

TC.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALİ

MEME DUKTAL KARSİNOMA İNSİTU HASTALARINDA NÜKSLE İLİŞKİLİ KLİNİK
VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MUHAMMET ŞEHMİ YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2023

TC.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALİ

MEME DUKTAL KARSİNOMA İNSİTU HASTALARINDA NÜKSLE İLİŞKİLİ KLİNİK
VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MUHAMMET ŞEHMİ YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ.DR. MURAT ARAZ

KONYA 2023

TEŞEKKÜR

Beni yaratan , yarattıktan sonra varlığından haberdar eden, bana emaneti yükleyen, kalemle yazmayı öğreten, alemlerin Rabbi celal cemal sahibi Allah'a hamedederim. Alemlere rahmet olarak gönderilen, önderim, kurtarıcım Hz. Muhammed aleyhissalatü vesselama salat-ü selam ederim.

Yetiřmemde, ahlaklı bir insan ve iyi bir müslüman olmamda büyük fedakarlıklar gösteren ve desteklerini esirgemeyen değerli aileme, özellikle beni buralarda görmekten mutlu olacak olan rahmetli babama,

Tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, tecrübesini ve zamanını paylaşmakta tereddüt etmeyen tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Murat ARAZ'a,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum pek çok şey paylaştığım değerli uzman, asistan, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Evimin ve gönlümün sultanı, hem kızımızı büyüten hem de bana her türlü desteği veren, yol arkadaşım, birtanecik eşim Dilanur YILMAZ'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
TABLolar.....	xi
KISALTMALAR	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	2
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1MEME HİSTOLOJİSİ VE EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2 MEME ANATOMİSİ.....	3
2.2.1 SİNİRLERİ.....	4
2.2.2 ARTERLERİ.....	4
2.2.3 VENLERİ.....	4
2.3 MEME KANSERİ.....	5
2.3.1 MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	5
2.3.2 RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
2.3.3 MEME KANSERİ KLİNİĞİ.....	7
2.3.4 SINIFLAMA.....	8
2.3.5 DUKTAL KARSİNOMA İNSİTU(DCİS).....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	21

6. KAYNAKLAR	28
--------------------	----

ÖZET

Meme Duktal Karsinoma İnsitu Hastalarında Nüksle İlişkili Klinik ve Patolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Dr.Muhammet Şehmi YILMAZ, Uzmanlık Tezi,Konya,2023

Amaç : Tıbbi onkoloji kliniğimizde meme duktal karsinoma insitu tanısıyla takip edilmekte olan hastaların arşiv dosyalarında kayıtlı klinik ve patolojik özellikleri değerlendirmek ve bu özelliklerin nüks ile ilişkilerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza yaklaşık 6000 meme kanseri tanılı hastanın sistem dosyası taranarak en az 2 sene takip edilmiş duktal karsinoma insitu (DCİS) hastaları dahil edilmiştir. Bu 6000 dosya sistemde 21 tane farklı tanı kodu ile taranmıştır. Nihai olarak 44 hasta DCİS olarak bulunmuştur. Bu hastaların patoloji raporlarından ve dosyalarından östrojen ve progesteron reseptör durumu, ki-67 yüzdesi , cerbb2 durumu, lezyon boyutu ve grade'i, nekroz varlığı, lezyonun patolojik varyantı, kalsifikasyon varlığı ve çeşidi, operasyon tipi, sentinel lenf nodu biyopsisi durumu, radyoterapi alıp almadığı, hormonoterapi alıp almadığı, takipte nüks zamanı ve nüks gelişen hastaların nüks ile ilişkili olabilecek klinik ve patolojik özelliklerine bakılmıştır.

Bulgular: Meme DCİS tanılı hastaların %56,8'ine (n=25) mastektomi operasyonu yapıldığı, %43,2'sine (n=19) meme koruyucu cerrahi (MKC) yapıldığı saptandı. Bu olguların %65,9'una (n=29) radyoterapi (RT) verilmediğini, %34,1'ine (n=15) RT verildiğini tespit ettik. Hastaların %38,6'sına (n=17) hiçbir hormon tedavisi verilmediği tespit edilirken, %40,9'u (n=18) tamoksifen almıştı, %9,1'i (n=4) aromataz inhibitörü almıştı, %11,4'ü ise (n=5) tamoksifen ve aromataz inhibitörünü sıralı olarak almıştı. Hormon tedavisi verilen 27 hastanın hormonoterapi süresi ortalama $3,65 \pm 1,76$ yıl olarak saptandı. Olguların %50,0'ında (n=22) sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmamışken, %45,0'ında (n=20) sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmıştı. Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan 20 hastanın da biyopsi sonucu negatifti. Hastaların %52,3'üne (n=23) aksiler lenf nodu diseksiyonu yapılmadığı,

%38,6'sına (n=17) aksiler lenf nodu diseksiyonu yapıldığı saptandı. Aksiller diseksiyon yapılan hastaların lenf nodlarında pozitiflik saptanmadı. Hastaların %4,5'inde (n=2) nüks tespit edilirken bu hastaların birinde 2 yıl içinde, diğerinde 8 yılda nüks olduğu kaydedildi. Erken nüks olan hastada tümör boyutu 5,5 cm idi ve hastaya mastektomi yapılmıştı. Hasta bu operasyon sonrası RT ve hormonoterapi almamıştı, östrojen ve progesteron reseptörü negatifti, Cerbb2'si (+++) olarak raporlanmıştı. Hasta operasyondan 2 sene sonra nüks etmişti. 8 sene sonra nüks olan diğer hastamızda ise tümör boyutu 1 cm idi ve gradı 3 idi, MKC operasyonundan sonra hasta RT ve 5 sene tamoksifen almış daha sonra ilaçsız izleme alınmıştı ve bu süreçte nüks etmişti. Nüks olan iki hastanında nüks tipi invaziv kanserdi. Nüks yeri ikisinde de lokal olarak memedeydi.

