

Meme Kanserinin Cerrahi Tedavisi

SURGICAL MANAGEMENT OF BREAST CARCINOMA

Hakan BULAK*

*Op.Dr., Ankara Onkoloji Hastanesi III. Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA

Özet

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malign tümördür. Bu tümörün tedavisinde cerrahi primer rol oynamaktadır. Meme kanserinin cerrahi tedavisinde çeşitli operasyonlar mevcuttur. Meme kanseri için günümüzde radikal mastektomi, modifiye radikal mastektomi ve meme koruyucu operasyonlar uygulanmaktadır. Bu operasyonlarla ilgili olarak 20. yüzyılın başından beri radikal cerrahi girişimlerden meme koruyucu operasyonlara doğru bir eğilim söz konusudur.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Cerrahi tedavi, Mastektomi

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:352-357

Summary

Breast carcinoma is the most frequently detected malign tumor in women. Surgery is the base approach in the management of these tumors. There are various operations in the surgical treatment of breast carcinoma. At the moment, radical mastectomy, modified radical mastectomy and conservative breast operations is performed for breast carcinoma. It has been a trend from radical surgical procedures to conservative breast operations since the beginning of 20th century.

Key Words: Breast carcinoma, Surgical treatment, Mastectomy

T Klin J Med Sci 1999, 19:352-357

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup, Avrupa'da yılda 180.000, Amerika'da yılda 181.000 yeni olgu saptanmaktadır. Kadınlarda görülen bütün malign tümörlerin %22'sini teşkil eden meme kanserleri kadınların en sık rastlanan tümörüdür. 1948-1985 yılları arasında kadınlarda kanser nedeniyle oluşan ölümlerin %80'i meme kanserine bağlı iken, 1985'den itibaren akciğer kanseri, kansere bağlı ölüm nedenleri sıralamasında meme kanserini geçmiştir (1).

Meme kanseri dünya ülkeleri arasında farklı dağılım göstermektedir. Ölüm oranı en yüksek ülkeler arasında Kuzey İrlanda, İngiltere, Danimarka, Hollanda ve ABD yer alırken Japonya, Meksika, Venezüella ve bu arada Türkiye'de en az

olanlar arasında yer almaktadır. Meme kanserinin çok görüldüğü ülkelerde her 10-15 kadından birinin hayat boyunca bu hastalığa tutulacağı hesaplanmıştır. Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) ve Dünya Kanser Savaş Kurumu (UICC) istatistiklerine göre bütün ülkelerde meme kanseri sıklığı yavaş ama sürekli artış göstermektedir (1,2).

Meme kanserinin tedavisinde; cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi tedavileri uygulanmaktadır. Ancak meme kanserinin primer tedavisini cerrahi tedavi oluşturmaktadır. Meme kanseri tedavisinde uygulanan cerrahi yöntemler 20. yüzyılın başından itibaren birçok modifikasyonlara uğramıştır (3,4).

Radikal Mastektomi

Halsted'in, 19. yüzyılın sonlarında; meme kanserinin lokal bir hastalık olduğunu ve o bölgenin ve bölgesel lenf ganglionlarının alınmasının tedavi için yeterli olduğunu söylemesi ile başlayan meme cerrahisi ameliyatları tüm dünyada uzun yıl-

Geliş Tarihi: 04.01.1999

Yazışma Adresi: Dr.Hakan BULAK
Ankara Onkoloji Hastanesi
III. Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA

lar kullanılmış, ancak meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğunun ispatlanması ile değişiklik göstermiştir. Halsted kendi adı ile tanımlanan bu teorisine dayanarak meme kanserlerini; tümörün olduğu memenin cilt ile beraber tamamını, pektoralis major ve minor kaslarını ve fasyalarını ve aksiller lenf bezlerinin tamamını alarak tedavi etmiştir. Tümörün palpabl sınırlarının 7 cm ötesinden yapılan insizyon sonucu ortaya çıkan defekt ise cilt grefti ile kapatılmaktaydı. Yalnız, o zamanlar yine bu yöntemi uygulayan standart Amerikan mastektomisinde cilt insizyonu, defektin primer kapatılacağı şekilde yapılmaktaydı. Columbia klinik sınıflamasına göre Evre-A'da radikal mastektomi ile 10 yıllık yaşam oranı %70, Evre-B'de %40 bulunmuştur. Genel olarak göğüs duvarına lokal rekürrens oranları 10 yılda; Halsted mastektomisinde %6.8, standart Amerikan mastektomisinde ise %17 bulunmuştur (5-7).

