



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

**MEME KORUYUCU CERRAHİ VE RADYOTERAPİ
UYGULANAN T1-2N0M0 MEME KANSERLİ HASTALARDA
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Dr. Fatma Sena KURT ÇOBAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2007



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

**MEME KORUYUCU CERRAHİ VE RADYOTERAPİ
UYGULANAN T1-2N0M0 MEME KANSERLİ HASTALARDA
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Dr. Fatma Sena KURT ÇOBAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Lütfi ÖZKAN

BURSA-2007

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii-iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv-v
GİRİŞ.....	1-4
GEREÇ ve YÖNTEM.....	5-11
BULGULAR.....	12-18
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	19-28
KAYNAKLAR.....	29-36
TEŞEKKÜR.....	37
ÖZGEÇMİŞ.....	38

ÖZET

AMAÇ: Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan T1-2N0M0 meme kanserli olgularda prognostik faktörleri değerlendirmek.

GEREÇ VE YÖNTEM: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı (AD) Muammer Ağım (MA) Radyoterapi Merkezi'nde 1995-2005 yılları arasında meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası radyoterapi (RT) uygulanan 198 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Radyoterapi 2 Gy/fraksiyon doz ile tüm memeye 46-50 Gy ve tümör yatağına 16-20 Gy boost dozu verilerek toplam 66 Gy'e tamamlandı. Olguların medyan yaşı 50 (aralık: 28-85) olup, 115'i (%58) evre I, 83'ü (%42) evre II idi.

Sağkalım üzerine etkili prognostik faktörler demografik, tümörle ve tedaviyle ilgili parametreler olarak analiz edildi. İstatiksel analizler SPSS 13 paket program kullanılarak yapıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier Log Rank yöntemi ve sağkalım üzerinde etkili olan faktörlerin multivaryat analizlerinde ise Cox regresyon testi kullanıldı.

BULGULAR: Medyan 49 aylık (aralık: 2-137) izlem süresi içinde olguların 3'ünde (%1.5) lokal yinleme, 16'sında (%8) uzak metastaz saptanmış olup, lokal yinlemesi olan olguların hiçbirinde uzak metastaz izlenmemiştir. On olgu (%50) meme kanseri ve 10 olgu da komorbid hastalıklara bağlı olarak kaybedildi. Beş yıllık genel sağkalım (GSK) %95 ve hastalısız sağkalım (HSK) %86 olarak bulundu. HSK üzerine etkili faktörler; yaş ($p<0.001$), ailede meme kanseri hikayesi ($p=0.031$), evre ($p=0.006$), tümör çapı ($p=0.009$), tümör volümü ($p=0.004$), lenfovasküler invazyon ($p=0.023$), ve metastaz ($p<0.001$) olarak belirlenirken, GSK üzerine etkili faktörler ise; yaş ($p<0.001$), ailede meme kanseri hikayesi ($p=0.035$), evre ($p=0.007$), tümör çapı ($p=0.011$), tümör volümü ($p=0.046$), lenfovasküler invazyon ($p=0.017$) ve metastaz ($p<0.001$) olarak bulundu.

HSK ve GSK üzerinde etkili faktörlerin Cox regresyon analiziyle yapılan çok değişkenli değerlendirmesinde yaşı ($p<0,001$) ve metastaz ($p<0.001$) GSK üzerinde anlamlı parametreler olarak bulundu.

SONUÇ: Çalışmamızda T1-2 nod negatif meme kanserli olgularda yaş, ailede meme kanseri hikayesi, evre, tümör çapı ve volümü, lenfovasküler invazyon olması ve uzak metastaz olması önemli prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Erken evre meme kanseri, nod negatif, meme koruyucu cerrahi, prognostik faktörler, tümör boyutu.

SUMMARY

PROGNOSTIC FACTORS FOR THE PATIENTS WITH T1-2N0M0 BREAST CANCER WHO RECEIVED BREAST CONSERVING SURGERY AND RADIOTHERAPY

PURPOSE: The aim of this study is to identify the prognostic factors after breast conserving surgery and radiotherapy in patients with T1-2N0M0 breast cancer.

MATERIALS AND METHODS: In the Muammer Ağım (MA) Radiotherapy Center of Uludag University Medical Faculty Department of Radiation Oncology one hundred ninety eight patients threated with radiotherapy after breast conserving surgery during 1995-2005 were evaluated retrospectively. Radiotherapy was applied 46-50 Gy with a daily fraction dose of 2 Gy for the whole breast , 16-20 Gy boost for the tumor bed and total dose completed was 66 Gy. Median age was 50 (range: 28-85). One hundred and fifteen (58%) had stage I, 83 (42%) had stage II disease.

The prognostic factors were analysed as the parameters associated with demografic, tumor and therapy. The program SPSS 13 was used for statistical analysis. The survival analysis were calculated with Kaplan-Meier Log Rank method and Cox regression models were applied to identify multivariate analysis for the factors that influence on survey.

OUTCOMES: During a median follow-up duration of 49 months (range: 2-137) 3 patients (1,5%) developed local recurrence and 16 patients (8%) developed distant metastasis. No metastasis was detected in patients who developed local recurrence. Ten patients (50%) had died due to breast cancer and the other 10 patients had died because of comorbid illnesses. Five-year overall survival was 95% and disease-free survival was 86%. Age ($p<0.001$), family history in breast cancer ($p=0.031$), stage ($p=0.006$), tumor diameter ($p=0.009$) , tumor volume ($p=0.004$), lymphovascular invasion ($p=0.023$) and

metastasis ($p < 0.001$) were the prognostic factors influencing disease-free survival. However, age ($p < 0.001$), family history ($p = 0.035$), stage ($p = 0.007$), tumor diameter ($p = 0.011$), tumor volume ($p = 0.046$), lymphovascular invasion ($p = 0.017$), and metastasis ($p < 0.001$) were found as the prognostic factors influencing overall survival. In Cox regression model that identify multivariate analysis, age ($p < 0.001$) and metastasis ($p < 0.001$) were found to be the significant parameters on overall survival.

CONCLUSION: In the present study which evaluated T1-2 node negative breast cancer; age, familial breast cancer history, stage, tumor diameter and volume, lymphovascular invasion and distant metastasis were found significant prognostic factors.

KEY WORDS: Early stage breast cancer, node negative, breast conserving surgery, prognostic factors, tumor diameter

GİRİŞ

Dünyada önemli bir sağlık problemi olarak kabul edilen meme kanseri (Ca), kadınlar arasında en sık görülen malignite olup Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 200.000'in üzerinde yeni olgu tanı almaktadır. Toplumun bilinçlenmesi ve tarama programlarının yaygınlaşmasıyla birlikte erken evrede yakalanan olgu sayısı artmaktadır. ABD'de 1980 yılında evre I meme Ca oranı %42,5 iken 15 yılda bu oran tarama programları sayesinde yaklaşık %15 artarak %56'ya çıkmıştır (1).

Meme Ca ve tedavisi hakkındaki bilgilerimiz yazılı tarih kadar eskiysede, modern anlamda meme Ca tedavisi ve cerrahisi başlangıcı olarak 1894'te William Stewart Halsted'in radikal mastektomi (RM) tanımlaması olarak kabul edilmektedir (2). Uzun yıllar Halsted'in tanımladığı RM standart tedavi olarak kabul görmüş ancak 1980'de National Institutes of Health (NIH), 1948'de Patey ve Dyson'ın tanımladığı modifiye radikal mastektomi (MRM) RM yerine önermiştir (3, 4).

Erken evrede bile uzak metastaz gelişmesi üzerine, 1960'lı yıllarda Fisher tarafından ortaya konulan hipoteze dayanarak, 1970'li yıllarda meme koruyucu tedavilerle (MKT) yapılan randomize çalışmaların sonuçlarının alınmasıyla, 1990'da NIH, MKT'nin erken evre meme kanserinde mastektomiye (MRM ve RM) eşdeğer sağkalım ve lokal kontrol sağladığı saptamasını yapmış ve erken evre meme kanserinde MKT iyi alternatif olarak kabul edilmiştir (5).

Meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası RT yapılmayan olgularda %15-50 oranlarında lokal yineleme bildirilmektedir. Bu nedenle uygulanan MKT'nin amacı; düşük lokal yineleme ve uzun sağkalım sağlamakla birlikte hastaya güzel bir kozmetik görünüş kazandırmaktır. Böylece hastanın memesinin olmamasından kaynaklanacak psikolojik sıkıntıları yaşamayı engellenebilir (6-11).

T1-2N0M0 olgularda prognoz göreceli olarak iyi olmakla birlikte 10 yıllık hastalısız sağkalım beklentisi %70-75'ler civarında bildirilmektedir. Bu da bize olguların %25-30'unda uzak yada lokal hastalık nükslerinin ortaya çıktığını göstermektedir. Meme kanserinde, erken evrelerde metastazlar ve hastalığa bağlı ölümler görülürken lokal ileri hastaların %25'inde metastazlar görülmemesi bazı risk faktörüne sahip hastaların olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle prognostik faktörleri araştıran çalışmalar, meme kanseri araştırmalarının önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Bu çalışmalarda bazı faktörler ön plana çıkmış ve tedavi kararını etkileyen prediktif faktörler olarak kabul edilmiştir (8, 12-14).

Yaş, meme kanserli olgularda bağımsız risk faktörlerinden birisi olarak kabul edilmektedir. Nixon ve ark (18)'i genç yaşın nüks ve ölüm açısından kötü prognostik önem taşıdığını, Arriagada ve ark.(19) 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 (KT) yeterli düzeyde uygulanamaması da prognozu kötü yönde etkilemektedir (20, 21).

Meme kanserli yeni tanı alan olguların yaklaşık %20'sinde aile öyküsü mevcut olup prognostik önemi tartışılmaktadır. Bazı çalışmalarda aile öyküsünün prognoz üzerinde anlamlı etkisi bulunmazken, özellikle birinci derece akrabalarında meme kanseri olanlarda, hastalığın görülme yaşı daha küçük olup, bilateral olma olasılığı da daha yüksektir. Bu nedenle aile öyküsünün bulunması indirekt olarak prognozu etkileyebilir (22-25).

