

ARAŞTIRMA

Meme kanserinde prognostik faktörler: vakalarımızın retrospektik analizi

Suavi Özkan¹, Murat Büyükdoğan²

*Adana Numune eğitim ve Araştırma hastanesi Genel cerrahi kliniği Adana

**S.Ü Meram Tıp Fakültesi Genetik Hastalıklar Tanı merkezi Konya

Özet

Kadınlarda meme kanseri akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra 3. en sık ölüm nedenidir. Çalışmamızın amacı, Adana Numune Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 1997 – Aralık 2003 tarihleri arasında ameliyat edilen meme kanserli kadın hastaların retrospektif dosya kayıtlarının incelenmesinde, sağ kalım üzerinde etkili olan yaş, tümörün evresi, çapı, histolojik tipi, uygulanan ameliyat tipi, metastatik aksiller lenf nodlarının sayısı ile radyo/kemoterapi gibi prognostik faktörleri belirlemektir.

Anahtar Kelimeler: *meme kanseri, prognostik faktörler*

Prognostic factors and retrospective analysis of our cases with breast cancer

Abstract

Breast cancer is the 3rd cause of death in women among worldwide following lung and colon cancers. In this retrospective review of the charts, 56 patients operated for breast cancer in General

Surgery Training Clinic of Adana Numune Hospital between January 1997 and December 2003. We aimed to analyse the prognostic factors including the age, tumor grade and stage, histopathologic type, performed surgical procedures, number of excised lymph nodes and radio / chemotherapy.

Key Words : *breast cancer, prognostic factors*

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1993 yılında meme kanseri nedeni ile 46.300 ölüm saptanmıştır. Ayrıca her yıl yeni 180.000 meme kanserli olgu saptanmaktadır. 1974 yılından itibaren asemptomatik kadınların meme tarama programları, erken evre meme kanseri yakalama olasılığını artırmış, ancak 1930 yılından beri meme kanserine bağlı ölüm oranında bir değişim gözlenmemiştir (1).

Meme kanseri, multifaktöriyel hastalıklar denilen, oluşumunda genetik olmayan ve genetik faktörlerin rol alabildiği hastalıklardan biridir. Genetik faktörler olarak, BRCA1 ve BRCA2 adlı genlerdeki mutasyonlar meme kanserlerinin %5-10una, Li-Fraumeni, Cowden, Bloom, Peutz-Jeghers sendromu ve xeroderma pigmentosum gibi hastalıklar da meme kanserlerinin %1ine eşlik etmektedir. Meme kanserine genetik yatkınlığın belirlenebilmesi ve oluşma riskinin hesaplanması için en önemli veri aile hikayesidir. Bu amaçla, ailede meme kanserli bireylerin sayısı, bu kanserlerin hangi yaşlarda ortaya çıktığı, bu aile bireylerinde her iki memede de kanser görülüp görülmediği, bu bireylerde yumurtalık kanseri de görülüp görülmediği,

Yazışma Adresi:

Dr.Murat Büyükdoğan
S.Ü Meram Tıp Fakültesi Genetik Hastalıklar
Tanı Merkezi Akyokuş Konya
Tel: 03322236867
e-mail: mbdogan@selcuk.edu.tr

Tablo 1. Olguların yaş dağılımı

Yaş aralığı	Sayı	%
20-30 yaş arası	4	7.1
31-40 yaş arası	15	26.8
41-50 yaş arası	13	23.3
51-60 yaş arası	12	21.4
61-70 yaş arası	10	17.8
71 yaş ve üzeri	2	3.6

Tablo 2. Olguların başvuru yakınmaları

	Sayı	%
Memede kitle	40	71.4
Meme başı akıntısı	7	12.6
Meme başında çekilme	4	7.1
Kızarıklık	3	5.3
Ülserasyon	2	3.6

ailede erkekte meme kanserinin görülüp görülmediği sorgulanmalıdır. BRCA1 ve BRCA2 mutasyon riski yüksek olan ailelerde bu mutasyonun varlığı öncelikle meme kanseri oluşmuş aile bireyinde gösterilmeli, ancak ondan sonra sağlıklı bireylerde aynı mutasyonun varlığı araştırılmalıdır. Meme kanseri ve daha birçok hastalık riskini etkileyebilen birçok faktör bulunmaktadır: ne yediğiniz, yaptığınız egzersiz miktarı, sigara içip içmemeniz, çevrenizdeki kimyasallar ve daha niceleri. Ancak, belirli yiyecek veya kimyasalların yüksek veya düşük meme kanseri riskiyle kesin olarak ilişkili olduğunu söylemek zordur. Araştırmacılar halen, belirli yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin meme kanseri riskini nasıl etkilediği konusunda mümkün olduğunca bilgi elde etmek için yoğun olarak çalışmaktadırlar (2).