Sonuç: Çalışmamızda DCIS tanısı ile takipli hastaların sadece ikisinde nüks saptandı. Nüks eden hasta sayımız az olduğu için nüks ile ilişkili olabilecek faktörler üzerine ek analiz yapamadık. Nüks ile ilişkili durumların analizi için daha geniş hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, duktal karsinoma insitu, radyoterapi, mastektomi, hormonoterapi

ABSTRACT

Evaluation of Clinical and Pathological Features Associated with Relapse in Breast Ductal Carcinoma Insitu Patients

Dr.Muhammet Şehmi YILMAZ, Specialist Thesis, Konya, 2023

Objective: It was aimed to evaluate the clinical and pathological features recorded in the archive files of patients who are being followed up with the diagnosis of breast ductal carcinoma in situ in our medical oncology clinic and to determine the relationship of these features with recurrence.

Method: In our study, the system files of approximately 6000 patients diagnosed with breast cancer were scanned and ductal carcinoma insitu (DCIS) patients who were followed up for at least 2 years were included. These 6000 files were scanned in the system with 21 different diagnosis codes. Ultimately, 44 patients were found to have DCIS. From the pathology reports and files of these patients, estrogen and progesterone receptor status, Ki-67 percentage, CerBB2 status, lesion size and grade, presence of necrosis, pathological variant of the lesion, presence and type of calcification, operation type, sentinel lymph node biopsy status, whether they received radiotherapy or not. Whether the patient received hormonal therapy, time to recurrence during follow-up, and clinical and pathological characteristics of the patients who developed recurrence that may be related to recurrence were examined.

Results: It was determined that 56.8% (n=25) of the patients diagnosed with breast ductal carcinoma in situ underwent mastectomy and 43.2% (n=19) underwent breast-conserving surgery. It was noted that 65.9% (n=29) of these cases were not given radiotherapy, and 34.1% (n=15) were given radiotherapy. It was determined that 38.6% (n=17) of the cases were not given any hormone therapy, 40.9% (n=18) were given tamoxifen, 9.1% (n=4) were given aromatase inhibitors, 11.4% were given no hormone therapy. It was determined that (n=5) tamoxifen and aromatase inhibitor were given sequentially. The average duration of hormonal therapy for 27 patients given hormone therapy was recorded as 3.65 ± 1.76 years. While sentinel lymph node biopsy could not be performed in 50.0% (n=22) of the cases, sentinel lymph node

biopsy was performed in 45.0% (n=20). The biopsy results of 20 patients who underwent sentinel lymph node biopsy were interpreted as negative. It was determined that 52.3% (n=23) of the patients did not undergo axillary lymph node dissection, and 38.6% (n=17) underwent axillary lymph node dissection. No positivity was detected in the lymph nodes of patients who underwent axillary dissection. While recurrence was detected in 4.5% (n=2) of the patients, it was noted that one of these patients had a recurrence within 2 years and the other within 8 years. In the patient with early recurrence, the tumor size was 5.5 cm and mastectomy was performed. The patient did not receive RT or hormonotherapy after this operation. Estrogen and progesterone receptors were negative. Cerbb2 was reported as (+++). The patient relapsed 2 years after the operation. In our other patient, who had a recurrence in 8 years, the tumor size was 1 cm and the lesion was grade 3. After the BCS operation, the patient received RT and tamoxifen for 5 years, and then was monitored without medication, and he relapsed during this period. In 2 patients with recurrence, the type of recurrence was determined as invasive cancer. The site of recurrence was locally in the breast in both cases.

Conclusion: In our study, we found that the number of recurrences was only 2 in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ. Since our number of patients with relapse was low, we did not conduct additional analysis on factors that may be associated with relapse. Studies involving larger numbers of patients are needed to analyze relaps-related conditions.

Keywords: Breast cancer, ductal carcinoma in situ, radiotherapy, mastectomy, hormonotherapy

TABLULAR

Tablo 2.1 Risk Faktörleri.....	7
Tablo 2.2 Van Nuys Prognostik İndeksi.....	13
Tablo 4.1 Hastaların Sosyodemografik ve Tümör Özellikleri.....	17
Tablo 4.2 Hastaların Klinik Özellikleri.....	17
Tablo 4.3 Hastalarda Kitle Patolojisi Özelliklerinin Dağılımı.....	18
Tablo 4.4 Hastalarda Kitle Patolojisi Özelliklerinin Dağılımı.....	19
Tablo 4.5 Hastalarda Kitle Patolojisi Özelliklerinin Dağılımı.....	20

KISALTMALAR

DCİS	Duktal karsinoma insitu
MKC	Meme koruyucu cerrahi
SLNB	Sentinel lenf nodu biyopsisi
BRCA1	Breast cancer 1
BRCA2	Breast cancer 2
PTEN	Protein tirozin fosfataz ve tensin
WHO	World Health Organization
USG	Ultrasonografi
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data Systems
LKIS	Lobüler karsinoma insitu
MR	Manyetik Rezonans
NSABP B-35	Ulusal Cerrahi Adjuvan Göğüs ve Bağırsak Projesi
IBIS-II	Uluslararası Meme Kanseri Müdahale Çalışması
SPSS	Statistical package for social sciences
ER	Östrojen reseptörü
PR	Progesteron reseptörü
MSKCC	Memorial Sloan Ketterin Kanser Merkezi
N.	Nervous
C	Servikal

BK British Kingdom

ANZ Australia-New Zealand

COMET Comparison of operative to monitoring and endocrine therapy trial

USC/VNPI Van Nuys

1.GİRİŞ VE AMAÇ

DCİS yeni tanı alan tüm meme kanserlerinin %20'sini oluşturur. Tarama mamografilerinin rutin kullanımından önce DCİS tüm meme kanserlerinin %1-2' sini oluşturmaktaydı. DCİS süt kanalıyla sınırlı duktal epitel hücrelerinin malign proliferasyonu ile karakterizedir. İnsitu kanseri invaziv kanserden ayıran özellik bazal membranı aşır aşmamasıdır. DCİS ve invaziv lezyonun bir arada bulunması DCİS'in invaziv meme kanseri için öncül lezyon olduğunu düşündürür.