Meme Ca'da aksiller lenf nodu durumu, sağkalımı belirlediği bilinen en güçlü prognostik faktördür. Metastatik lenf nodu sayısı, seviyesi, boyutu ve ektranodal yayılım bulunmasının prognozla ilişkisi olduğu bildirilmektedir (26). Fisher ve ark. (27) yaptıkları çalışmalarında lenf nodu sayısının artmasıyla 5 yıllık sağkalımın azaldığını saptamışlardır.

Tümör boyutu, özellikle nod negatif hastalar için oldukça önemli bir prognostik faktör olup adjuvan tedavi kararını vermek için rutin olarak kullanılmaktadır. Nod negatif 2 cm'den küçük tümörlerde 5 yıllık genel sağkalım (GSK) oranı %96.3 olarak bulunurken, tümör büyüklüğü arttıkça bu oranın %89.4'lere gerilediği görülmektedir (26, 28). Rosen ve ark. (29) 767 T1-2N0M0 meme Ca'lı olguda yaptıkları çalışmada, 20 yıllık hastaliksiz sağkalım (HSK) oranının, tümör boyutu artışıyla düştüğünü ve bu oranın; 1cm veya daha küçük tümörlerde %88 iken, 3.1-5cm'lik tümörlerde %59'a gerilediğini saptamışlardır. Ayrıca ASCO 2007 meme kanseri sempozyumunda, tümör boyutu ile birlikte tümör volümünün de prognostik bir gösterge olarak TNM evrelemesinde yer alması gerektiği savunulmaktadır (30).

British Columbia Cancer Agency (BCCA), tümör boyutunun yanında tümör gradının da prognoz açısından önem taşıdığını bildirmektedir. Kötü differansiye tümörlerde sağkalım azalmakta ve tümör gradı bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (31, 32).

Bir çok çalışmada, lenfovasküler ve perinöral invazyon, östrojen-progesteron reseptör (ER-PR) durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi ve cerbB2 gibi parametreler prognoz açısından değerlendirilmiş ve sağkalımı etkiledikleri görülmüştür. (29, 32, 33).

T1-2N0M0 olgularda metastazların gelişmesi sonucu gündeme gelen adjuvan sistemik tedavilerin sağkalım avantajı olduğu gösterilse de yan etkileri ve faydalarının iyi dengelenmesi, adjuvan tedaviden yarar sağlayacak hastaların da iyi belirlenmesi gerekmektedir. Adjuvan tedavinin yan etkileri, her erken evre nod negatif hastaya uygulanımı sınırlamaktadır. Dolayısıyla tedaviyi yönlendirmek ve adjuvan tedaviye uygun hastaları seçmek amacıyla, yukarıda belirtilen çalışmalarda prognostik faktörler araştırılmıştır (1, 13, 14, 26, 28).

Bu çalışmada amacımız; evre I-II nod negatif meme kanserli olgularda prognostik faktörlerin belirlenmesi ve literatür ışığında irdelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Muammer Ağım (MA) Radyoterapi merkezine Ekim 1995-Ocak 2005 tarihleri arasında başvuran, MKC sonrası birimimizde RT uygulanan T1-2N0M0 meme kanserli 198 olgu prognostik faktörlerin belirlenmesi amacıyla, Mayıs 2007'de retrospektif olarak değerlendirildi.

Hasta ve tümör özelliklerin dağılımı tablo 1'de, tedavi özellikleri ise tablo 2'de gösterilmiştir. Olguların başvuru sırasındaki ortalama yaşı 50 (aralık: 28-85) idi. Olgular ayrıca hastalısız sağkalım ve genel sağkalım analizleri için 60 yaş, altı ve üzeri olarak incelendi. Ancak genç yaştaki olguların sağkalım analizi de 40 yaş, altı ve üstü olarak kategorize edildi. Olguların 34'ünde (% 17,1) birinci yada ikinci derece yakınlarında meme kanseri, 94'ünde (% 47,5) ise meme kanseri dışı malign hastalıklar (Akciğer, larenks, kolon Ca vb.) vardı. Olguların 56'sında (%28,3) yandaş hastalık (Hipertansiyon, diabetes mellitus, hipertroidi, kalp yetmezliği vb.) bulunmakta idi.

Olguların 153'ü (%77,3) UÜTF Genel Cerrahi Anabilim Dalında (AD), diğerleri ise dış merkezlerde opere edilmişti. 198 olgunun 188'ine (%94,9) aksiller diseksiyon uygulamıştı. Aksiller diseksiyon uygulanan hastalarda çıkarılan lenf nodu (LAM) sayısı ortalama 15 (aralık: 2-50) idi. Prognoz açısından çıkarılan lenf nodları 10 altı ve üzeri olarak incelendi. Üniversitemizde erken evre meme kanserli olgulara 2003 yılından itibaren sentinal lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılmakta olup, çalışmamızda 10 (%5.1) olguda SLNB uygulanmıştı.

Olguların 94'ünde (% 47,5) sağ, 103'ünde (%52) sol, 1'inde (% 0,5) bilateral tümör ve olgulardan 4'ünde (%2) multifokal tümör saptandı. Preoperatif mammografilerinde 54 (%27,2) olguda mikrokalsifikasyon rapor edildi.

Tablo 1.Hasta ve tümör özellikleri

Özellik	Oran	Özellik	Oran
Yaş	sınırlar	Kan damar invazyonu	
60 yaş altı	155 (%78)	Var	18 (%9)
60 yaş ve üstü	43 (%22)	Yok	158 (%80)
		Belirsiz	22 (%11)
Menopozal durum		Lenfatik damar invazyonu	
Premenopozal	100 (%50,5)	Var	36 (%18)
Postmenopozal	98 (%49,5)	Yok	131 (%66)
		Belirsiz	31(%16)
Ailede meme kanseri		Perinöral invazyon	
Var	94 (%47,5)	Var	25 (%12,8)
Yok	104 (%52,5)	Yok	143(%72,2)
		Belirsiz	30 (%15)
Yandaş Hastalık		Lenfatik reaksiyon	
Var	56 (%28,3)	Yoğun	13(%6,5)
Yok	142(%71,7)	Orta	40(%20,5)
		Hafif	113(%57)
		Belirsiz	32(%16)
Hastalık Evresi		Desmoplastik reaksiyon	
Evre I	115 (%58)	Yoğun	78 (%39,5)
Evre II	83(% 42)	Orta	70 (%35,5)
		Hafif	14 (%7)
		Belirsiz	36 (%18)
Primer Tümör Çapı		Multifokal tümör	
2 cm altı	115 (%57.8)	Var	4 (%2)
2 cm ve üzeri	83 (%42.2)	Yok	194(%98)
Primer Tümör Volümü		Estrojen reseptörü	
2,5 cm3 altı	94 (%47.2)	Pozitif	133 (%67,2)
2,5 cm3 ve üzeri	104 (%52.8)	Negatif	65 (%32,8)
Tümör Lokalizasyonu		Progesteron reseptörü	
Üst dış	95 (% 48)	Pozitif	131 (% 66,2)
Alt dış	26 (% 13)	Negatif	67 (% 33,8)
Üst iç	47 (% 24)		
Alt iç	19 (% 9,5)		
Aerola	11 (% 5,5)		
Histolojik Grade		Cerb-B2	
Grade 1	70 (%35,5)	Pozitif	75 (%37,8)
Grade 2	76 (%38)	Negatif	42 (%21,2)
Grade 3	50 (%25,5)	Bakılmamış	81 (%%41)
Bakılmamış	2(%1)		
Nukleer Grade		Ki-67	
Grade 1	56 (% 28,5)	100 altı	48 (%24,2)
Grade 2	86 (%43)	100 ve üzeri	79 (%39,8)
Grade 3	54 (% 27,5)	Bakılmamış	71 (%36)
Bakılmamış	2 (%1)		
EIK		Durum	
Var	33 (%16,6)	Ölü	20 (%10,1)
Yok	135 (%68)	Sağ	178 (%89,9)
Belirsiz	30 (%15,4)		

Tablo 2. Tedavi özellikleri

Özellik	Olgu Sayısı	%
Aksiller diseksiyon LAM sayısı		
10 ve altı	43	21,7
10 üzeri	145	73,2
Sentinal lenf nodu biyopsisi	10	5,1
Operasyon-RT arası süre		
65 gün altı	86	43
65 gün ve üzeri	113	57
RT süresi		
45 gün altı	83	42
45 gün ve üzeri	115	58
Kemoterapi		
Var	107	54
Yok	91	46
Hormonoterapi		
Var	162	82
Yok	36	18

Patolojik incelemede makroskopik olarak ölçülen en büyük tümör çapı “cm” olarak değerlendirmeye alındı. Olguların 115’inde tümör 2 cm’nin altında, 83’ünde 2cm ve üzerinde idi. Tümör volümü yönünden yapılan sınıflamada 2.5 cm³ün altında 94 olgu, 2.5 cm³ ve üstünde ise 104 olgu mevcuttu.

Operasyon sonrası olgular patoloji sonuçlarına göre American Joint Committee on Cancer’in (AJCC) 1997 evreleme skalasına göre evrelendirildi (34). Buna göre 115 olgu evre I diğer 83 olgu ise evre II olarak belirlendi.

Hemotoksilen Eozin (HE) boyalı kesitler, histopatolojik incelemede değerlendirildi. Tümörün gradını belirlemede Scarff-Bloom-Richardson (SBR) klasifikasyonu kullanıldı (35). Bu yöntemde mitotik indeks, diferensiyasyon, ve pleomorfizm 1-3 arası skorlandı ve her kategori ayrı olarak hesaplandı. Tümörler; grad-1 (skor:3-5), grad-2 (skor:6-7), grad-3 (skor:8-9) olarak incelendi.

Mitoz değerlendirilmesinde, mikroskopta 10’luk büyütme alanındaki mitotik figürler sayıldı ve SBR klasifikasyonuna göre 0-9 arası:1, 10-19 arası: 2, >20: 3 olarak skorlandı. Mitoz bakılan 120 olgunun 61’inde (%50,8) skor 1, 42’sinde (%35) skor 2 ve 17’sinde (% 14,2) skor 3 olarak belirtildi.