Meme kanserli olguların sağ kalım süresi üzerinde prognostik önemi olan faktörlerin saptanması için literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Olguların yaşı, tümörün evresi, tümör çapı, histolojik tipi, nükleer grade'i ile metastatik aksiller lenf nodlarının sayısının; survey ve tümör nüksü üzerine etkisi üzerine birçok çalışma yayınlanmıştır (3-6,18-22). Çalışmamızın amacı, kliniğimizde 6 yıllık dönem içindeki meme kanserli kadın olguların retrospektif analizini yaparak sağ kalım süresi üzerinde etkili olan prognostik faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 1997-Aralık 2003 tarihleri arasında Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Genel Cerrahi Kliniği'nde ameliyat edilen 56 kadın meme kanseri olgusu retrospektif olarak incelendi. Yaş, tümör lokalizasyonu, patolojik TNM, uygulanan ameliyat tipi, çıkarılan ve metastatik aksiller lenf nodları, postoperatif komplikasyon ile postoperatif dönemde uygulanan radyo ve / veya kemoterapötik tedavilerin sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak araştırıldı. Tek değişkenli analizlerin sağ kalım ile ilişkisini belirleme amacı ile log rank testi, çok değişkenli analiz için ise Cox Regresyon modeli kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3. Tümör yerleşimi

Üst dış kadran	% 59
Alt dış kadran	% 15
Areola	% 11
Üst iç kadran	% 10
Alt iç kadran	% 5

Bulgular

Hastaların hepsi kadın olup, yaş ortalaması 49.3 (22-85 yaş arası) idi. Hastaların yaş dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Yaş ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı. Hastaların en sık başvuru yakınması memede kitle idi (Tablo 2). Otuzbir (% 55.3) hastada tümör sağ memede, 23 (% 41.1) hastada sol memede, 2 (% 3.6) hastada ise bilateral yerleşimli idi. Tümör en sık üst dış kadranda saptanmış olup, tümör yerleşim yerinin sağ

Tablo 4. Uygulanan ameliyatlara

	Total	Takip
Mod. radikal mastektomi	34(% 60.8)	71(% 76.3)
Radikal mastektomi	15(% 26.8)	19(% 20.4)
Basit mastektomi+aks. dis.	4 (% 7.1)	
Palyatif cerrahi işlemler	3(% 5.3)	3(% 1.3)

Tablo 5. Olguların patolojik TNM sınıflaması

	No	%
Evre I	1	(% 1.8)
Evre II	25	(% 44.7)
Evre III	24	(% 42.8)
Evre IV	6	(% 10.7)

Tablo 6. Olguların histopatolojik sınıflaması

	No	%
İnfiltratif duktal kar.	33	(% 58.9)
İnfiltratif lobüler kar.	21	(% 37.5)
Paget Hastalığı	2	(% 3.6)

Tablo 7. Ameliyat ile postoperatif komplikasyon ilişkisi

	No	%
Seroma	6	10.7
Yara enfeksiyonu	3	5.3
Yara nekrozu	2	3.6
Kol ödemi	2	3.6

Tablo 8. Yedi yıllık takip sonucu evre-survey ilişkisi

Evre I	grubunda	%100
Evre II	grubunda	%81.6
Evre III	grubunda	%66.6
Evre IV	grubunda	%15.3

kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 3). Hastalara en sık modifiye radikal mastektomi ve radikal mastektomi ameliyatları uygulandı, uygulanan ameliyat tipinin sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4) ($p=0.0023$). Hastaların patolojik TNM sınıflaması Tablo 5’de gösterilmiş olup, en sık Evre II ve III grubu hastalar ameliyat edildi (sırası ile % 45 ve % 42) . pTNM’nin sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0034$).