DCİS tedavisinde mastektomi, tek başına MKC, RT+MKC, hormonoterapi+MKC, RT+hormonoterapi+MKC olarak çeşitli seçenekler mevcuttur. Bu tedaviler ile sağkalım yapılan çalışmalarda mükemmeldir ancak lokal nüks oranlarında farklılıklar mevcuttur.

Birçok çalışma DCİS'in seyrinde nüks ya da invaziv kansere dönüşü etkileyen birçok faktörün olduğunu söyler. Örneğin: düşük grade, küçük boyut ve nonkomedo tiplerde sadece cerrahi yeterli olabilirken, komedo tip yüksek grade lezyonlarda nüks oranları da artmaktadır. Nüksü etkileyen birçok faktör olması tedavide belirsizlik oluşturur. Düşük riskli hastalar belirlenirse bu hastalarda gereksiz tedaviden kaçınmak önemli nokta olacaktır. Çünkü her tedavinin potansiyel yan etkileri vardır, düşük riskli hastada her fazladan tedavi hastaya bir yan etki olarak geri dönebilmektedir. Yüksek riskli hasta grubunda ise düşük risktekinin tam tersi verilen tedavinin yetersiz gelmesinden dolayı potansiyel nüksleri azaltmak amaçlanmaktadır. Bu amaçla klinikopatolojik ve moleküler risk skalaları oluşturulmaya ve nüks riski tahmin edilmeye çalışılmıştır. DCİS tedavisi herkese aynı şekilde uygulanabilecek bir yaklaşım değildir. Risk skalalarına göre nüks riski belirlenip mevcut tedavilerin yan etkilerinden, bu tedavilerin sağkalıma olan yararlarından ve hastanın önceliklerini de içerecek şekilde bir yönetim en uygun yaklaşım olacaktır . Biz de bu çalışmada kliniğimizdeki DCİS hastalarını tarayıp uygun bir yaklaşım geliştirip geliştiremeyeceğimizi tartıştık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Memenin Histolojisi ve Embriyolojisi

Meme dokusu gebeliğin 5. haftası civarında, fetüs ventral kısmından ektodermal alanların çoğalmasıyla gelişir. Bu ayrı proliferasyon alanları, fetal koltuk altından kasık bölgesine kadar uzanır ve meme tepeleri veya süt çizgileri olarak adlandırılan sırtlar oluşturur (1). Fetüs geliştikçe, göğüsteki küçük bir bölge haricinde kalan bu oluşum regrese olur (2,3). Bu öncül süt çizgisi eğer göğüs bölgesi haricinde yetersiz olarak regrese olursa %2-6 oranında aksesuar meme dokusunun gelişmesine sebep olur (4).

Süt çizgisi üzerinde mezenşim dokuya penetre olan ektodermin kalınlaşan küçük tomurcukları gelişerek sekonder tomurcuklar haline gelir. Bu tomurcukların mezenşim içerisinde genişlemesiyle epitelyal kordlar meydana gelir. Primitif süt kanallarında gelişim ve dallanma tüm fetal yaşam boyunca devam eder. Fetal yaşamın 3. trimesterinde cinsiyet hormonları devreye girer. Takriben 8. ay içerisinde bu tomurcuklardan ductus lactiferi ve sinüs lactiferi'ler meydana gelir. Ductus lactiferi'ler yaşamın başlangıcında ufak bir epitelyal çukura açılır ve bu çukurluk meme başını oluşturur (5).

Fetal gelişimin 32 -40. haftaları ile birlikte lobülo-alveolar yapılar ve areolar kompleks oluşur ve pigmente olur. Daha sonra ductusların açıldığı çukurluk gelişerek kabarıp ve meme başını oluşturur (6). Kadınlarda over aktivitesiyle östrojen ve progesteron salınımıyla meme dokusu gebeliğe kadar gelişmeye devam eder (7).

2.2 Meme Anatomisi

Sternumun sağında ve solunda-simetrik, torakal anterior duvarda fascia thoracalis süperficialis ve profunda arasında yerleşimli, özelleşmiş apokrin ter bezleridir (8). Axilla medialis ile sternumun laterali arasını doldurur ve 2. ve 6. kosta arasındadır. Uzunlukları 10-12 cm genişlikleri ise 5-7 cm dir (9).

Memenin büyüklüğü ve şekli içerdiği yağ dokusuyla da ilişkilidir. Menstruasyon döngüsünün günü ile ilişkili olarak da büyüklükte değişiklikler meydana gelebilir. Fokal asimetri varlığında ekstra durumlar araştırılabilir.

Meme pektoral fasyanın önünde lokalizedir ve normalde submammaryan bir alanla pektoral fasyadan ayrılmaktadır. Bu alanın varlığı, pektoral fasyanın altında bulunan pektoralis major, serratus anterior ve eksternal oblik kas gruplarıyla ilişkili olarak memenin rahat mobilitesini sağlamaktadır (10).

2.2.1 Sinirleri

Meme bezinin ve üzerini örten derinin inervasyonu başlıca 2, 3, 4, 5 ve 6. lateral n.interkostalis tarafından sağlanır (11). Meme başının inervasyonu ise 4.n. intercostalis tarafından sağlanır. C3 ve C4'ten gelen supraklaviküler sinirler de innervasyonda rol oynayabilir. Birçok kutaneöz sinir areoladan derin plandaki pleksusa doğru uzanmaktadır. Bu inervasyonlar aynı kişide sağ-sol meme arasında bile değişken özelliğe sahiptir (12).