Histolojilerine göre dağılım; İnvaziv duktal karsinom (İDK) 145 (% 73,5), invaziv duktal-invaziv lobüler karsinom (İDK-İLK) 8 (%4), invaziv lobüler karsinom 14 (% 7), tubuler karsinom 10 (% 5), musinöz karsinom 7 (%3,5), tubulolobüler karsinom 5 (%2,5) ve kalan 9 (%4,5) olguda diğer histolojiler (papiller, kribriform ve sekretuar karsinomlar) şeklinde idi.

Ekstansif intraduktal komponent (EIK) incelemesinde, %25'den fazla olanlar pozitif olarak kabul edildi ve 168 olgunun 33'ünde (%16,6) pozitif olarak bulundu. Olguların 176'sında kan damar invazyonu bakılmış olup 18'inde pozitif olarak bildirildi. Lenfatik damar invazyonu (LVI) bakılan 167 olgunun 36'sında pozitif ve perinöral invazyon bakılan 168 olgunun 25'inde pozitif olarak belirtildi. Olguların 125'inde tümörde nekroz incelendi ve 52'sinde nekroz mevcuttu.

CerbB2'nin immunohistokimyasal olarak değerlendirilmesinde membranöz kahverengi kırmızı renkli boya kullanılarak; negatif, zayıf pozitif ve pozitif olarak skorlandı. Negatif olan grupta; skor 0: Boyanmamış, fokal boyanma. Skor (+): Sitoplazmik %30'dan az membranöz boyanma. Zayıf pozitif olan grupta; skor 2 (++) : %30'u aşmayan ince komplet boyanma. Pozitif olan grupta; skor 3 (+++) : %30' dan fazla hücrede kalın komplet membranöz boyanma şeklinde gruplandı. Üniversitemizde 2002 tarihinden itibaren cerbB2 bakılabildiğinden dolayı 117 olguda değerlendirilme yapılabildi. Tüm olgularda östrojen (ER) ve progesteron (PR) immunohistokimyasal olarak incelendiğinde 133 olguda ER pozitif, 131 olguda PR pozitif ve 115 olguda hem ER hem de PR pozitif olarak bulundu.

Ki-67, sadece proliferen olan hücrelerde (geç G1, S, G2, M fazları) bulunan nükleer antijene karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Çalışmamızda Ki-67 de immünohistokimyasal olarak değerlendirildi ve Ki-67 < %10 ile Ki-67 ≥ %10 eksprese eden tümörü olan hastalar olmak üzere ikiye ayrıldı.

RT öncesinde tüm olgulara ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yapılmış olup ayrıca rutin kan değerleri, tümör markerları (Karsinoembriyonik antijen , CA 15-3, CA 125), batin ultrasonografi (USG), akciğer grafisi, kemik sintigrafisi, gerekli durumlarda mammografi, meme USG, torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ve kranial MR ile kontrol sistemik taramaları yaptırıldı.

KT uygulanan hastalara KT sonrası, uygulanmayanlara ise operasyondan sonraki 6 hafta içinde RT programına alındı. Tüm hastalar simulasyon işlemi sonrası tanjensiyel alan merkezlerinden, alt ve üst sınırlarının 1 cm iç taraflarından geçecek şekilde bilgisayarlı tomografi kesitleri alındı. Bu kesitler üzerinde bilgisayarlı planlama (Multi Data-DSS) yapılarak uygun doz dağılımı belirlendi. RT, Siemens Mevatron KD2, MD2, modern lineer akseleratörlerle uygulandı. Tanjensiyel alanlarda günlük 2 Gy fraksiyon dozlarla tüm memeye toplam 46-50 Gy daha sonra tümör yatağına 1 cm'lik sınırla 16-20 Gy'lik boost dozu verilerek toplam doz 66 Gy'e tamamlandı. Tümör poşunun belirlenmesinde metalik klipsler, insizyon skarı, ultrason ile BT kesitlerindeki en geniş alan seçildi. İnsizyon skarı ve boost alanı tedavi alanı içine alındı. Şekil 1'de RT tedavi alanı ve şekil 2'de simulasyon alanları gösterilmiştir.

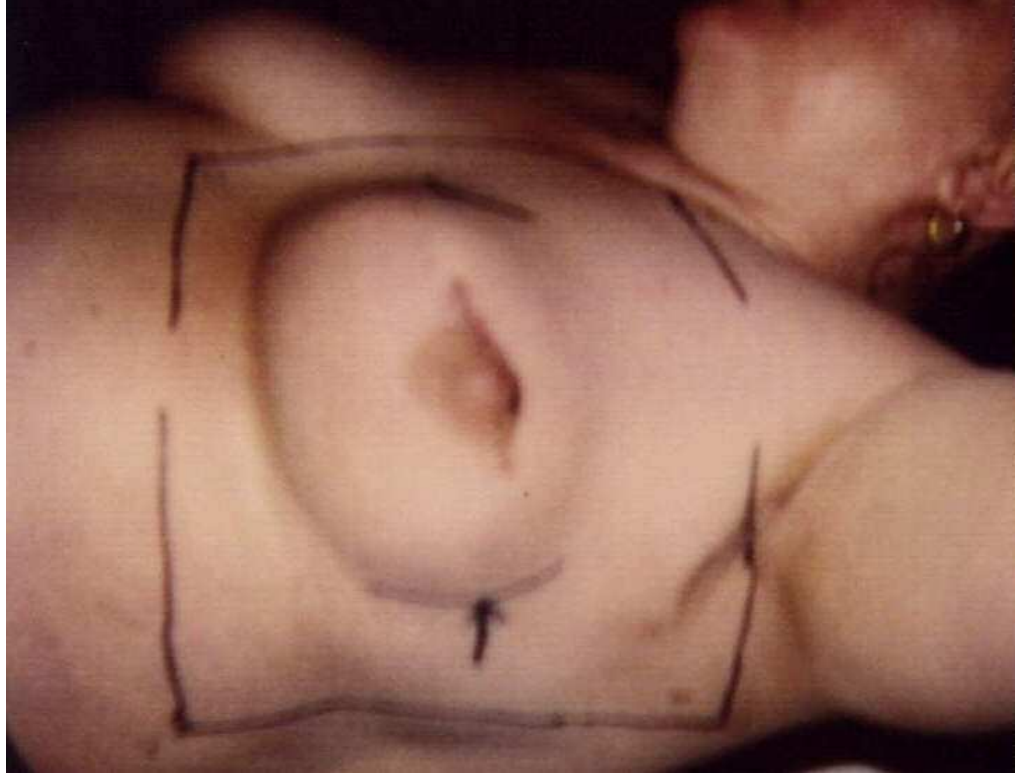
Radyoterapi öncesi veya sonrasında olmak üzere olguların 107 (%54)'sinde kemoterapi uygulandı. Protokolleri 94 olguda FEC (5 fluorourasil, epirubisin, siklofosfamid), 12 olguda AC (Adriyamisin, siklofosfamid) ve 1 olguda ise ET (Epirubisin, taxotere) şeklinde idi. Hormon reseptörlerinden herhangi biri veya her ikisi pozitif olan hastaların hepsine adjuvan endokrin tedavi olarak tamoksifen 20 mg/gün verildi ve tamoksifene, kemoterapi ve/veya radyoterapi tamamlandıktan sonra başlandı. Hastalar radyoterapi sırasında haftalık hemogram ve fizik muayene ile izlendi.

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.

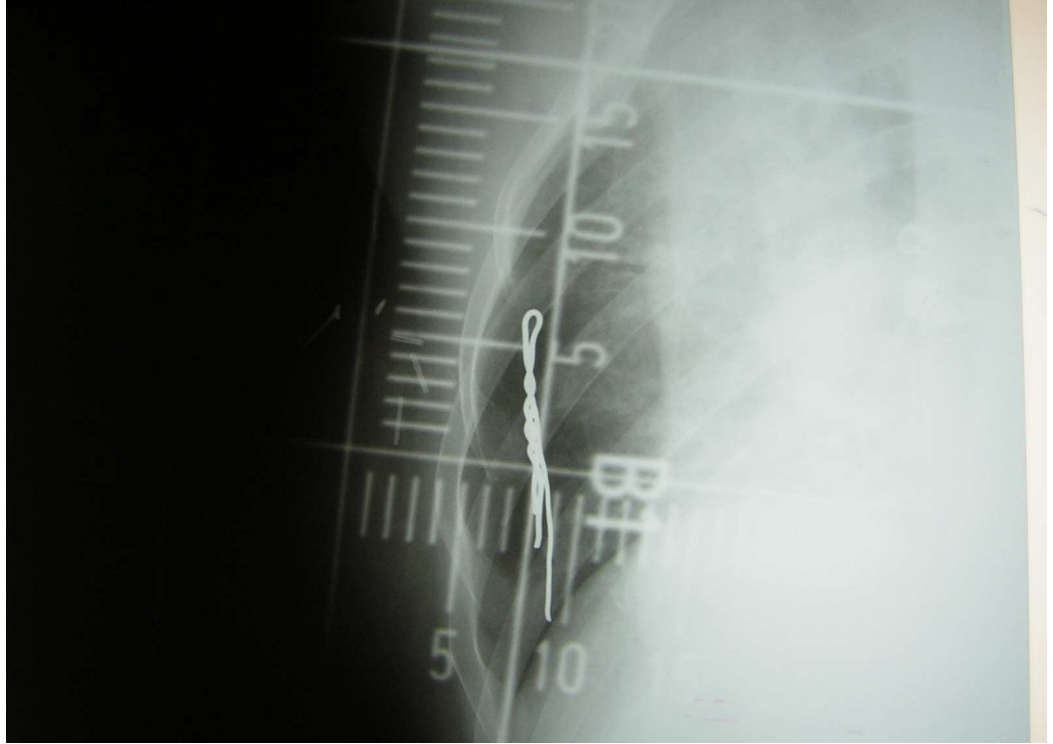
Lokal ve uzak yineleme gelişiminde etkili olabileceği öngörülen parametreler demografik, tümörle ve tedaviyle ilgili olmak üzere üç ana grupta incelendi. Demografik özellikler; yaş, menopoz durumu, yandaş hastalık ve ailede meme kanseri bulunup bulunmaması olarak alındı. Tümörle ilgili parametreler; mammografide mikrokalsifikasyon varlığı, hastalığın evresi, primer tümör evresi, çapı, volümü, tümörün yerlesimi, histolojik ve nukleer grad (HG, NG), ekstansif intraduktal komponent (EIK), perinöral invazyon, kan ve lenf damar invazyonu, lenfatik ve desmoplastik reaksiyon, multifokalite, steroid hormon reseptör durumu (Östrojen ve progesteron) ile cerbB2 (HER-2/neu) ve Ki-67 ekspresyonları idi. Tedaviyle ilgili olanlar ise cerrahinin yeri, cerrahi ve radyoterapi (RT) arası süre, radyoterapi alanları, toplam radyoterapi dozu, radyoterapi süresi, KT uygulanıp uygulanmaması ve hormonal tedavi (tamoksifen ve aromataz inhibitör) yapılıp yapılmaması idi.