Çalışmamızda ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 16 (0-49 arası) olup, metastatik lenf nodu sayısı 5.2 (0-44 arası) idi. Çıkarılan mastektomi spesimenlerinin histopatolojik incelenmesinde en sık infiltratif duktal karsinom saptandı (Tablo 6).

Tümör histopatolojik tipinin sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.8056$) . Toplam 9 hastada 13 komplikasyon gelişti. En sık seroma oluşumu gözlemlendi (Tablo 7). Uygulanan ameliyat tipi ile post-operatif komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel yönden bir ilişki saptanmadı ($p=0.43$).

Ortalama hastanede kalış süresi 6.1 (4-16 gün arası) gün, modifiye radikal mastektomide 4.8 gün iken, radikal mastektomide 9.6 gün idi, uygulanan ameliyat tipinin ve komplikasyon gelişiminin, hastanede kalış süresine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Post-operatif dönemde izlenen hasta sayısı 23 (% 41.1) , ortalama izleme süresi 32 ay (7-84 ay arası) idi.

Radikal mastektomi sonrası 7 yıllık sağ kalım % 54, modifiye radikal mastektomi sonrası ise % 63 olarak bulundu. Tablo 8.

Post - operatif dönemde tek başına radyoterapi veya kemoterapi uygulanan hastalarda, radyokemoterapi uygulanan gruba göre sağ kalıma etkisi daha uzun bulundu (p=0.41).

Tartışma

Yaş, meme kanseri sağ kalımı üzerinde bağımsız bir prognostik faktör değildir (4,6,7,19,20,22,23). Biz de yaşın sağ kalım üzerine olan etkisini anlamlı bulmadık (p=0.3651). Ancak artan yaşla beraber meme kanserine yakalanma riskinde progresif bir artış söz konusu olmaktadır. 1381 olgulu bir çalışmada 40-70 yaş grubunda meme kanserli hasta sayısı, tüm olguların % 67.5'ünü oluşturmaktadır (1), çalışmamızda % 68 idi. 1992 yılında yayımlanan SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) ve 1994 yılında yayımlanan American College of Surgeons ve American Cancer Society verilerine göre 20-29 yaş arasında tüm meme kanserli hastaların % 1'inde, 30-39 yaş arası ise % 6.5'unda meme kanserine rastlanılmıştır(1,3); bu oran bizde sırasıyla % 4.5 ve % 24.3 olup, bildirilen oranların oldukça üzerindedir.

Çalışmamızda meme tümör yerleşimi, en sık üst dış kadranda ve sağ memede saptandı (Tablo III). Nemoto ve Fischer, medial yarıdaki tümörlerin lateral yarıdakilere oranla daha düşük kür eğilimi taşıdığını bildirmişlerdir (19,20). Tümör lokalizasyonunun sağ kalım üzerinde etkisinin anlamlı olmadığını bildiren birçok çalışma mevcuttur (5,6,7,18,19,20,22,23,24,26,27). Çalışmamızda da tümör yerleşiminin sağ kalım üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.7008).

Aksiller nodal tutulum, meme kanserinde önemli bir prognostik faktördür. Klinik olarak negatif olduğu düşünülen nodüller, % 25 oranında mikroskopik olarak pozitifdir. Aksiller bölgenin değerlendirilmesinde; pozitif lenf nodu sayısı, pozitif lenf nodunun çapı, lenf nodu çevresi yumuşak doku yayılımı, tutulan lenf nodlarının seviyesi ve büyüklüğü de önem taşır(23). Fischer ve Veronesi'nin serilerinde aksiller tutulumun pozitif olmasının, özellikle 2 mm'nin altında tutulumu olanlarda, aksiller nod tutulumu olmayanlar ile aynı prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (20,24).

Çalışmamızda , aksillada 1-3 adet pozitif lenf nodülü olan 14 (% 25) hasta, 4 ve daha fazla pozitif lenf nodülü olan 30 (% 53.6) hasta saptandı.