2.2.2 Arterleri

Memenin arteriyel kanlanmasını aksiller arterin dalları, internal torasik arter (anterior interkostal dalları aracılığıyla) ve bazı posterior interkostal arterler sağlar. Anterior interkostal arterlerden genellikle ikincisi en büyüktür ve üçten beşe kadar üst meme, memebaşı ve areolayı besler. Memeyi besleyen aksiller arterin dalları üst torasik arter, lateral torasik ve subskapuler arterler ve torakoakromial trunkusun pektoral dallarıdır (13).

2.2.3 Venleri

Memenin yüzeyel venleri iki şekilde dizilirler. Transvers şekilde dizilim: önce sternum kenarında birleşirler sonra vena torasika internaya açılırlar. Longitudinal şekilde dizilim: sternal çentiğe doğru birleşirler ve servikal aşağı kısımdaki süperfisiyal venlere açılırlar. Memenin derin venleri üç kısma ayrılır. Birincisi; vena torasika internanın interkostal aralıklardaki 8 perforan dalıdır. Bu yolla akciğere venöz metastatik emboliler olur. İkincisi, aksiller vene boşalan memenin arterlerine eşlik

eden venler. Üçüncüsü ise vena kava süperiorda toplanan vertebra metastazlarına sebep olabilen arkada vertebral venöz pleksustan dallar alan daha sonra üst interkostal venlere boşalan venler (14).

2.3 Meme Kanseri

2.3.1 Meme kanseri epidemiyolojisi

Meme kanseri kadınlarda gerek sıklığı gerekse yüksek mortalitesi sebebiyle en önemli kanser türlerindedir. 2013 yılında dünya çapında 1,38 milyon kadına meme kanseri tanısı koyulmuştur ve 458.000 kişi hayatını kaybetmiştir (15). 2020 yılı verilerine göre dünya çapında 2261419 kişi meme kanseri tanısı almıştır. Bu rakam toplam kanserlerde %11,7'lik bir dilime tekabül eder. 684996 kişi ise meme kanserinden ölmüştür. 2.sırada ise akciğer kanseri mevcuttur ve yüzdilik dilimi %11,4'tür. Kolorektal kanserler ise %10 ile 3. Sıradadır. Son yılların istatistiki verilerine göre meme kanseri akciğer kanserini tanı alma sıklığında geçmiştir (16). Ülkemizdeki durumu ise; 2020 Globocan verilerine göre Türkiye'de iki cinsiyette de meme kanseri 24.175 (%10.3) yeni vakayla akciğer kanserininin ardından 2.sıradadır. Mortalite de ise akciğer kanseri, mide kanseri, pankreas kanserinden sonra 4. sıradadır (17).

2.3.2 Risk faktörleri

Meme kanserinde risk faktörleri değiştirilebilir (yaşam tarzı) faktörler ve değiştirilemeyen faktörler şeklinde ikiye ayrılan bir sınıflandırmaya sahiptir.

Değiştirilebilen faktörler; alkol kullanımı, nulliparite, emzirmemek, menapoz sonrası hormonal tedaviler, oral kontraseptifler (18), balenli sütyen takmak (19), hareketsiz bir yaşam sürmek, sigara içmek, 35 yaşından sonra anne olmak (20).

Değiştirilemeyen faktörler: kadın cinsiyet, yaş, BRCA1 VE BRCA2 mutasyonları, ailede meme kanseri öyküsü, ırk, erken menarş, geç menapoz, dietilstilbestrol maruziyeti, bazı iyi huylu prekanseröz lezyonlara sahip olmak, iyonize radyasyon maruziyeti, yoğun bir meme dokusuna sahip olmak (18).

Meme kanseri için en önemli risk faktörü kadın cinsiyettir. Meme kanserlerinin sadece %1'i erkeklerde görülür. Meme kanseri gelişmesinde ayrıca hormonal faktörlerin de etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Uzamış dönemsel östrojen maruziyeti ile ilişkili faktörler; erken menarş, geç menapoz, doğum yapmamış olmak, ve geç doğum yapmak meme kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Östrojen ve progesteron kombinasyonları ile postmenapozal hormon yerine koyma tedavisi özellikle uzun süreli kullanımda meme kanseri riskinin artışı ile ilişkilidir. Yaşla birlikte meme kanseri riski artarken 70 yaşından sonra azalışa geçer. Artmış alkol kullanımı meme kanseri riskini artırır. Mamografik olarak meme dansitesinin artmış olması riski artıran bir diğer nedendir.

Özellikle genç, birinci veya ikinci derece akrabalarında meme kanseri olan veya iki taraflı meme kanseri olan bireylerde aile hikayesi önemli risk faktörüdür (21,22).

Bazı analizler, menopoz öncesi obezitenin genel olarak meme kanserinde koruyucu olduğunu (23), postmenopozal obezitenin ise riski arttırdığını göstermiştir (24).

Gece Çalışma: Üç çalışmada ve bir meta-analizde gece ışığa maruziyet ile meme kanseri riski arasında ilişki gösterilmiştir. Ancak bu ilişki şüpheli bir ilişkidir. Hipoteze göre gece ışığa maruziyet, nokturnal melatonin salgı düzeninde değişikliğe sebep olmasından ötürü riski arttırmaktadır (25,26,27,28).

Moleküler genetikteki araştırmalarla, kansere yatkınlığın kalıtılmasına sebep olan genler bulunmuştur. Bu genlerin ve mutasyonların bulunduğu ailelerde kanser riskinde artma mevcuttur. Moleküler alandaki bu araştırmalar gen mutasyonlu/kanserli kişilere yaklaşımı etkilemektedir. Bu genler içinde en önemlileri BRCA1/BRCA2, LiFraumeni sendromundan sorumlu TP53 ve Cowden sendromundan sorumlu PTEN genleridir (29).