Olguların ortalama izlem süresi olarak RT bitim tarihlerinden, son kontrol tarihlerine kadar geçen süre, hastalısız sağkalım küratif cerrahiden lokal ve/veya uzak yinelemeye kadar geçen süre, genel sağkalım süresi olarak ise, tanı tarihinden ölüm yada son kontrol tarihine kadar geçen süre alındı. Hayatta olanların süreleri mayıs 2007 tarihinde; ölenlerin ise ölüm tarihlerinde sona erdirildi.

İstatiksel Analizler SPSS 13.0 paket program kullanılarak elde edildi. Medyan takip süresi 49 ay (aralık: 2-137) olan olguların tek değişkenli analizleri Kaplan-Meier Log-rank yöntemiyle yapılmış olup; sağkalım üzerinde etkili olan faktörlerin mutivaryat analizlerinde ise Cox regresyon testi kullanıldı ve $p < 0.05$ değerleri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 1. Tüm meme RT tedavi alanı



Şekil 2. RT simulasyon alanları

BULGULAR

Ekim 1995–Ocak 2005 tarihleri arasında MKC sonrası Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Muammer Ağım Radyoterapi merkezinde RT uygulanan 198 T1-2N0M0 erken evre meme kanserli olgular, prognostik faktörlerin belirlenmesi amacıyla değerlendirilmeye alındı. Ortalama (ort.) izlem süresi 49 (aralık: 2-137) ay olup olguların ortanca yaşı 50 (aralık: 28-85) idi.

İzlem süresi içinde olgulardan 3'ünde (%1,5) (7. 37. ve 57. aylarda) lokal yineleme, 16'sında (%8) ise uzak metastaz saptandı. Ortalama lokal yineleme süresi 50.5 ay, uzak metastaz gelişme süresi de ortanca 54 ay idi (aralık:10-124 ay). İstatiksel değerlendirme sırasında olguların 178'nin (%89.9) sağ ve 20'sinin (%10.1) ex olduğu kaydedildi. Beş ve 10 yıllık genel sağkalım %95 olarak bulunurken; hastalısız sağkalımlar ise sırasıyla %86 ve %70 olarak hesaplandı.

Lokal yinelemesi olan 2 olgunun patolojisi invaziv duktal Ca olarak gelince hastalara salvage mastektomi uygulandı ve ardından RT programına alındı. Diğer olgunun patolojisi insitu duktal karsinom olarak raporlandı ve hastaya mastektomi yapılarak takibe alındı. Lokal yinelemesi olan olguların hiçbirinde uzak metastaz saptanmadı ve 3 olgu hastalısız takip edilmektedir. Olgu sayısı yetersiz olduğu için de lokal yineleme üzerinde istatiksel analiz yapılamadı.

Metastazlı olgularda metastatik bölgelerinin dağılımı kemik 5/16; (%31,25), akciğer 3/16 (%18,75), plevra 1/16 (%6,25), karaciğer 2/16 (%12,5) ve beyin 3/16 (%18,75) idi. Ayrıca 1 olguda (%6,25) kemik ve beyin ve yine 1 olguda da (%6,25) hem kemik hem de periton metastazı saptandı.

Ex olan olgulardan 10'unun (%50) uzak metastaza, diğer 10 olgunun ise meme kanseri dışı nedenlere (myokard infarktüsü, solunum ve kalp yetmezliği, diyabetik koma vb.) bağlı olarak kaybedildiği tespit edildi. Uzak metastazı olan 5 olgunun ise sağ olduğu belirlendi.

Beş olguda ortanca 55 ayda karşı memede kanser tanısı konuldu. Tanı alan tüm kanserlerin erken evre I (T1N0M0) olduğu bulundu. Dört olguda da mide Ca, endometrium Ca, akciğer Ca ve tiroid Ca olmak üzere 2. primer kanserler olduğu tespit edildi. Bu olguların hiçbirinde uzak metastaz saptanmadı. Ancak 2 olgu hastalık dışı nedenlerle (solunum yetmezliği, genel durum bozukluğu) kaybedildi

Hastaliksız sağkalım süresi ortanca 66 ay (aralık: 4-145) olarak belirlendi. Beş yıllık ve 10 yıllık HSK süreleri sırasıyla %86 ve %70 idi. HSK üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli analizleri Kaplan-Meier Log-Rank yöntemiyle yapıldı.

Elde edilen sonuçlara göre; hastaliksız izlemde olan olgulardan 60 yaş altında olanların beklenen ortalama HSK süresi (137.4 ay), 60 yaş ve üzerinde olanlara göre daha uzun (94.1 ay) bulundu ($p<0.001$). Ailede meme kanseri öyküsü olmayanlarda ort. HSK süresi (134.4 ay), olanlara göre (104.9 ay) daha uzun idi ($p=0.031$). Evre II olguların ort. HSK süresi 122.5 ay olup evre I olanlara göre daha kısa (135.7ay) idi ($p=0.006$). Tümör çapı 2 cm altında olanların ort HSK süresi 134.4 ay iken, 2 cm ve üstünde olanlarda 123.1 ay olarak saptandı ($p=0.009$). Tümör volümü 2.5 cm^3 altında olanların ortalama HSK süresi 128.5 ay, 2.5 cm^3 ve üstünde olanlarda ise 126 ay olarak hesaplandı ($p=0.004$). Lenf damar invazyonunun olması HSK'ı düşürürken ($p=0.023$), metastazı olan olgulardaki ort HSK süresi 62.8 ay, olmayanlarda ise 138.2 ay olduğu analiz edildi ($p<0.001$). Hastaliksız sağkalım üzerine etkili olan faktörler ve HSK süreleri tablo 3'de gösterildi.

Tablo:3 Hastaliksız sağkalım üzerine etkili faktörler

Özellik	Ortalama HSK süresi (ay)	Standart Hata	P değeri
yaş 60 yaş altı 60 yaş ve üstü	137,470 94,134	±2,438 ±6,986	0,001
Ailede meme kanseri Var Yok	104.908 134.462	±6.375 ±2.822	0.031
Menopoz Pre Post	135.761 119.133	±3.353 ±4.129	0.101
Hastalık Evresi Evre I Evre II	135,708 122,585	±2,324 ±5,144	0,006
Primer Tümör Çapı 2 cm altı 2 cm ve üzeri	134,432 123,189	±2,629 ±5,248	0,009
Primer Tümör Volümü 2,5 cm ³ altı 2,5 cm ³ ve üzeri	128,535 126,281	±2,822 ±4,448	0,004
Tümör lokalizasyonu Dış İç	131.948 127.885	±3.436 ±4.282	0.827
Lenf damar invazyonu Var Yok	113.018 135.124	±8.345 ±3.014	0.023
Nukleer grad 1 2 3	137.952 123.120 123.916	±3.935 ±4.477 ±3.891	0.215
Histolojik Grad 1 2 3	139.282 122.554 120.712	±3.223 ±4.819 ±4.775	0.115
EİK var Yok	137.879 123.673	±4.886 ±3.524	0.356
Mikrokalsifikasyon var yok	123.631 133.164	±5.701 ±3.159	0.479
Multifokalite var yok	108.500 132.302	±1.414 ±2.777	0.453
ER pozitif negatif	118.513 128.742	±2.779 ±5,051	0.429
PR pozitif negatif	117.972 128.731	±2.887 ±5,079	0.509
metastaz var yok	62.813 138.246	±11.185 ±2.219	0.001

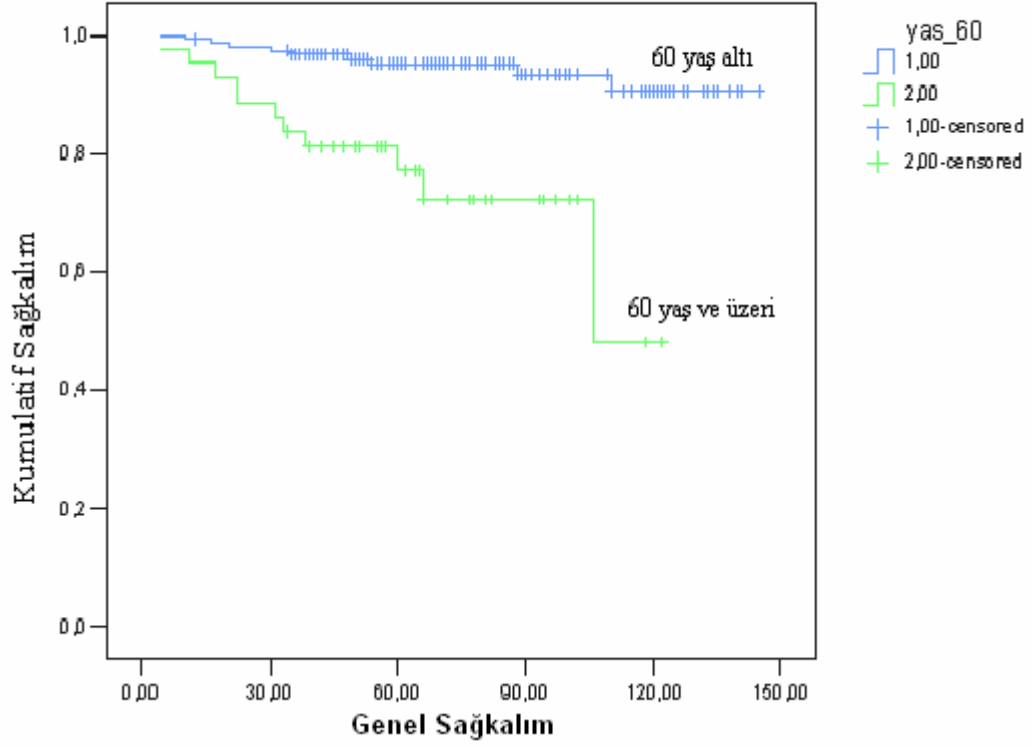
Kaplan-Meier analizlerinde; 40 yaş altı, 40 yaş ve üzeri ($p=0.106$), tümörün lokalizasyonunun ($p=0.827$), tümör boyutunun ($p=0,091$), histolojinin ($p=0.544$), operasyon yerinin ($p=0.945$), cerrahi sınırın ($p=0.923$), disseke lenf nodu sayısının ($p=0.143$), menopoz ($p=0,101$), ekstansif intraduktal komponent varlığının ($p=0,356$), mikrokalsifikasyonun ($p=0,479$), ER ($p=0,429$), PR ($p=0,509$), cerbB2 ($p=0,942$), Ki-67 ($p=0,193$) lenfatik reaksiyon ($p=0,899$), desmoplastik reaksiyon ($p=0,473$), kan damar invazyonu ($p=0.397$), perinöral invazyonun ($p=0,707$), mitozun ($p=0,490$), RT-operasyon arası sürenin ($p=0,246$), RT süresinin ($p=0,959$) ve tamoksifen kullanımının ($p=0,388$) hastalısız sağkalım üzerinde anlamlılık değeri saptanmadı.