Genişletilmiş Radikal Mastektomi

Radikal mastektomi yapılan kadınların uzun süreli takiplerinde, erken evrelerde bile opere edilenlerde tam bir kür sağlanmadığı ve yaşamın herhangi bir döneminde lokoregional veya uzak organ metastazları ile öldüklerinin tespit edildiği görüldü. Bunun üzerine bu ameliyatın özellikle sadece aksilladaki lenf ganglionlarının alınmasının yeterli olmadığı ve meme kanserinin mammaria interna ve supraklaviküler lenf bezlerine de drene oldukları, bu yüzden bunların da alınması gerekliliği savunuldu. Bu operasyonda radikal mastektomiye ek olarak sternotomi ile 2., 3., 4. ve 5. kotlar kostokondral birleşim yerlerinden çıkarılarak a. mammaris interna çevresindeki lenf bezleri disseke edilir. Ortaya çıkan göğüs duvarı defekti ise tensor fasya lata grefti ile kapatılır (Urban ameliyatı) (8,9). Ancak bu ameliyatın sonuçlarının yayınlanması ile survival açısından genişletilmiş radikal mastektominin radikal mastektomiye bir üstünlüğü olmadığı tespit edildi (10,11). Klasik Halsted mastektomisi ile Halsted mastektomisi + A. mammaria interna lenf nodu disseksiyonu karşılaştırılarda; 5 sene takipten sonra Halsted'in 5 senelik sürevinin %69 olduğu, Halsted + A. mammaria interna disseksiyonu vakalarında 5 senelik sürevinin %72 olduğu görüldü (10). Yine aynı şekilde İtalya'da Milano Kanser Enstitüsü'nde yapılan çalışma sonucunda da Halsted mastektomisi ile A. mam-

maria interna disseksiyonlu Halsted mastektomisi vakaları arasında 10 senelik sürevi bakımından bir fark olmadığı gösterildi (11). Extended radikal mastektomi yapılan vakaların %20.5'inde a. mammaria interna lenf nodlarında metastaz saptanmıştı. Halbuki sadece Halsted ameliyatı yapılan eş-grup meme kanseri vakalarının metastaz beklenirken, sadece %4'ünde daha sonra parasternal metastaz oluşmuştu. Bu bulgu, istatistik yönden fevkalade önemlidir. ($p < 0.0001$). Bu duruma göre bu nodlarda hastalık bulunduğuna fakat subklinik şekilde hiçbir bulgu vermeden kaldığına karar verildi.

Yine aynı dönemlerde supradikal mastektomi adı altında klasik Halsted mastektomisi + A. mammaria lenf nodu disseksiyonu'na ek olarak mediastinal lenf bezleri ve timus'un çıkarılması operasyonu uygulanmış sonuçlarının kısa sürede bile kötü olması üzerine terkedilmiştir (9).

Modifiye Radikal Mastektomi

Gerek radikal gerekse genişletilmiş radikal mastektomi ile tam bir kür sağlanamayacağı ve hastalığın yalnızca lokal ve bölgesel lenf bezleri ile ilgili olmadığına anlaşılması üzerine; operasyonun uzun sürmesi, kozmetik açıdan kötü bir görünüm oluşturması ve genel olarak morbiditesi yüksek olan bu ameliyatlardan daha az agresif ameliyatlara geçiş oldu. İlk olarak Patey aksiller lenf bezlerinin M. pektoralis major çıkarılmadan yalnız pektoralis minor kasının çıkarılması ile de tam olarak disseke edilebileceğini söylediği basit mastektomi + aksilla disseksiyonu ameliyatını tarif etti ve ardından Handley aynı prosedürü konservatif radikal mastektomi adı altında yayınladı (12,13). Bu ameliyatta dikkat edilmesi gereken nokta, pektoralis minor kasının kesilirken pektoralis majora gelen sinirlerin kesilmemesine dikkat edilmesidir. Özellikle lateral pektoral sinirin korunmasının zor olduğu bu ameliyatta, sinirlerin kesilmesi durumunda pektoralis major kasında atrofi meydana gelmekte ve kötü kozmetik bir sonuç elde edilmekteydi. Bunun üzerine Auchincloss ve Madden pektoralis minor kesilmeden de aksilladaki lenf bezlerinin büyük bir kısmının alınabileceğini savundular (14-16). Bu ameliyatlarda modifiye radikal mastektomi ameliyatları adı altında dünyada çeşitli şekillerde uygulandı. Önceleri sonuçlarına dikkat edilmeden yapılan bu ameliyatlara ile ilgili pek çok randomize olmayan