	Değiştirilebilen Faktörler	Değiştirilemeyen Faktörler
Demografik Özellikler		Cinsiyet,yaş,ırk
Reprodüktif Öykü	Nulliparite ,emzirmemek	Menarş yaşı ,menapoz yaşı, ilk hamilelik yaşı ,düşük yapma
Ailesel Faktörler		Aile öyküsü ,BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu ,
Çevresel Faktörler	Alkol kullanımı ,oral kontraseptif kullanımı ,hormon kullanımı ,sigara ,hareketsiz yaşam,	İyonize Radyasyon ,diethylstilbestrol maruziyeti
Diğer Faktörler	Balenli sütyen takmak	Dens meme dokusu , prekanseröz lezyonlara sahip olmak

Tablo 2.1 Risk Faktörleri

2.3.3. Meme kanseri kliniği

Rutin kontroller dışında meme polikliniklerine başvuran kadınlarda en sık görülen şikâyetler; ağrı, kitle ve meme başı akıntısıdır. Meme kanserinin en sık yakınması ise memede ele gelen kitlelerdir. Memede kitle ile başvuran bir hastada öncelikle kitlenin ne zaman ve nasıl farkedildiği sorgulanmalıdır. Zamanla boyutunda artış olup olmadığının bilinmesi çok önemlidir. Malign kitlelerin boyutları zamanla artış gösterirken, benign kistlerin boyutları menstruel siklusun foliküler fazında küçülebilir.

Meme başından akıntı şikâyeti varsa bunun iki ya da tek taraflı ve spontan olması, rengi, sıklığı, miktarı öğrenilir. Patolojik meme başı akıntısı demek için tek taraflı, tek duktustan, spontan, kanlı veya seröz olması gerekir.

İnspeksiyon esnasında meme asimetrisi, göze çarpan şişlikler, meme cildinde kalınlaşma, ödem, selülit, ülserasyon, ödeme eşlik eden küçük çukurlaşmalar (portakal kabuğu görüntüsü), eritamatoz ve ekzamatöz değişiklikler dikkatle gözlenir (30).

2.3.4. Sınıflama World Health Organization (WHO) 2019 (31)

İnvaziv meme karsinomu

- İnfiltratif duktal karsinom (NOS),
- Onkositik karsinom,
- Lipitten zengin karsinom,
- Glikojenden zengin karsinom,
- Yağ karsinomu,
- Lobüler karsinom NOS,
- Tübüler karsinom,
- Cribriform karsinom NOS,
- Müsinöz adenokarsinom,
- Müsinöz kistadenokarsinom NOS,
- Memenin invaziv mikropapiller karsinomu,
- Metaplastik karsinom NOS,
- Nöroendokrin neoplazmalar
 - Nöroendokrin tümör, NOS,
 - Nöroendokrin tümör, derece 1,
 - Nöroendokrin tümör, derece 2,
 - Nöroendokrin karsinom NOS,
 - Nöroendokrin karsinom, küçük hücreli,
 - Nöroendokrin karsinom, büyük hücreli,
- İnvazif olmayan lobüler neoplazi
 - Atipik lobüler hiperplazi
 - Lobüler karsinom in situ NOS,
 - Klasik lobüler karsinom in situ
 - Florid lobüler karsinom in situ
 - Yerinde lobüler karsinom, pleomorfik,
- Yerinde duktal karsinom (DCIS)
 - Duktal karsinom, infiltre olmayan, NOS,
 - Düşük nükleer dereceli DCIS

- Orta derecede nükleer dereceli DCIS
- Yüksek nükleer dereceli DCIS

- Papiller neoplazmalar
 - İntraduktal papillom,
 - Yerinde duktal karsinom, papiller,
 - Kapsüllenmiş papiller karsinom,
 - İnvazyonlu kapsüllü papiller karsinom,
 - Yerinde katı papiller karsinom,
 - İnvazyonlu katı papiller karsinom,
 - İnvazyonlu intraduktal papiller adenokarsinom,

- Fibroepitelyal tümörler
 - Fibroadenom NOS,
 - Filloïd tümör NOS,
 - - Periduktal stromal tümör
 - Filloides tümörü, iyi huylu,
 - Filloides tümörü, sınırda,
 - Filloides tümörü, habis,
 - hamartom

2.3.5. Duktal karsinoma insitu (DCİS)

DCİS'ler, malign transformasyona uğrayabilen duktal epitel hücrelerinin bazal membranı geçmediği ve bu sebeple stromaya ve dolaşıma geçemediği kanserlerdir. İnvaziv kanserlerden stromaya invazyon yapmaması ve metastaz yapmaması ile ayırt edilir. DCİS son yıllarda tabii seyri, klinik özellikleri, patolojik anatomik yapıları ve tedavi çeşitleri açısından farklı yaklaşımların bulunduğu bir hastalık grubu olarak karşımıza çıkmaktadır (32).

Son yıllarda insidansı, kısmen meme kanseri taramasının yaygınlaşmasının bir sonucu olarak, kısmen de nüfusun yaşlanması ve obezite veya aile öyküsü gibi artmış risk faktörleri sebebiyle artmıştır (33,34). Şu an biyopsilerde %25 gibi bir oranla tanı

almaktadır (34). Tedavi edilmeyen olgularda ise yaklaşık %50 oranında invazivleşmektedir (35).

Histopatolojik olarak insitu duktal kanserler, komedo kanser ve nonkomedo kanser (mikropapiller, papiller, kribriform ve solid tip) olarak incelenir. Komedo kanserler lokal nüks açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Komedo kanserler yüksek grade, cerbb2 pozitifliği, aneuploid ve karışık histolojik özelliklere sahip iken, nonkomedo kanserler bu özellikleri taşımamaktadır (32).