Yaş, evre, tümör boyutu, tümör volümü, ER, PR, metastaz, tamoksifen kullanımı parametrelerinin Cox regresyon analiziyle yapılan çok değişkenli değerlendirmesinde hiçbir faktör anlamlı parametre olarak bulunmadı.

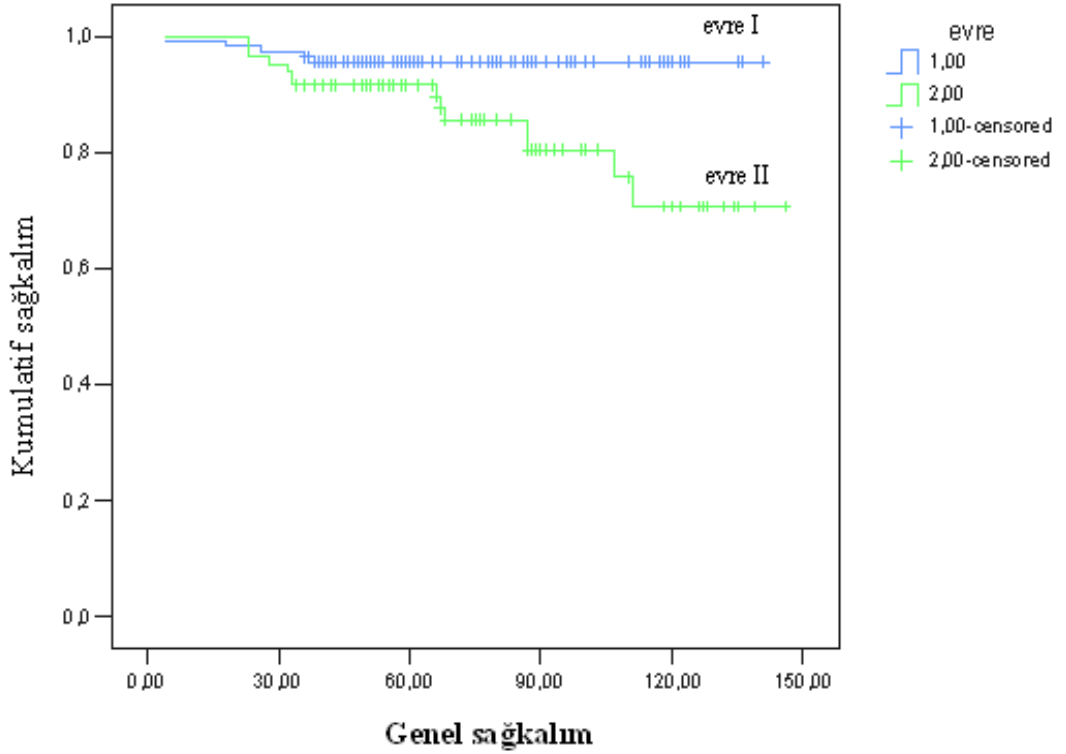
Olguların genel sağkalım (GSK) süresi ortanca 68 ay (aralık: 4-146) idi. Beş ve 10 yıllık GSK %95 olarak hesaplandı. GSK üzerine etki eden faktörler de Kaplan-Meier Log-Rank yöntemiyle analiz edildi. Elde edilen verilere göre; 60 yaşın altındakilerin ortalama GSK süresi 135.8 ay iken 60 yaş ve üstündekilerde de 124.6 ay olarak hesaplandı ($p<0.001$) (şekil 3). Ailede meme kanseri öyküsü bulunan olgularda ort GSK süresi 106.1 ay, bulunmayanlarda ise 135.4 ay idi ($p=0.035$). Evre I olgularda ort GSK süresi 135.8 ay iken evre II olgularda 124.6 ay idi ($p=0.007$) (şekil 4). Tümör çapı 2cm altında olanlarda ort. GSK süresi 134.5 ay, 2cm ve üzerinde olanlarda 124.1 ay idi ($p=0.011$). Tümör volümü 2.5 cm^3 ün altında olanlarda ort GSK süresi 129.6 ay, 2.5 cm^3 ve üzerinde olanlarda ise 127.2 ay olarak belirlendi ($p=0.046$). LVI saptananlarda ort GSK süresi 112.4 ay iken invazyon saptanmayanlarda 136.2 ay ($p=0.017$), metastazı olan olgulardaki ort GSK süresi 71.6 ay iken, metastaz saptanmayanlarda 139.2 ay ($p<0.001$) olarak hesaplandı. GSK üzerine etkili parametreler ve ortalama GSK süreleri tablo 4'de gösterildi.

Tablo 4. Genel Sağkalım üzerine etkili faktörler

Özellik	Ortalama GSK süresi (ay)	Standart Hata	P değeri
yaş 60 yaş altı 60 yaş ve üstü	138.379 95.362	±2.452 ±6.832	0,001
Ailede meme kanseri Var Yok	106.180 135.492	±5.873 ±2.810	0.035
Hastalık Evresi Evre I Evre II	135.806 124.644	±2.283 ±5.055	0,007
Primer Tümör Çapı 2 cm altı 2 cm ve üzeri	134.553 124.165	±2.583 ±5.159	0,011
Primer Tümör Volümü 2,5 cm3 altı 2,5 cm3 ve üzeri	129.606 127.263	±2.795 ±4.395	0,046
Lenf damar invazyonu Var Yok	112.486 136.248	± 8.340 ±2.969	0.017
Kan damar invazyonu Var Yok	123.010 133.913	±8.379 ±3.075	0.442
Perinöral invazyon Var Yok	121.288 133.598	±7.182 ±3.264	0.636
Nukleer grad 1 2 3	139.118 123.874 123.843	±3.847 ±4.469 ±3.935	0.204
Histolojik Grad 1 2 3	140.403 123.463 120.589	±3.159 ±4.786 ±4.810	0.109
EIK var Yok	138.939 123.878	±4.841 ±3.641	0.310
Mikrokalsifikasyon var yok	125.153 133.749	±5.525 ±3.237	0.497
Multifokalite var yok	108.500 133.153	±1.061 ±2.794	0.442
ER pozitif negatif	118.435 130.357	±2.755 ±4.841	0.519
PR pozitif negatif	117.508 130.271	±2.952 ±4.901	0.669
metastaz var yok	71.676 139.264	±9.876 ±2.215	0.001



Şekil 3. Yaş ve GSK arasındaki ilişki



Şekil 4.Evre ve GSK ilişkisi.

Yapılan analizlerde; 40 yaş altı, 40 yaş ve üzeri ($p=0.119$) tümörün lokalizasyonunun ($p=0,940$), tümör boyutu ($p=0,107$), histolojinin ($p=0,455$), operasyon yerinin ($p=0,962$), cerrahi sınırın ($p=0,920$), disseke lenf nodu sayısının ($p=0,142$), menopoz ($p=0,101$), ekstansif intraduktal komponent varlığının ($p=0,310$), mikrokalsifikasyonun ($p=0.497$), ER ($p=0,519$), PR ($p=0,669$), cerbB2 ($p=0,997$), Ki-67 ($p=0,235$), lenfatik reaksiyon ($p=0,929$), desmoplastik reaksiyon ($p=0,436$), kan damar invazyonu ($p=0,442$), perinöral invazyonun ($p=0,636$), mitozun ($p=0,562$), RT operasyon arası süresinin ($p=0,234$), RT süresinin ($p=0,834$) ve tamoksifen kullanımının ($p=0,443$) genel sağkalım üzerinde anlamlılık değeri saptanmadı.

Yaş, evre, tümör boyutu, tümör volümü, ER, PR, metastaz, tamoksifen kullanımı parametrelerinin Cox regresyon analiziyle yapılan çok değişkenli değerlendirmesinde yaş ($p<0,001$), metastaz ($p<0.001$) anlamlı parametre olarak bulundu.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri, dünyada kadınlarda rastlanılan en sık kanser olup günümüzde tarama programlarındaki artış ve toplumun giderek bilinçlendirilmesi ile daha erken dönemde tespit edilebilmektedir. Bu nedenle erken evre özellikle nod negatif olan olgularda tedavi alternatifleri ve bunları belirleyen prognostik faktörleri tespit etmek giderek önem kazanmaktadır (1).

Erken evre meme Ca' nın cerrahisinde MKC ile mastektominin sonuçlarının eş değer bulunmasından sonra hem iyi lokal kontrol sağlamak hem de hastaya güzel bir kozmetik görünüm kazandırmak amacıyla MKC uygulanımı giderek artmaktadır. Ancak MKC'nin tek başına uygulanımı lokal yinelemede yetersiz kalmakta ve RT ile birlikte olması standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir (6).

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG)'un 6097 nod negatif MKC uygulanmış olgularda RT yapılan ve yapılmayan iki grubu kıyasladığı çalışmasının 15 yıllık analizlerinde; RT'nin lokal yinelemeyi %16 oranında azalttığı görülmüştür. RT uygulanan grupta 15 yıllık lokal nüks oranı:%7, kontrol grubunda %23'dür. Bizim çalışmamızda ise 10 yıllık lokal nüks oranı %1.5'dir (7).

