi Őzkan'a ve tez danıőmanım Yrd. Doç. Dr. Sibel Kahraman etintaő'a, çalıőmalarıyla her zaman bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Meral Kurt'a, Yrd. Doç. Dr. Sũreyya Sarıhan'a, Uzm. Dr. Candan DemirŐz'e, değerli asistan arkadaőlarıma, bŐlũmũmũz çalıőanlarına, beni her zaman destekleyen canım babama, sevgili anneme, eőime ve çalıőmalarımın bitmesini sabırsızlıkla bekleyen oğluma teőekkũr ederim.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1973 yılında Kars'ın Ardahan ilçesinde doğdum. İlk öğrenimimi Petkim ilkokulunda, orta ve lise öğrenimimi Kocaeli Yarımca Lisesi'nde tamamladım. 1991 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 1997 yılında mezun oldum. 1998-1999 yılları arasında Kars, 2000-2003 yılları arasında Kocaeli ve Bursa'da sağlık ocaklarında görev yaptım. Nisan 2003 TUS sınavı ile Uludağ Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi AD'da araştırma görevlisi olmaya hak kazandım. Halen görevime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.