Tanı yöntemleri

Mamografi

Mamografi meme patolojilerinin tanısında ve meme kanserinin erken teşhisinde güvenilirliği ispatlanmış, günümüzde de sıkça kullanılan temel meme görüntüleme yöntemidir (36).

Kullanım amacına göre:

- Meme şikayeti olan (ele gelen kitle, ağrı ya da meme başından akıntı gibi) kadınlarda sorun çözücü yöntem olarak tanısal mamografi,
- Asemptomatik popülasyonda meme kanserinin saptanması için kullanılır ve buna tarama mamografisi denir (37-39).

Mamografinin sensitivitesi muayene bulguları olmaksızın %85-90 seviyelerindedir. Tümör büyüklüğü, tümör çeşidi ve meme dokusuyla ilintili olarak %10-15 oranında patoloji mamografik olarak saptanamayabilir (36).

Mikrokalsifikasyon varsa mamografi tümörü saptamada daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Tüm invaziv tümörlerin yarısında, insitu kanserlerin ise %85-90'ında mikrokalsifikasyon görülür (39).

İnsitu kanserlerde %10-15 mikrokalsifikasyon olmayabilir, özellikle nonkomedo tiplerinde, Silverstein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, nonkomedo tümörlerin %32'sinde mikrokalsifikasyon görülmemiştir ve bu lezyonların takiplerinde zorluklar olmaktadır (40).

Ultrason

Ultrasonografi (USG) özel hasta gruplarında mamografiye ek olarak kullanıldığında yararlı bir yöntemdir, ancak taramada kullanılmamaktadır. Yüksek frekanslı probalar, organa özel yazılım donanımlar daha iyi kontrast ve görüntü sağlamıştır. USG meme lezyonlarında ;

- 1- Solid-kist ayrımı yapmak,
- 2- Mamografide görülen lezyonları aydınlatmak
- 3- Girişimsel işlemlerde kılavuz olmak
- 4- Dens memeye sahip kadınlarda taramada
- 5- 30 yaşın altındaki kadınlarda
- 6- Gebelik ve emzirme döneminde
- 7- Aksiller lenf bezlerini değerlendirmek ve apse ön tanısında kullanılmaktadır [41].

1998 yılında Breast Imaging Reporting and Data Systems(BI-RADS) kriterleri geliştirilmiş ve mamografi için ilk kriterler yayınlanmıştır. Daha sonra 4. sürümde USG için de kriterler belirlenmiştir (42). Risk kategorilerinin oluşturulması ve her kategoriye nasıl bir yaklaşımda bulunulacağını standardize edilmiş olması görüntüleme yöntemlerinden USG ve mamografinin başarısını arttırmıştır (43). BI-RADS solid-kistik ayrımından daha çok, solid kitlelerin karakterize edilebilmeleri adına çeşitli özelliklerin açığa çıkarılması, standardize edilmesi, bu özellikler neticesinde tümörün şüphe durumunun aydınlatılması ve bundan sonra izlenecek yolun neler olduğunu ve ne yapılması gerektiğini belirler.

İnsitu kanser çeşitlerinden lobüler karsinoma insitunun (LKIS) genelde klinik, mamografik veya sonografik olarak tipik bir bulgusu yoktur. DCIS ise geniş bir biyolojik davranış aralığına sahiptir ve görüntüleme bulguları lezyondan lezyona değişiklik gösterebilir (44).

DCIS'in tanısında genellikle mikrokalsifikasyonlar rol oynadığından mamografi bu alanda daha iyi bir seçimdir ancak bazı durumlarda USG de faydalıdır

(45). Tüm DCİS'lerin %10'unu oluşturan yumuşak doku kitlesi şeklindeki DCİS'ler bu duruma örnektir. Bazı hastalarda DCİS meme başı akıntısı yapabilir. Bu grupta da USG faydalıdır.

Meme MR

MR görüntüleme hem morfolojik hem fonksiyonel bilgi verebilmesi sebebiyle diğer görüntüleme yöntemlerinden ayrılır. 1990' lardan sonra kullanımını artmıştır. İnvaziv meme kanserini görüntülemede duyarlılığı en yüksektir.

Lezyonlar, MR'da kitle lezyonu, kitlesel olmayan kontrast tutulumu ve fokus lezyon olarak izlenirler. Kitle lezyonu; üç boyutlu yer kaplayan lezyondur. Meme kanseri de olabilir benign lezyonlar da olabilir.

Kitlesel olmayan kontrast tutulumu; Belirgin yer kaplayıcı kitlesel nitelikte olmayan bölgesel parankimal kontrast tutulumu yapar. İnsitu duktal karsinom, yaygın lobüler karsinom, fibrokistik, inflamatuvar ve hormonal değişikliklere bağlı tutulumlar olabilir. Fokus lezyon; büyüklüğü 5mm'nin altında olan lezyonlardır. Olguların çoğu glandüler dokunun fokal proliferasyonu-fokal adenozis- ile uyumludur (46).

Normal bir insitu duktal karsinom asimetric kitlesel olmayan kontrast tutulumu şeklindedir. Kontrast tutulumu duktal sisteme uyacak tarzda kesintili nodüler "clumped" morfolojide olup, duktal, segmental ya da bölgesel dağılım gösterir tarzdadır. İnternal kontrastlanma heterojendir. Pür insitu duktal karsinomların %59'u kitlesel olmayan kontrast tutulumu, %14'ü kitle lezyonu şeklinde gözlenirken, %14'ünde ise kontrast tutulumu olmaz. Olguların %12'sinde ise fokus tarzda kontrast tutulum mevcuttur. İnvaziv ve DCİS beraber ise en sık görülen lezyon tipi (%76) spiküle ya da irregüler konturlu kitledir (47).