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünde, MKC sonrası radyoterapi almış ve almamış toplam 27399 olguda sağkalım analizi yapıldığında RT alan grupta sağkalım anlamlı olarak uzun bulunmuştur ($p=0.0001$). Ayrıca EBCTCG'nin analizlerinde de 5 yılda lokal nükslerin %20 azalması 15 yılda meme kanserine bağlı mortalitede %5'lik azalmaya neden olmaktadır. Buna bağlı olarak RT'nin lokal kontrolün yanısıra sağkalımı da arttırdığı belirlenmiştir (7,8).

Erken evre nod negatif meme Ca'lı olan hastalarda sağkalım, nod pozitif olan gruba göre daha uzun seyretmektedir. Özellikle T1N0M0 olan olgularda adjuvan tedavi almasalar dahi 10 yıl içinde gelişen mortalite oranı %7 olarak rapor edilmiştir. Başaran ve ark. (9) 66 evre I (T1N0M0) meme Ca'lı olguda yaptıkları çalışmada,8 yıllık sağkalımın %92 olduğunu bulmuşlardır. Ancak hasta sayısı yeterli olmadığından prognostik faktör analizi yapılamamıştır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 10 yıllık genel sağkalım %95 olarak bulundu.

T1-2N0M0 meme ca'lı olguların %30'unda geç dönemde uzak metastazlar görülmesi adjuvan sistemik tedaviyi gündeme getirmektedir. Ancak %30'luk yineleme beklentisi için KT verilmesi %70 olgunun gereksiz yere KT almasına yol açmaktadır. Bu da hem ekonomik açıdan yük getirmekte hem de yan etkilerin artmasına neden olmaktadır. Bu sebeple yüksek uzak yineleme riski olan gruptaki prognostik faktörleri belirlemek için çalışmalar yapılmaktadır (1,6,13,14).

Genç olgularda meme Ca'nın daha agresif seyrettiği bilinmektedir. Bu da kliniğin yeterince şüphe ile tetkik edilememesinden ve atlanmasından dolayı gelişen gecikmelerle ilgili olabilmekte, ayrıca tümörün daha kötü patolojik kriterlere sahip olduğu görülmektedir (15).

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) yaptığı İki randomize Avrupa çalışmasında erken evre olup benzer özellikte olan olgular MKC ve mastektomi kollarına randomize edilmiş ve her iki kolda lokal nüksü etkileyen prognostik faktörler araştırılmıştır. Çalışma sonucunda MKC kolunda 35 yaş ve altı olgularda lokal yinelemenin, 60 yaş ve üzerine göre 9.24 kat, arttırdığı görülmüştür (16). Ünal ve ark. (17) 35 yaş ve altındaki olgularda yaptığı çalışmada bu hipotezi destekler niteliktedir.

Nixon ve ark. (18) 1398 evre I ve II meme Ca'lı olguda yaşın prognoz üzerindeki etkisini araştırmış ve özellikle 35 yaş altında olanlarda daha yüksek lokal yineleme ($p=0.002$) ve uzak metastaz ($p=0.03$) geliştiğini saptamışlardır. Ayrıca bu olgularda, yaşlı olan olgulara göre daha çok sayıda grade 3 histoloji, LVI pozitifliği, nekroz ve ER negatifliği olduğunu belirlemişlerdir. Bizim alışmamızda 40 yaş ve altı olguların HSK ($p=0.106$) ve GSK ($p=0.119$) üzerine anlamlı etkisi saptanmadı..

Arriagada ve ark. (19) lokal yinelemeyi etkileyen faktörleri değerlendirdikleri çalışmalarında, 40 yaş ve altındaki olgularda 60 yaş ve üzerine göre lokal yinelemenin 5 kat daha fazla olduğunu saptamışlardı. Ancak alışmamızda 60 yaş altı olgularda hem genel hem de hastalıksız sağkalımın 60 yaş üstü olanlara göre anlamlı olarak daha iyi olduğu bulundu ($p<0.001$).

Yancık ve ark. (20) yaşı ileri olan meme kanserli olgularda yapılan 6 kanser merkezinin sonuçlarının analizi etmişler, özellikle 55 yaş ve üzerinde olan olgularda, mortalitenin komorbit hastalıklar (Diabet, böbrek ve kalp hastalıkları vb.) ve tedavinin tam yapılamamasına bağlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Bouchardy ve ark. (21) ileri yaştaki olgularda tedavinin yetersiz olduğunu ve buna bağlı olarak sağkalımın azaldığını tespit etmişlerdir.

Ailesel meme kanseri anamnezi, yeni tanı alan meme kanserli olguların yaklaşık %20'sinde saptanmakta olup, bazı çalışmalarda her ne kadar aile öyküsünün prognozu etkilemediği savunulsa da, sağkalım üzerindeki prognostik önemi tartışılmaktadır (22-25).

Russo ve ark. (22) 45 yaş altındaki, Chen ve ark (23) ise postmenopozal olan hastalarda ailede meme kanseri hikayesinin sağkalımı azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ailede meme kanseri anamnezi olan olgularda hem genel hem de hastalıksız sağkalım düşük (HSK; $p=0.031$, GSK; $p=0.035$) bulundu.

Tümör boyutu, özellikle nod negatif olgularda oldukça önemli bir prognostik faktör olarak adjuvan tedavi kararını belirlemede rol oynamaktadır. Bu konuda Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) datasına göre Carter ve ark. (26), 13,464 nod negatif meme ca'lı olguda 5 yıllık sağkalımları sonuçlandığında 1 cm'den küçük olanlarda %99, 1-3 cm olanlarda %89 ve 3-5 cm olanlarda ise %86 olduğunu saptamışlardır. Mirza ve ark. (28) ise 200'ün üzerinde nod negatif olguda prognostik faktörleri belirlemek için yaptığı çalışmasında, tümör boyutunun artmasıyla sağkalımın belirgin olarak azaldığını belirlemişlerdir.

Rosen ve ark (29), 767 T1N0M0/T2N0M0 meme Ca olgularının 18 yıllık izleminde tümör boyutu ve tipinin sağkalımı etkileyen önemli prognostik faktörler olduğunu bulmuşlardır. Sağkalım oranları; 1 cm'lik tümörlerde %88, 2.1-3 cm arasında %72 ve 3.1-5 cm'lik tümörlerde ise %61'dir ($p < 0.0001$). Bizim çalışmamızda da tümör çapı, HSK ve GSK üzerinde anlamlı bir parametre olarak saptandı. Tümör çapı 2 cm ve üstünde olanların, 2 cm altında olanlara göre sağkalımı daha düşük olarak bulundu (HSK, $p = 0.006$; GSK, $p = 0.011$);).

ASCO 2007 meme kanseri sempozyumunda tümör volümünün de prognostik bir gösterge olarak TNM klasifikasyonunda yer alması gerektiği savunulmaktadır (30). Çalışmamızda da tümör volümünün HSK ($p = 0.004$) ve GSK ($p = 0.046$) üzerinde anlamlı değerleri bulunması bu görüşü desteklemektedir.

Tümörün histolojik subtipide prognoz açısından önem taşımaktadır. Tubuler, musinöz, ve meduller olan tiplerde daha iyi sağkalım mevcuttur. Rosen ve ark (29) bu histolojik subtiplerin 1.1-3 cm'lik tümörleri ile invaziv duktal ve lobuler karsinomadaki ≤ 1 cm'lik tümörlerin aynı sağkalıma sahip olduklarını görmüşlerdir. Bizim çalışmamızda histolojik subtipin anlamlılık değeri saptanmadı ($p = 0.455$).

Rotterdam Kanser Merkezinde, 561 evre I meme calı olguda yapılan 10 yıllık takipte tümör boyutu ve damar invazyonunun hastalısız sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörler olduğu, grad'ın ise sadece erken (ortanca 3.7 yıldan önce) metastazlar üzerine etkisi olduğunu saptamışlardır (36). British Columbia Kanser Araştırma merkezi'nde (BCCA) Chia ve ark. (32). tümör boyutunun yanında tümör gradının da prognoz açısından önem taşıdığını belirlemişlerdir. Özellikle tanıdan sonraki ilk 10 yılda hastalığa bağlı ölüm nedenleri içinde en başta grad sorumlu tutulmuş ve yüksek gradlı olan tümörlerde ölüm oranı %12 veya daha fazlası olurken, düşük gradlı olanlarda ise %3-7 arasında olduğu anlaşılmıştır. Neville ve ark. (33) nod negatif 1275 olgu üzerinde yaptığı prognostik faktör araştırmasında tümör gradı ve hormon reseptör durumunun en önemli faktörler olduğunu bulmuştur. Çalışmamızda sağkalım analizlerinde gradın HSK ve GSK üzerinde anlamlılığı bulunmadı (HSK;p=0.215, GSK; p=0.109)

Eryavuz ve ark.(14) 5 yıllık izlemde lokal nüks gelişen 29 aksilla negatif meme kanserli olgu ile gelişmeyen 70 olguyu tümör büyüklüğü, grad, histopatolojik grup, cerbB2 gibi bazı klinik ve patolojik parametreler yönünden karşılaştırdıklarında tümör büyüklüğü ve gradının nüks gelişiminde önemli olduğunu görmüşlerdir (p<0.05). Sonuç olarak tümör boyutu büyük ve gradı yüksek olan nod negatif tümörlerin adjuvan KT almaları gerektiğini savunmuşlardır.

Peritümöral, lenfatik ve vaskuler invazyon lokal ve uzak yinelemeler için önemli bir prognostik faktördür. LVI mevcut olan evre I meme ca'lı olgularda yineleme oranı %38 iken LVI olmayan olgularda ise %22 olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca tümör boyutu arttıkça peritumoral vaskuler ve lenfatik invazyon daha çok önem kazanır (1,28).

Celemente ve ark. (37) nod negatif meme kanserlerinde peritümöral invazyonun hastalısız ve genel sağkalımın etkilediğini (p=0.001) ve prognozun daha kötü olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca Lee ve ark. (38) LVI

olan grupta olmayan gruba göre 4.7 kat yineleme riski mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da lenf damar invazyonunun hem HSK hem de GSK üzerine anlamlı etkisi olduğu bulundu (HSK; $p=0.023$, GSK; $p=0.017$).