Tümör çapı, meme kanserinin gelişim ve sağ kalımı göstermesi açısından yararlıdır. Calefi, Gaglia ve Hacene'nin çalışmalarında tümör çapı, sağ kalım üzerine etkili bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir (5,21,22). Büyük tümörlerde daha sık nodüler tutulum, lenfatik yayılım ve tedaviye direnç gözlenir, ancak nüks ve mortalite oranlarını saptamada tümör çapı prognostik önem göstermez. 1cm. üzerinde aksiller tutulum % 26 iken, 10 cm üzerindeki tümörlerde % 78'e ulaşmaktadır (25), bizim çalışmamızda ise T2 ve T3 tümörlü hastalarda , tümör çapı ile aksiller tutulum arasında pozitif bir korelasyon saptandı.

T1 tümörlü hasta ortalama 51 ay takip edilmiş, 7 yıllık sağ kalımı % 100 bulunmuş iken ;T2 tümörlü 25 hastanın 11 (% 44)'ü ortalama 17.2 ay takip edilmiş, 7 yıllık sağ kalımı % 35; T3 tümörlü 24 hastanın 9 (37.5)'i ortalama 45 ay takip edilmiş, 7 yıllık sağ kalımı % 33; T4 tümörlü hastanın 2 (% 33)'ü ortalama 33 ay takip edilmiş, sağ kalım % 16 bulunmuştur. Ancak tümör çapı ile aksiller tutulum ve bu faktörlerin sağ kalım üzerine etkisi, literatürdeki çalışmaların aksine anlamlı bulunmamıştır.

Erken evre meme kanserlerinde nüks oranı tübüler, medüller, invaziv papiller ve kolloid karsinomlu olgularda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (30). Hacene ve Stierer, histolojik tümör tipinin, özellikle nükleer pleomorfizmin survey üzerinde prognostik öneme sahip olduğunu bildirmişlerdir(21,35). İnfiltratif lobüler karsinomda ise nüks oranı oldukça yüksektir, hatta infiltratif karsinomayı bile geçebilir (30). Çalışmamızda en sık infiltratif duktal karsinom saptandı (% 86), ancak sağ kalım üzerine etkisi anlamlı bulunmadı.

Meme kanserinde evreleme, tedavi modelinin seçilmesinde ve tümörün biyolojik davranışının belirlenmesinde en önemli faktördür. Evre tek başına ve/veya diğer prognostik faktörlerle beraber sağ kalımın önemli bir göstergesidir (1). Çalışmamızda hastaların çoğu, evre II ve III grubu hastalardır (Tablo 5). Bu durum,hastaların geç dönemde ve semptomatik oldukları zaman doktora başvurmalarının sonucudur. Bu konuda toplumun eğitilmesi , tarama programları ve özel meme merkezlerinin geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır. Kliniğimizde meme kanserli hastalarda, standart tedavi olarak modifiye radikal mastektomi ameliyatı uygulanmaktadır. Nemoto, Fischer, Maddox ve Martin modifiye radikal mastektomi ile radikal mastektomi arasında sağ kalım açısından anlamlı bir farklılık olmadığını saptamışlardır (18,19,25,28). Buna karşılık 12 yıllık takip sonunda, Langlands basit mastektomi+aksiller disseksiyona karşı radikal mastektomide sağ kalım açısından anlamlı

farklılık bildirmiştir (15). Çalışmamızda 7 yıllık sağ kalım; modifiye radikal mastektomide % 63, radikal mastektomide ise % 54 olarak bulundu. Uygulanan iki ameliyat arasında anlamlı bir farklılık bulunmamakla beraber , uygulanan cerrahi tedavinin sağ kalıma olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi($p=0.0023$). Beş yıllık sağ kalım oranları ile karşılaştırıldığında, Martin ve arkadaşlarının serisinde modifiye radikal mastektomi için bu oran % 87, radikal mastektomi için % 82.1(28), Maddox ve arkadaşlarını serisinde ise sırasıyla %76 ve % 84 idi(26). Hastaların genellikle geç evrede kliniğimize başvurması ve takip oranlarımızın düşüklüğü, diğer yayınlara kıyasla sağ kalım oranlarımızın düşük kalmasını açıklayabilir.