DCİS tedavi

DCİS tedavisi tartışmalıdır. Tek bir tedavi yaklaşımı yoktur. Cerrahi, RT, hormonoterapi seçenekleri birlikte veya cerrahiye ek olarak diğerlerinden biri veya

cerrahi tek olarak uygulanabilir. Cerrahi tedavide de ön planda iki seçenek vardır: mastektomi ve MKC. Birçok çalışma DCİS seyrinde nüks ya da invaziv kansere dönüşü etkileyen birçok faktörün olduğunu söyler. Düşük grade, küçük boyut ve nonkomedo tiplerde sadece cerrahi yeterli olabilirken, komedo tip yüksek grade lezyonlarda nüks oranları da artmaktadır. Nüksü etkileyen birçok faktör olması tedavide belirsizlik oluşturur. Düşük riskli hastalar belirlenirse bu hastalara gereksiz tedaviden kaçınmak önemli nokta olacaktır. Çünkü her tedavinin potansiyel yan etkileri vardır düşük riskli hastada her fazla tedavi hastaya bir yan etki olarak geri dönebilmektedir. Yüksek riskli hasta grubunda ise düşük risktekinin tam tersi verilen tedavinin yetersiz gelmesinden dolayı potansiyel nüksleri azaltmak amaçlanmaktadır. Bu sebeple 1995'te risk skorlama sistemi Van Nuys geliştirildi. Van Nuys kriterleri daha sonra nükleer grade ve komedonekroz eklenerek modifiye edilmiştir. Van Nuys indeksi boyut, cerrahi sınır, lezyonun grade'i, nekroz varlığı ve yaş bileşenlerinden oluşur. Bileşenlerde ölçümler ve özellikler 1 ile 3 puan arasında puanlanır (48).

Skor	1	2	3
Boyut (mm)	<15	16-40	>40
Sınır (mm)	>10	1-9	<1
Patoloji	Non-yüksekgrad	Non-yüksekgrad	yüksekgrad
Özellikler	Nekroz yok	Nekroz var	Nekroz(+ veya -)
Nükleer Grad	1 ve 2	1 ve 2	3
Yaş	>60	40-60	<40

(49)

Tablo 2.2 Van Nuys Prognostik İndeksi

Bu puanlamaya göre 4-6 puan sadece eksize edilir . 7-9 puan aralığında eksizyon-RT yapılır. 10-12 puan ise mastektomi ile tedavi edilir.

Cerrahi tedavilerde önceleri en sık uygulanan tedavi yöntemi nüksü önlemek için mastektomi idi. Daha sonraları mastektomi ile MKC+RT kıyaslandığında sağkalımda belirgin bir fark görülmedi. Bu sebeple DCİS'lerde MKC gündeme geldi. Şu durumlarda mastektomi hala kullanılabilir bir yöntemdir: multisentrik olması, rezeksiyona rağmen cerrahi sınırlarda yeterli negatiflik sağlanamaması , büyük lezyon varlığı , toraksa RT öyküsü olması ve hasta isteği.

MKC DCİS'lerde oransal olarak %74 uygulanmaktadır. Klinik çalışmalar negatif cerrahi sınırla lokal eksizyon ve RT'nin düşük nüks risk oranları içerdiğini söylemektedir.

Axiller lenf nodu diseksiyonu ise önceleri çok yapılmasına rağmen daha sonraları azalmaya başlayan yaklaşımlardandır. Literatürde axiller lenf nodu pozitifliği DCİS'te %1-2 olarak görülmektedir.

Endokrin tedavi: Hormon reseptörü pozitif DCİS'li hastalarda başlıca hormonoterapi tamoksifendir. Yapılan çalışmalarda tamoksifen alan kadınlarda daha az noninvaziv ve invaziv lezyon gelişmiştir. DCİS'te tamoksifen faydaları ispatlanmasına rağmen kullanımı onkolog , hasta ve tümör faktörlerinden dolayı değişkenlik göstermektedir. Tamoksifen verilmemesi ayrıca hastalarda toksisite ile ilişkili olabilir. Tamoksifen her ne kadar nüks riskini azaltsa da sağkalımda belirgin bir iyileşme sağlamaz bu sebeple potansiyel komplikasyonlarından tromboemboli, endometrium kanseri gibi etkiler göz önünde bulundurularak hasta bazlı ve tümör riski bazlı seçim yapıp kullanılmalıdır (48). Endokrin tedavide bir başka seçeneğimiz ise aromataz inhibitörleridir (letrozol ,anastrozol). Bu ajanlar postmenapozal kadınlarda kullanılır. Aromataz inhibitörlerinin tamoksifene göre daha az yan etkisi vardır. Başlıca yan etkileri sıcak basması, artrit, artralji, bulantı ve osteoporozdur. Anastrozol ve tamoksifenin karşılaştırıldığı Ulusal Cerrahi Adjuvan Göğüs ve Bağırsak Projesi (NSABP B-35) ve Uluslararası Meme Kanseri Müdahale Çalışmalarında (IBIS-II) MKC ile tedavi edilen ER pozitif DCİS'li postmenapozal kadınlarda anastrozolle tedavinin 10 senelik meme kanseri riskini tamoksifene oranla daha fazla azalttığı saptandı (anastrozol %93.1 ,tamoksifen %89.1) (83,84).