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 (39-40).

Bir iskoç çalışmasında da hem premenopozal hem de postmenopozal nod negatif olgular incelendiğinde 5 yıl süreli tamoksifen kullanımının her iki kolda da yinelemeleri ve buna bağlı ölümleri azalttığı anlaşılmaktadır (41). Moot ve ark. (42) premenopozal nod negatif olgularda hormon reseptörlerini ve sağkalıma etkilerini incelediğinde reseptör negatif olan grupta yinelemelerin ve hastalığa bağlı ölümlerin pozitif olana göre daha fazla olduğunu saptamışlardır ($p<0.001$)

National Surgical Adjuvan Breast Project trial B-14 çalışmasında östrojen reseptörü pozitif nod negatif olgularda adjuvan tamoksifen kullanan grupta, hastalısız sağkalımda %5'lik artış olurken genel sağkalımda artış görülemedi (43). Çalışmamızda da ER ve PR pozitifliği ile tamoksifen kullanımının sağkalıma anlamlı bir etkisi bulunamadı (GSK; $p=0.443$, HSK; $p=0.388$).

CerbB2 (HER-2/neu), yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktör (EGF) reseptörüne benzerlik gösteren protein ürünü olup tirozin kinaz aktivitesi oluşturmakta, hücre büyümesini uyarmakta ve adjuvan KT direnci açısından bir gösterge olabilmektedir. Nod pozitif olanlarda cerbB2'nin overekspresyonu tümörün agresifliği, artan lokal ve uzak yinelemeler hakkında bilgi verirken nod negatif olan olgularda cerbB2 pozitifliğinin kötü prognostik faktör olduğu gösterilememiştir (14,44). Reed ve ark yaptığı (45)

nod negatif 613 olgu içeren çalışmasında histolojik grad ve tümör boyutunun önemli prognostik faktörler olduğu görülürken cerbB2'nin prognoz üzerine hiçbir etkisi bulunamamıştır. Çalışmamızda da literatürlerle uyumlu olarak cerbB2'nin prognostik bir önemi bulunamadı (GSK; p=0.997, HSK; p=0.942).

International (Ludwig) Breast Cancer Study Group tarafından yapılan randomize bir çalışmada hem nod negatif hem de nod pozitif olan grupta cerbB2 negatif olanlarda KT den sağlanan fayda daha fazla olarak kaydedilmiştir (46,47).

CerbB2'nin nod negatif olan olgulardaki etkisini araştıran bir İtalyan çalışmasında overekspresyonun tümörün ER reseptörlerini inaktive ederek tamoksifen tedavisine olan sensitiviteyi ve tedaviden beklenen etkinliği azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte cerbB2 negatif olan olgularda adjuvan tamoksifen hem hastalısız sağkalımı (p=0.003) hem de genel sağkalımı (p=0.09) uzatırken, cerbB2 pozitif olanlarda her iki sağkalım üzerinde etkisi bulunamamıştır (47,48). Bu çalışmanın aksine NSABP B-14 tarafından yapılan 2,661 nod negatif olan olgudaki HER-2/neu düzeyleri, tamoksifenin hastalısız ve genel sağkalım üzerindeki etkisi açısından bir fark oluşturmamıştır (49).

Ki-67, sadece proliferen olan hücrelerde bulunan bir nükleer antijene karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Proliferasyon göstergeleri arasında en sık kullanılan yöntemlerden birisi olup immünohistokimyasal olarak değerlendirilmektedir. Sezgin ve ark. (50) yaptığı çalışmada Ki-67 ile tümör büyüklüğü, HG, vasküler invazyon, ER ve cerbB2 arasında ilişki araştırılmış ve Ki-67'nin yalnızca cerbB2 ile anlamlı bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (p<0.005).

ASCO 2007 analizlerinde nod negatif, ER ve PR pozitif, cerbB2 negatif olup adjuvan olarak yalnız tamoksifen alan olgularda Ki-67 'nin prognozu kötü olarak etkilediği bildirilmektedir (51).

Nod negatif olan olgularda yapılan çalışmalarda, Ki-67 düzeylerinde olan yükselmenin sağkalımı azalttığını desteklemektedir (51-54). Ancak istatistiksel değerlendirmelerimizde, Ki-67'nin tek başına prognostik açıdan bir anlamlılığı bulunamadı. (GSK; $p=0.235$, HSK; $p=0.193$).

Cerrahi sınır, özellikle MKC uygulanan hastalarda lokal yineleme açısından oldukça önemli bir faktördür. Bu anlamda çok sayıda çalışmada cerrahi sınırın lokal yineleme ve sağkalım üzerine etkisi araştırılmaya çalışılmıştır. Pensilvanya Üniversitesinde, Peterson ve ark. cerrahi sınırın lokal kontrole etkisini MKT uygulanmış, 1021 meme ca olgusunda değerlendirmişlerdir. Olguları sınır uzaklığına göre 2 mm'den uzak olanlar (negatif), 0-2 mm arası (yakın cerrahi sınır), pozitif cerrahi sınır ve bilinmeyen şeklinde 4 grupta incelemişlerdir. Bu çalışmada lokal yinelemenin pozitif ve bilinmeyen cerrahi sınır durumunda anlamlı olarak arttığını saptanmıştır ($p=0.005$) (55). Ancak çalışmamızda cerrahi sınırın sağkalım üzerine anlamlı etkisi bulunmadı (GSK; $p=0.920$, HSK; $p=0.923$.)

Mansfield ve ark. (56) MKC ve RT almış 1070 evre I ve II meme Ca'lı hasta üzerinde yaptığı 10 yıllık analizde premenopozal durum, ER (-) ve cerrahi sınırın lokal yineleme üzerinde anlamlı etkisinin olduğunu bulurken; yaş, evre, KT uygulanımı, intraduktal komponent ve boost tekniğini araştırdıklarında hiçbir anlamlılık görülemedi. Çalışmamızda, intraduktal komponent varlığı (GSK; $p=0.310$, HSK; $p=0.306$) sağkalım üzerinde etkisi bulunmadı.

MKC uygulananından sonra RT verilmesi standart bir yaklaşım halini almasından bu yana operasyon ve RT arasındaki süre de önem kazanmaktadır. Lokal yineleme riskinin RT geciktirilmesiyle arttığı bir gerçektir. Ancak aradaki sürenin ne kadar olması gerektiği konusunda tartışmalar devam etmektedir..

Slotman ve ark. (57) erken evre meme ca'lı 508 olguluk çalışmasında

operasyon ve RT başlama sürelerini incelediğinde lokal yinelemenin 25 günden az olan grupta %0, 25-50 gün arasında olanlarda %2, 50-75 gün arasında olanlarda %5.4, 75 gün ve sonrasında ise %6.3 olarak bulmuşlardır. Bu da 50 günden az sürede RT başlanmasının lokal yinelemeyi azalttığını göstermektedir. Haydaroğlu ve ark (6) yaptığı MKC ve RT uygulanan erken evre meme kanserlerinde lokal kontrol ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörler araştırmasında 365 olguda cerrahi sınır pozitifliğinin ($p=0.001$) ve operasyon-RT arası sürenin 60 günden fazla oluşunun ($p=0.02$) lokal kontrolü etkilediğini saptamışlardır. Çalışmamızdan elde edilen verilere göre operasyon-RT arası süresinin sağkalıma etkisi saptanmadı (GSK; $p=0.234$, HSK; $p=0.246$).

Memedeki lokal yinelemelerin %80 oranında tümör yatağı ve çevresinde oluşmasından bu yana external RT sonrası tümör yatağına boost uygulanması önerilmektedir. EORTC'nin boost alan erken evre hastalarda yaptığı çalışmasında özellikle 50 yaş altındaki olgularda yararın daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte parsiyel meme RT'si (İntersitisyel brakiterapi, intraoperatif RT, mammosite RT) gibi yeni tedavi teknikleri gündeme gelmektedir. Böylece daha az süreli tedavi ve yan etki profili sağlanacaktır. Ancak bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (58,59)

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group analizinde nod negatif olan hastalarda adjuvan KT uygulanımının yararı incelendiğinde, 50 yaş altındakilerde 10 yılda sağkalımda %7'lik kazanç sağlarken, 50-59 yaş arasında olanlarda bu kazanç %2'ye düşmektedir (60). Çalışmamızda KT kullanımı anlamlı bir parametre olarak saptanmadı (GSK; $p=0.608$, HSK; $p=0.555$).

Çalışmamızda yaş, evre, tümör çapı, tümör volümü, lenf damar invazyonu, ailede meme kanseri öyküsü ve metastaz hem HSK hem de GSK üzerinde anlamlı parametreler olarak bulundu.

Sonuç olarak;

1. Çalışmamızda lokal yineleme oranı %1.5 olarak saptandı. Ancak Lokal yineleme üzerine etkili faktörlerin analizi yapılamadı. Lokal nüks oranının düşük olması radyoterapi, lokal kontrol üzerindeki önemini göstermektedir. MKC uygulanmış tüm olgulara verilmesi standart olarak kabul edilmektedir.

2. Çalışmamızda tümör volümünün hem HSK hem de GSK üzerinde anlamlı etkisinin olduğu saptandı. Bu nedenle tedavi kararını verirken tümör boyutu ve evrenin yanında tümör volümünü de göz önünde bulundurmalıyız.

3. Çalışmamızda kaybedilen 20 olgudan 10'unun (%50) hastalık dışı nedenlere bağlı olarak kaybedilmesi, meme kanserli olgularda yandaş hastalıkların da önemli olduğunu düşündürmektedir.

4. 60 yaş ve üzerindeki olgularda sağkalımın düşük seyretmesi, yandaş hastalık birlikteliği ve KT'nin yeterli düzeyde uygulanmadığına bağlı olabilir.

5. Ailede meme kanseri öyküsü olan olgularda ortalama sağkalımın düşük olması özellikle histopatolojinin kötü olmasına ve metastazın daha fazla görülmesine bağlı olabilir. Ailede meme kanseri anamnezi olan olguların tedavi kararında dikkatli olunması ve bu olguların yakın takip edilmesi uygun olabilir.