Uygulanan ameliyatlardan sonrası toplam 9 hasta 13 komplikasyon gelişti. En sık görülen komplikasyon seroma idi (Tablo 7). Seroma ve yara nekrozunun radikal mastektomi sonrasında daha sık görüldüğü ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Uygulanan cerrahi tedavi sonrası seçilen tedavi yöntemleri, aksiller nodal tutulum ve tutulan nod sayısına bağlıdır. Radyoterapi, lokal ve bölgesel nüksleri önlemede oldukça etkilidir. İleri evre meme kanserlerinde kemoterapi ile kombinasyonu, sağ kalım üzerinde anlamlı iyileştirme sağlamaktadır (33,34). Aksiller nodal tutulumu pozitif olan premenopozal kadınlarda adjuvan kemoterapi, postmenopozal kadınlarda ise tamoksifen, nükse kadar olan süreyi ve genel yaşama süresini uzatmaktadır (31,34). Aksiller nodal tutulumu olmayan premenopozal kadınlarda tümör çapı ve histolojik evreleme gözönüne alınarak, adjuvan kemoterapi standart yaklaşımdır(31,32,34). Post-operatif dönemde takibini yapabildiğimiz hastalara uygulanan tedavilerde, evre göz önüne alınmaksızın tek başına radyoterapi veya kemoterapi uygulanan hastalardaki sağ kalım, kombine tedavi uygulananlara göre anlamlı olarak uzun bulundu ($p<0.05$).

Hastaların %41.5'i post - operatif dönemde takip edilebildi. Periyodik klinik muayene ve telefon ve/veya mektup yolu ile hastaların takibi yapıldı. Ortalama takip süresi 32 ay (min-max=7-84 ay arası) idi. Hasta sayısı ve takip yöntemleri yeterli değildir.

Post-operatif takibi yapılan hastalarımızın yılda bir kez mamografisi ve klinik muayenesi yeterlidir. Eğer hasta semptomatik ise kan tetkikleri, kemik sintigrafisi gibi ek tetkiklere gerek duyulur. Asemptomatik dönemde metastazı saptamak önemli değildir. Metastatik hastalık kürabl olmadığı için metastazın erken dönemde saptanması, bu hastaların sağ kalımını uzatmayacaktır (31). Konservatif cerrahi

uygulanan hastalarda ise 6 aylık aralarla mamografi ve 3 aylık aralarla fizik muayene önermekteyiz.

Sonuç olarak, sık rastlanan kanser nedenlerinden olan meme kanseri erken tanı ve tedavisi için , toplumun eğitilmesi , tarama programları ve özel meme merkezlerinin geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır. Takip döneminde gerekli tetkiklerin kısa sürede yapılması ve uygun olan en kısa zamanda onkolojik tedaviye sevk edilmesi gereklidir.

Kaynaklar

1. Spratt JS, Donegan WL, Sigdestad CP. Epidemiology and etiology. In Donegan WL ,Spratt JS,eds. Cancer of the breast. Philadelphia : WB Saunders, 1995: 116-141.
2. The Breast-Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorder, 3rd Edition Kirby I. Bland and Edward M. Copeland III, Eds., Philadelphia, PA: Saunders, an imprint of Elsevier Science, 2003, vol. 1: 842 pages, 456; vol. 2: 784
3. Winchester DP. Breast cancer in young women. In Lopez MJ,ed. Special problems in breast cancer therapy. The Surgical Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders 1996; 76(2): 279-287.
4. Crowe JP, Gordon NH, Shenk PR, et al. Age does not predict breast cancer outcome. Arch Surg 1994;129:483-488.
5. Caleffi M, Fentiman IS, Birkhead BG. Factors at presentation influencing the prognosis in breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25:51-56.
6. Cuttler SJ, Black MM, Mork T, et al. Further observations on prognostic factors in cancer of the female breast. Cancer 1969; 24: 653-657.
7. Williams MR, Hinton CP, Todd JH, et al. The prediction of local and regional recurrence after simple mastectomy for operable breast cancer. Br J Surg 1985; 72:721-723.
8. Veronese SM, et al. Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. Cancer 1993; 71: 3926-3931.
9. Locker AP, Horrocks C, Gilmour AS, et al. Flow cytometric and histological analysis of ductal carcinoma in situ of the breast. Br J Surg 1990; 77: 564-567.
10. Hastrich DJ, et al. Comparison of radioligand assay and immunostaining for epidermal growth factor receptor in human breast cancer. Br J Surg 1994; 81: 853-855.
11. Pujol P, et al. A prospective study of the prognostic value of cathepsin D levels in breast cancer cytosol. Cancer 1993; 71: 2006-2012.