sonuçlar yayınlandı. Bu arada radyoterapi tekniklerinde de ilerlemeler kaydedilmesi üzerine meme kanserlerinde uygulanması gereken optimal ilk cerrahi girişimin belirlenebilmesi amacıyla prospektif randomize çalışmalar başlatıldı. Bunlardan NSABP, 1971 yılında geniş randomize bir çalışma başlattı (17-20). Bu çalışmanın 10 yıllık sonuçları 1985'de yayınlandı (19).

Primer olarak operabl kabul edilen kadınlarda bu çalışmaya alınabilmesi için kriterler şunlardı; tümör tamamen memede ya da meme ve aksillada sınırlı. Tümör ve aksiller nodlar palpe ediliyor ise, deriye ve derine infiltrate değil. Eğer aksiller nodlar palpe ediliyor ise deriye infiltrate olmadığı gibi alttaki sinirlere ve damarlara da infiltrate olmamalıdır.

Klinik olarak aksiller nodları (-) olan hastalar 3 gruba ayrıldı:

Birinci gruba Konvansiyonel Radikal Mastektomi yapıldı.

İkinci gruba Total Mastektomi + Regional Işın Tedavisi yapıldı.

Üçüncü gruba sadece Total Mastektomi yapıldı.

Klinik olarak aksiller nodları (+) olan hastalar 2 gruba ayrıldı:

Birinci yarı-gruba Radikal Mastektomi yapıldı.

İkinci yarı-gruba da Total Mastektomi + Regional Radyoterapi yapıldı.

Radyoterapi süpervoltaj radyoterapi cihazı kullanılarak, 25 fraksiyonda 4.500 cGy olarak, parasternal bölgeye ve supraklaviküler bölgeye 3 cm derinlikte verildi.

Klinik olarak aksillası (-) olan hastalardan RT alan gruba, aksiller bölgeye, 25 fraksiyonda 4.500 cGy verildi. Klinik olarak aksillası (+) olan hastalardan RT alan gruba, aksillaya yapılan tedaviye ek olarak 1.000-2.000 cGy daha verildi. 25 tedavi seansında tümör dozu olarak hesaplanan 5.000 cGy'lık bir tedavi, toraks duvarını tedavi etmek amacıyla tangential alandan verildi.

Aksillası (-) olup da, RT'siz total mastektomi yapılan hastalarda, kontrolleri sırasında aynı taraf aksillasında lenf nodu palpe edilirse, bu nodlara biyopsi yapıldı; biyopsi sonucu (+) bulunduğu zaman aksiller disseksiyon yapıldı.

Sonunda görüldü ki; aksillası klinik olarak (-) olan hastalara uygulanan 3 tedavi grubunun hastalısız yaşayanların (disease-free survival) oranlarında, anlamlı bir ayrıcalık yoktu.

Aksillası (-) olan hastalardan sadece total mastektomi yapılan gruptakilerde, ilk 5 yıl içinde loko-regional nüks oranı daha fazla bulunurken total mastektomi + RT alan grupta en az bulunmuştur.

İlk muayenede aksillası (+) olan hastalardan radikal mastektomi yapılanlarla total mastektomi + RT yapılan grup arasında ortalama sürvivde veya birinci ve ikinci 5 yıllık dönemler yönünden sürvivde bir ayrıcalık bulunmadığı görülmüştür.

Lokal nüks ve metastazlar yönünden de, radikal mastektomi ile total mastektomi + RT alan hastalarda bir ayrıcalık yoktu; vakaların yaklaşık %20'sinde lokal nüks, ve %50'sinde uzak metastazlar oluşmuştu.

Tümörün memenin medialinde veya lateral kadranlarında lokalizasyonuna göre, uygulanan tedavi yöntemlerinin sonuçları analiz edildiğinde gene tedavi yöntemlerinden kaynaklanan bir ayrıcalık bulunmadığı görülmüştür.