KAYNAKLAR

1. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. *The Oncologist* 2004; 9: 606-616.
2. Dinçer M. Mastektomi sonrası radyoterapinin sağkalımı arttırması ve meme kanserinde değişen paradigma. *Türk Onkoloji dergisi* 1997; 12: 49-54.
3. Fisher B. A commentary on the role of surgeon in primary breast cancer. *Breast Cancer Resarch on Treatment* 1981; 1: 17-26.
4. Patey D. A review of 146 cases of carcinoma of breast operated on between 1930 and 1943. *Breast Journal of Cancer* 1967; 21: 260-269.
5. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme hastalıkları ve tarihçe. Editör Kalaycı G. *Genel Cerrahi Cilt 1. Nobel*; 534-535: 2002.
6. Haydaroğlu A, Özşaran Z, Akagündüz Ö, Kamer S, Yalman D, Dubova S, Aras A, Kapkaç M, Özdemir N. Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan erken evre meme kanserlerinde lokal kontrol ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörler. *Meme Sağlığı Dergisi* 2006; 2: 71-6
7. EBTCG. *The Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
8. National Institutes of Health Consensus Development Panel: Adjuvant therapy for breast cancer. *Journal of National Cancer Institutes* 2001; 93: 979-989
9. Başaran G, Ekenel M, Demirkalem P et al. Evre I (T1N0M0) Meme Manseri: Patolojik Özellikler ve Klinik Sonuçlar. *Türk Onkoloji Dergisi* 2004; 19 : 53-7

- 10.** 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 England Journal of Medicine* 1989; 320: 822-828,.
- 11.** Touboul E, Buffat L, Belkacem Y, et al. Local Recurrences and distant metastases after breast conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int Journal of Radiation.Oncology Biology.Phys.* 1999; 43: 25-38.
- 12.** Wong WW, Vijayakumar S, Weichselbaum RR. Prognostic indicators in node negative early stage breast cancer. *American Journal of Medicine* 1992; 92: 539-548.
- 13.** Kim K, Huh S, Yang J, Park W, et al. Treatment Results and Prognostic Factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2005; 35:126-133.
- 14.** Eryavuz E, Eroğlu A, Bozer M, Dizbay S, Demirkazık A, am R. Aksilla negatif meme kanserli vakalarda prognostik faktörler. *Türk onkoloji dergisi* 2001;16: 119-122
- 15.** Fisher ER, Redmond C, Fisher B et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8 year survival for node negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65: 2121 – 2128.
- 16.** Voagd AC, Nielsen M, Peterse JL et al. Differences in Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy or Mastectomy for Stage I and II Breast Cancer: Pooled Results of Two Large European Randomized Trials *Journal of Clinical Oncology* 2001;19: 1688-1697

- 17.** Ünal E, Kuşaslan R, Sunamak O. et al. 35 yaş altındaki kadınlarda meme kanseri : 94 olguluk seri. Meme hastalıkları dergisi 2002; 9: 22-25.
- 18.** 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. Journal of Clinical Oncology 1994; 12: 888-894
- 19.** Arriagada R, Le M.G, Contesso G, et al. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. Annals of Oncology. 2002; 13: 1404-1413
- 20.** 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: 885-92..
- 21.** Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, et.al. Undertreatment Strongly Decreases Prognosis of Breast Cancer in Elderly Women. Journal of Clinical Oncology 2003; 21: 3580-3587.
- 22.** Russo A, Smith A, Gestri D, et.al. Does family history influence survival in breast cancer cases? International Journal of Cancer 2002; 99: 427 – 430.
- 23.** Chen LM, Mundt AJ, Powers C. Significance of family history in breast cancer treated with breast conservation therapy. Breast Journal 1996; 2: 238-45.
- 24.** Chappuis P. O, Rosenblat J., Foulkes W. D. The influence of familial and hereditary factors on the prognosis of breast cancer. Annals of Oncology, 1999; 10: 1163-1170
- 25.** Anderson DE, Badzioch MD. Survival in familial breast cancer patients. Cancer 1986; 58: 360-5.

- 26.** Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181–187.
- 27.** Fisher B, Bauer M, Wickerham DL et al. Relation of the number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52:1551–1557.
- 28.** Mirza A, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic Factors in Node-Negative Breast Cancer. *Annals of Surgery* 2002; 235: 10-26.
- 29.** Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11:2090–2100.
- 30.** Jeong J, Lee S, Son E, Choi S, Oh K, Lee H. Comparative analysis of TNM stage and volumetric T stage as predicting factor of breast cancer patients. ASCO, abstract No:13, 2007.
- 31.** Henson DE, Ries L. Relationship among outcome, stage of disease and histologic grade in 22616 cases of breast cancer. *Cancer* 1991; 68: 2142-2149.
- 32.** Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes M, Olivotto I. Ten-Year Outcomes in a Population-Based Cohort of Node-Negative, Lymphatic, and Vascular Invasion–Negative Early Breast Cancers Without Adjuvant Systemic Therapies. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 1630-1637.
- 33.** Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1992;10:696–705

- 34.** American Joint Committee on Cancer. Breast. AJCC Cancer Staging Manual Lippincott–Raven, Philadelphia,1997;171.
- 35.** Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. British Journal of Cancer 1957;11:359–377
- 36.** Westened PJ , Meurs CJC and RAM Damhuis . Tumor size and vascular invasion predict distant metastasis in stage I breast cancer. Grade distinguishes early and late metastasis. Journal of Clinical Pathology. 2005;58; 196-201.
- 37.** Clemente CG, Boracchi P, Andreola S et al. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary duct carcinoma. Cancer 1992; 69: 1315-1517.
- 38.** Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Heatley GJ and Wolfe HJ. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. Journal of Clinical Oncology 1990; 8:1457-1465
- 39.** Fisher B, Redmond C, Fisher ER and 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. Journal of Clinical Oncology 1988; 6:1076-1087,
- 40.** Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. Brj Cancer 1988;57:608-11.
- 41.** Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish trial. Lancet 1987; 2: 171-5.

- 42.** Moot SK, Peters G, Cheek JH. Tumor hormone receptor status and recurrences in premenopausal node negative breast carcinoma. *Cancer* 2006; 60:382-385.
- 43.** Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. A randomised clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumours. *New England Journal of Medicine* 1989;320:479-84.
- 44.** Tandon Ak, Clark GM, Chammes GC. Her-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1989; 7:1120-1128.
- 45.** Reed W, Hannisdal E, Boehler et al. The prognostic value of p53 and c-erb-B2 immunostaining is overrated for patients with lymph node-negative breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14–30 years. *Breast Cancer Research* 2005; 7:256-266.
- 46.** Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, Cranor M, Borgen P, Norton L: Immunohistochemical detection of HER-2/neu in patients with axillary lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 1995, 75:1320-1326.
- 47.** Gusterson BA, Gelber A, Goldhirsch A et al. Prognostic importance of c-erb-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1992;10:1049–1056.
- 48.** Carlomagno C, Perrone F, Gallo C. C-erb2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early stage breast cancer without axillary lymph node metastases. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:2702–2708.
- 49.** Constantino J, Fisher B, Gunduz N. Tumor size, ploidy, S-phase, and erb B-2 markers in patients with node-negative, ER-positive tumors: findings from NSABP B-14. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:59.

- 50.** Sezgin V, Karabulut B, Anlı A, Uslu R et al. Meme kanserinde Ki-67 Ekspresyonu ve diğer prognostik faktörlerle ilişkisi. Ege Tıp Dergisi 2003;42: 173-177.
- 51.** Cheang M, Voduc D, Leung S. Ki-67 is a Luminal B marker that identifies a high-risk subgroup in hormone receptor positive and node negative breast cancer. Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings 2007;25: 10521
- 52.** Railo M, Lundin J, Haglund C et al. Ki 67, p53, ER receptors, ploidy and S-phase as prognostic factors in T1 node negative breast cancer. Acta Oncology 1997; 36:369–374.
- 53.** Rudolph P, Olsson H, Bonatz G et al. Correlation between p53,*c-erbB-2*, and topoisomerase IIa expression, DNA ploidy, hormonal receptor status and proliferation in 356 node negative breast carcinomas: Prognostic implications. J Pathol 1999; 187:207–216.
- 54.** Brown RW, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node negative breast cancer. Clinical Cancer Research 1996; 2:585–592.
- 55.** Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C et al. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. Int Radiation Oncology Biol Phys 1999; 43:1029-1035.
- 56.** Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF et al. Ten year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and postoperative radiotherapy. Cancer 1995; 75: 2328-2336,

- 57.** Slotman BJ, Meyer OWM, Njo K, Karim ABMF et al. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer. *Radiotherapy and Oncology* 1994;30:206-212.
- 58.** Mladenoviae J, Borojivlae N. Postoperative radiotherapy in early breast cancer. *Archive of Oncology* 2005; 13: 20-1.
- 59.** Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, Struikmans H, Van der Bogaert W, Forquet A, et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC "boost versus no boost" randomized trial. *Radiotherapy Oncology* 2004; 72: 25-33.
- 60.** Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930–42.

TEŞEKKÜR

Eđitimim ve tez alıŐmalarım sűresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen baŐta sayın hocam, tez danıŐmanım Doç. Dr. Lűtfi Őzkan'a, Őzverili çalıŐmalarıyla her zaman yardımcı olan Yrd. Doç .Dr. Sibel Kahraman etintaŐ'a, Yrd. Doç. Dr. Sűreyya Sarıhan'a, Yrd. Doç. Dr. Meral Kurt'a, Uzm. Dr. Candan DemirŐz'e, tezime olan katkılarından dolayı, Patoloji AD Őđretim űyesi Prof. Dr. Őahsine Tolunay'a, Biyoistatistik AD Őđretim űyesi Prof. Dr. İsmet KAN'a ve araŐtırma gűrevlisi Dr. Gűven Őzkaya'ya, deđerli asistan arkadaşlarıma, bűlűműműz çalıŐanlarına, her zaman yanımda olan canım anneme ve sevgili eŐime teŐekkűr ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Ankara'da doğdum. İlkokulu Düzce Namık Kemal İlköğretim okulunda, orta ve lise öğrenimimi ise Düzce Arsal Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1996 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2002 yılında mezun oldum. 2002 Eylül Tıp Uzmanlık Sınavı (TUS) ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD'da araştırma görevlisi olmaya hak kazandım. Halen görevime devam etmekteyim. Evliyim.