-
12. Isola JJ, et al. Elevated c-erbB-2 oncoprotein levels in preoperative and follow-up serum samples define an aggressive disease course in patients with breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 652-658.
 13. Peyrat JP, et al. Prognostic significance of circulating p53 antibodies in patients undergoing surgery for locoregional breast cancer. *Lancet* 1995; 345: 621-622.
 14. Lauria L, et al. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer* 1995 ; 76: 1772-1778.
 15. Gaffney EV, et al. Relationship between low estrogen receptor values and other prognostic factors in primary breast tumors. *Surgery* 1995 ; 117: 241-246.
 16. Langlands AO, Prescott RJ, Hamilton T. A clinical trial in the management of operable cancer of the breast. *Br J Surg* 1980; 67: 170-174.
 17. Silverstein MJ, Barth A, Poller DN, et al. Ten years results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 1995; 31(9) : 1425-1427.
 18. Wilson RE, Donegan W, Mettlin C, et al. The 1982 National survey of carcinoma of the breast in the United States by the American College of Surgeons. *Surg Gynecol Oncol* 1984 ; 159(4) : 309-317.
 19. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, et al. Management and survival of female breast cancer. *Cancer* 1980 ; 45: 2917-1924.
 20. Fischer B, Redmond C, Fischer ER, et al. Ten year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *New Eng J Med* 1985; 312 : 674-681.
 21. Gaglia P, Bussone R, Cardarola B, et al. The correlation between the spread of metastases by level in the axillary nodes and disease-free survival in breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 849-584.
 22. Hacene K, Le Doussal V, Rouesse J, et al. Predicting distant metastases in operable breast cancer patients. *Cancer* 1990; 66: 2034-2043.
 23. Erhan Y. Meme kanserlerinde prognostik faktörler. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1995; 11(5): 322-333.
 24. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Conservative treatment of early breast cancer. *Ann Surg* 1990; 211: 250-259.
 25. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Histopathology* 1991; 19:403-410.
 26. Maddox WA, Carpenter JT, Laws HT, et al. Does radical mastectomy still have a place in the treatment of primary operable breast cancer. *Arch Surg* 1987; 122: 1317-1320.
 27. Maddox WA, Carpenter JT, Laws HT, et al. A randomized prospective trial of radical mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Ann Surg* 1983; 198(2): 207-212.
 28. Vinton LV, Traverso LW, Jolly PC. Wound complications after modified radical mastectomy compared with tylectomy with axillary node dissection. *Am J Surg* 1991; 161: 584-588.
 29. Martin JK, van Heerden JA, Taylor WF, et al. Is modified radical mastectomy really equivalent to radical mastectomy in treatment of carcinoma of the breast. *Cancer* 1986; 57:510-518.
 30. Rosen PP, Goshen S, Saigo PE, et al. A long-term follow-up survival in Stage I and Stage II breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:355-356.
 31. Lindlay R, Bulman A, Parson P, et al. Histologic features predictive of an increased risk of early local recurrence after treatment of breast cancer by local tumor excision and radical radiotherapy. *Surgery* 1989; 105: 13-20.
 32. Cady B. Cost-effective preoperative evaluation, operative treatment, and postoperative follow-up in the breast cancer patient. In Rossi RL, Cady B, eds. Cost-effectiveness in surgery. *The Surgical Clinics of North America*. Philadelphia : WB Saunders 1996 ; 76(1) : p25-34.
 33. Styblo TM, Wood WC. Adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer patient. In Lopez MJ, ed. Special problems in breast cancer therapy. *The Surgical Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders 1996; 76(2): p327-342.
 34. Wilson FJ, Cox JD. Definitive, adjuvant, palliative radiation therapy in mammary cancer. In Donegan WL ,Spratt JS, eds. *Cancer of the breast*. Philadelphia : WB Saunders, 1995: p505-518.
 35. Seeger J, Woodcock TM. Chemotherapy for the breast cancer. In Donegan WL ,Spratt JS, eds. *Cancer of the breast*. Philadelphia : WB Saunders, 1995: p519-528.
 36. Stierer M, Rosen HR, Weber R, et al. Long-term analysis of factors influencing the outcome in carcinoma of the breast smaller than one centimeter. *Surg Gynecol Oncol* 1992 ; 175 : 151-160.
-