Aksillası (-) olan hastalarda, birbirinden bir hayli farklı 3 tedavi uygulanmış olmasına rağmen, hastaların sürvivlerinde ve nükslerinde, çok anlamlı sayılabilecek ayrıcalıklar saptanamamıştır.

Klinik olarak aksiller nodları (-) bulunmuş olan hastalardan, sonradan aksiller disseksiyon yapılanların %40'ında nodal aksiller metastazlar bulunduğu görülmüştür. Madem ki bu çalışma tam randomize eş-gruplarda yapılmaktadır, o halde, klinik olarak aksillası (-) bulunup da aksiller disseksiyon yapılmayan eş-grup vakalarında aksillasının %40'ında lenf nodu metastazlarının sonradan ortaya çıkması gerekir. Sadece total mastektomi yapılan vakalarda, bu nodların, daha sonrası için, lokal nükslerin ve uzak metastazların kaynağı olması gerekir; halbuki bu böyle olmamaktadır. İşte bu bulgulara dayanarak ve bu düşüncelerin ışığı altında, bu araştırmanın yazarları, 'Regional lenf nodlarının tutulmuş olması, uzak metastazların oluşumuna sebep olan bir kaynak olmaktan ziyade, uzak metastazlar oluşabileceğini gösteren bir endikatördürler' kanaatını benimsemişlerdir ve ardından Fisher'in 'Meme kanseri lokoregional bir

hastalıktan ziyade sistemik bir hastalıktır' teorisi ortaya çıktı (17-20).

Aslında klinik olarak aksillası (-) vakaların %40'ında lenf nodu metastazı bulunduğu histolojik olarak gösterilmiş olmasına rağmen, bu metastazları yerinde bırakan simple mastektomi yapılan vakaların sadece %18'inde klinik olarak detektabl aksiller nüks meydana geldiği görülmüştür. Bu oran da daha önce a. mammaria interna lenf nodları için verilen orana uymaktadır (11). Bu sonuçlardan yola çıkarak klinik olarak (-) olan regional lenf nodların erken tedavisinin gereksiz olduğu bu hastaların çok sıkı şekilde takip edilmesi ve nüks olduğu zaman gerekli tedavisinin yapılması yeterli olabilir görüşü ortaya çıktı. Memenin medial yarısında lokalize tümörlerle, lateral yarısında bulunan tümörlerde uygulanan tedavi seçenekleri arasında, 10 senelik sürviv yönünden ayrıcalık saptanmamış olması da bu fikri destekler gibi görünmektedir (11).

Meme Koruyucu Operasyonlar

En erken dönemlerdeki meme kanserli hastalarda bile sistemik dolaşımında tümör hücrelerinin bulunduğu gösterilmesi ve meme kanserinin lokoregional bir hastalıktan ziyade sistemik bir hastalık olduğu teorisinin ortaya atılması ile cerrahlar memeyi korumak için çeşitli yöntemler geliştirmişlerdir. Ayrıca radyoterapinin meme kanserlerinde cerrahi ile elde edilen lokoregional kontrolünü sağlayabilmesi de cerrahları bu yöne doğru itmiştir. Genel olarak en çok isimlendirilen operasyon tipleri şu şekildedir (21,22).

Geniş eksizyon (thylectomy) : Kitlenin etrafındaki meme dokusu ile birlikte çıkarılmasıdır.

Lumpektomi: Tümörün etrafındaki normal meme dokusundan bir kabuk oluşturacak şekilde geçerek tüm çevresiyle çıkartılmasından ibarettir.

Segmental mastektomi: Tümör üzerindeki küçük deri parçası ve tümör dokusu ile etrafında sağlam cerrahi sınır sağlayacak meme dokusunun çıkarılmasıdır.

Kadrantektomi: Tümörün bulunduğu meme kadranının, üzerindeki deri ve altındaki pektoral fasya ile beraber çıkarılmasıdır.

Tüm bu operasyonlarda tümör ile çıkarılması gereken meme dokusunun cerrahi sınırları tartışmalıdır ve henüz kesin bir karara bağlanamamıştır.

Aslında meme koruyucu cerrahinin radyoterapi ile beraber meme kanserlerini tedavi edebileceği kavramı yeni değildir (23). Bu şekilde randomize olmayan pek çok araştırma yapılmıştır. Bunların sonuçlarının tartışmaya açık olması üzerine tüm dünyada randomize prospektif çalışmalar başlatılmış ve sonuçları açıklanmıştır.

İtalya'da Milano Tümör Enstitüsü'nde; (Konvansiyonel Halsted Mastektomisi) ile (Kadrantektomi + Aksiller Disseksiyon + Memeye 6.000 cGy RT) Evre - IA meme kanseri vakaları prospektif olarak randomize edildi (24). Aksiller disseksiyon sonucu nodları (+) bulunmuş ise bu hastalar kendi aralarında (RT yapılanlar) ve (bir sene süre ile CMF adjuvan KT'si yapılanlar) olarak 2 grupta randomize edildi. 10 senelik takipten sonra, sonuçta, Halsted grubu ile kadrentektomi grubu arasında lokal rekürrens ve uzak metastazlar yönünden büyük bir ayrıcalık olmadığı, her 2 grupta da vakaların %15-16'sında nüks veya ikincil olarak primer meme kanserlerinin oluştuğu görüldü.

Amerika'dan ise benzer bir çalışma ile NSABP Protokol B-06 sonuçları açıklandı (25). Bu çalışmaya 2163 hasta alınmıştı. Evre I ve II vakalar rastgele bir ayırımla şu 3 tedaviden biri ile tedavi edildi.

1. Total Mastektomi +Aksiller Disseksiyon (713 vaka)
2. Memede segmental rezeksiyon + Aksiller Disseksiyon (719 vaka)
3. Memede segmental rezeksiyon + Aksiller Disseksiyon + Arta kalan memeye 5.000 cGy RT (731 vaka)

Aksiller disseksiyon sırasında ortalama 15 nodun çıkarıldığı bildirilen bu çalışmada RT yapılacak olan vakalara en geç 6-8 hafta sonra tedaviye başlanmıştı.

İkinci grupta 3. gruba göre aynı memede istatistiksel olarak anlamlı oranlarda fazla lokal nüks görülmüştür. Beşinci sene sonunda RT yapılmamış vakaların %27.9'unda lokal nüks görülürken RT alanların sadece %7.7'sinde lokal nüks gelişmiştir. Aksiller nodları (+) olanlarda ve primer tümörü 2 cm'den büyük olanlarda lokal nüksün daha çok olduğu dikkati çekmiştir.

Hastaliksız sürviv oranları, uzak metastaz oluşmadan önce geçen süre oranları ve ortalama sürviv oranları incelendiğinde, konservatif cerrahiden sonra RT almayan vakalarda görülen yüksek rekürrens oranı dışında, üç tedavi grubunda da alınan sonuçlar birbirinin aynıdır. Nod (-) hastalarda Nod (+) hastalara göre sürviv daha iyidir. Histolojik olarak nod (-) bulunan hastalarda RT'nin yararı olmadığı anlaşılmıştır.

Bununla ilgili diğer çalışmalarda da; uygulanan cerrahi tekniklerin (lumpectomy, tyelectomy, quadrantectomy) birbirinden farklı oluşu, RT uygulaması yapılan vakaların yayınlarda aynı olmayışı ve RT tekniklerinin ayrıcalığı, çalışma sonuçlarını karşılaştırmayı, hemen hemen imkansız hale getirmektedir.

Bir meme kanseri olgusunda meme koruyucu operasyona karar vermeden önce dikkat edilmesi gereken pek çok nokta bulunmaktadır. Meme koruyucu cerrahi tedaviyi etkileyen faktörler şunlardır (21,22).

1. Hastanın tercihi: Total mastektomi ile meme koruyucu cerrahi tedavisinin olumlu ve olumsuz bütün yönleri hastaya anlatılmalı ve tercih hastaya bırakılmalıdır.

2. Tıbbi nedenler: Meme koruyucu cerrahi sonrası RT yapılmasını engelleyen nedenler (hamilelik, kollajen doku hastalığı gibi) olmamalıdır.

3. Kozmetik sonuçlar: Meme koruyucu cerrahi sonrası geriye kalan memenin estetiğinin düşünülmesi gerekir. Küçük memesi olan hastalarda estetik daha zordur. Ayrıca subareolar yerleşimli tümörlerde de meme başı ve areola korunamayacağı için kötü kozmetik sonuçlar elde edilir.

4. Hastanın yaşı: Özellikle 35 yaşın altında olan hastalarda lokal nüks oranının daha yüksek olduğu unutulmamalıdır.

5. Tümörün boyutu ve sayısı: Büyük boyutlu tümörlerde (T3) ve multipl odaklı tümörlerde kısıtlı cerrahi etkisizdir.

6. Mammografik bulgular: Yaygın mikrokal-sifikasyonu olan hastalarda intraduktal komponent görülme olasılığı yüksektir.

7. Radyoterapinin kalitesi: Radyoterapi olanaklarının yetersiz olduğu düşünülen durumlarda kısıtlı cerrahi yapılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Darendeliler E. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi. Topuz E ed. Meme Kanseri, Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 3th ed. 1997: 16-39.
2. Uluslararası Kanser Savaş Birliği Klinik Onkoloji El Kitabı Yenileme Komitesi (çeviri) Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu; Klinik Onkoloji Ankara: Başbakanlık Basımevi, 1990: 162-74.
3. Haagensen CD. The history of the surgical treatment of breast carcinoma. Diseases of the Breast, 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 864-71.
4. Spratt JS, Donegan WL. Surgical Management. Donegan WL, Spratt JS. Cancer of the Breast, 4th. ed. WB Saunders Company, 1995: 443-504.
5. Haagensen CD. My personal technique for the Halsted Radical Mastectomy. Diseases of the Breast, 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 872-902.
6. Stone MD. Radical Mastectomy. Daly JM, Cady B eds. Atlas of Surgical Oncology Mosby-Year Book, Inc, 1993: 143-55.
7. Haagensen CD. Results with Halsted Radical Mastectomy. Diseases of the Breast, 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 903-32.
8. Haagensen CD. Extended Radical Mastectomy' Diseases of the Breast, 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 939-41.
9. Diçtürk C. Erken Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi ve Radyoterapi. Cerrahi Onkoloji Meme Kanseri, Nobel Tıp Kitabevi, 1990: 277-314.
10. Lacour J, Bucalossi P, Cancraes E. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Five year results of an international study. Cancer 1976; 37: 206-14.
11. Veronesi U, Valagussa P. Inefficiency of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. Cancer 1981; 47: 170-5.
12. Haagensen CD. The history of the surgical treatment of breast carcinoma. Diseases of the Breast; 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 864-71.
13. Patey DH, Dyson WH. Prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. Br J Cancer 1948: 10-27.
14. Auchincloss H. Modified mastectomy. Am J Surg 1970; 119: 506-9.
15. Auchincloss H. The nature of local recurrence following radical mastectomy. Cancer 1958; 11: 611-9.
16. Moore MP, Kinne DW. The Modified Radical Mastectomy. Daly JM, Cady B eds. Atlas of Surgical Oncology Mosby-Year Book, Inc, 1993: 135-42.
17. Fisher B, Montague E, Redmond C. Comparasion of radicl mastectomy with alternative treatment for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomised clinical trial. Cancer 1977; 39: 2827-38.

18. Fisher B, Redmond C, Fisher ER. The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology-an overview of findings. *Cancer* 1980; 46: 1009-25.
19. Fisher B, Redmond G, Fisher ER et al. Ten years results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without irradiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-81.
20. Fisher B, Wolmark N, Redmond C. Findings from NSABP Protocol No. B-04: Comparison of radical mastectomy with alternative treatments II. The clinical and biologic significance of medial central breast cancer. *Cancer* 1981; 48: 1863-72.
21. Topuzlu C. Meme Koruyucu Cerrahi Endikasyonları ve Tekniği. Topuz E ed. *Meme Kanseri, Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi* İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 3th ed. 1997: 255-61.
22. Osteen RT. Partial Mastectomy, Lumpectomy, Quadrantectomy. Daly JM, Cady B eds. *Atlas of Surgical Oncology* Mosby-Year Book, Inc, 1993: 113-22.
23. Baclesse F. Roentgen therapy as a sole method of treatment for cancer of the breast. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1949; 62 : 311-9.
24. Veronesi U, Saccozzi R, DelVecchio M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancer of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
25. Fisher M, Bauer M, Margolese R. Five years results of a randomised clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *New Engl J Med* 1985; 312: 665-73.