Radyoterapi: DCİS'lerde MKC'den sonra RT yapılması lokal nüks oranını belirgin azaltmaktadır. Ancak nüks riski azalmasına rağmen hastalarda sağkalımda herhangi bir değişme olmaz. Özellikle yüksek grade lezyonlar RT ilavesinden fazlasıyla fayda görmektedir. Negatif cerrahi sınır ile MKC sonrası yapılan RT mastektomiye alternatif kabul edilmektedir. RT MKC'nin bir parçası kabul edilmektedir. Ancak küçük boyutlu, geniş negatif sınırlı düşük riskli hastalarda RT verilip verilmemesi tartışmalıdır. Bu tartışmalı durum her hastayı bireysel değerlendirmeyi gerektirmektedir. Her bir terapötik yaklaşım ve uygun kombinasyonları yan etkileri de dahil lokal nüks oranına etkileri açısından

tartışılmalıdır. Düşük riskli hastalarda RT'nin potansiyel yan etkilerini de göz önünde bulundurup fazla tedaviden kaçınılabılır. Mastektomi sonrası RT ise cerrahi sınır negatifliğinin sağlanamadığı istisnai durumlarda uygulanabilir (48).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulunun onayı ile başlandı. Çalışmamızda yaklaşık 6000 meme kanseri tanılı hastanın sistem dosyası taranarak en az 2 sene takip edilmiş DCİS hastaları dahil edildi. Bu 6000 dosya sistemde şu tanımlar taratılarak gözden geçirildi; c50-meme malign neoplazmı, c50.1-meme merkezi kısmı malign neoplazmı, c50.2-meme üst iç kadranı malign neoplazmı, c50.3-meme alt iç kadranı malign neoplazmı, c50.4-meme üst dış kadranı malign neoplazmı, c50.5-meme alt dış kadranı malign neoplazmı, c50.6-meme aksiller kuruğu malign neoplazmı, c50.8-meme overlapping lezyonu, c50.9-meme malign neoplazmı tanımlanmamış, c50.0-meme ucu ve areola malign neoplazm , d05-karsinoma in situ meme, d05.1-intraduktal karsinoma insitu, d05.7-meme karsinoma in situsu diğer, d05.9-meme karsinoma insitusu tanımlanmamış, d48.6-memenin belirsiz ve bilinmeyen davranışlı neoplazmı, d24-meme benign neoplazmı, n60.0-meme soliter kisti, n60.1 meme diffüz kisti, n60.4 meme duktal ektazisi, n60.8 meme benign displazileri, r92-memenin tanısal görüntülemesinde anormal bulgular. Nihai olarak 44 DCİS tanılı hasta bulduk. Bu hastaların patoloji raporlarından ve dosyalarından östrojen ve progesteron reseptör durumu, ki-67 yüzdesi , cerbb2 durumu, lezyon boyutu ve grade'i, nekroz varlığı, lezyonun patolojik varyantı, kalsifikasyon varlığı ve çeşidi, operasyon tipi, sentinel lenf nodu biyopsisi durumu, RT alıp almadığı, hormonoterapi alıp almadığı, takipte nüks zamanı ve nüks gelişen hastaların nüks ile ilişkili olabilecek klinik ve patolojik özelliklerine bakıldı.

Bu parametrelerde :

- 1- Odak sayısı tek odak çok odaklı olarak ayrıldı ,
- 2- Lezyon boyutu : 1.derece 0-2cm 2.derece 2-5cm 3.derece>5cm olarak belirlendi,

- 3- Nekroz var veya yok olarak gruplandı ,
- 4- Kalsifikasyon var veya yok varsa mikrokalsifikasyon mu makro kalsifikasyon mu şeklinde sınıflandırıldı,
- 5- Lezyon varyantı : komedo, kribriiform, papiller, solid, mikropapiller olarak belirlendi,
- 6- Nükleer grade'i grade 1 grade 2 grade 3 olarak belirlendi,
- 7- Östrojen ve progesteron reseptör durumu; 0:yok , 1:%0-%10 , 2:%11-%40 , 3:>%40 olarak düzenlendi.
- 8- Cerrahi tipi mastektomi veya MKC olarak belirlendi, RT var veya yok , hormonoterapi var veya yok varsa tamoksifen veya aromataz inhibitörü süreleri ile birlikte değerlendirildi,
- 9- Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmış mı yapılmışsa pozitif veya negatif olarak sınıflandırıldı. Axiller diseksiyon yapıldı veya yapılmadı olarak sınıflandırıldı,
- 10- En son ise hastada nüks geliştirse kaç senede geliştiği, nüks yeri ve nüks paternine bakıldı.

Araştırmamızda elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (statistical package for social sciences) (18.0) paket programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, ortanca (1-3. çeyrek) kullanılarak gösterildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Bu çalışmaya meme DCİS tanısı olan 44 kadın hasta dâhil edildi. Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik özellikleri ve meme kanseri ilk tanısı ile ilgili özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm hastaların yaş ortalaması $54,48 \pm 11,65$ yıl idi. Tüm olgularda tümör unilateral idi. Olguların %86,4'ünde (n=38) tek odak, %13,6'sında (n=6) birden çok odak mevcuttu.

Tablo 4.1: Hastaların Sosyodemografik ve Tümör Özellikleri

	n (44)	%
Cinsiyet		
Kadın	44	100,0
Yaş (yıl) (Ortalama±SS / Ortanca (1-3. Çeyrek))		54,48 ± 11,65 53,00 (49,00-60,75)
Lateralize		
Unilateral	44	100,0
Odak Sayısı		
Tek odak	38	86,4
Çok odak	6	13,6

*:Bazı hastalarda birden çok varyant mevcuttur.

Meme DCİS tanılı hastaların %56,8'ine (n=25) mastektomi operasyonu, %43,2'sine (n=19) ise MKC yapılmıştı. Bu olguların %65,9'una (n=29) RT verilmediğini, %34,1'ine (n=15) RT verildiğini saptadık. Olguların %38,6'sına (n=17) hiçbir hormon tedavisi verilmediği tespit edilirken, hastaların %40,9'u (n=18) tamoksifen almıştı, %9,1'i (n=4) aromataz inhibitörü almıştı, %11,4'ü ise (n=5) tamoksifen ve aromataz inhibitörünü sıralı olarak almıştı. Hormon tedavisi verilen 27 hastanın hormonoterapi süresi ortalama $3,65 \pm 1,76$ yıl idi. (Tablo 2).

Tablo 4.2: Hastaların Klinik Özellikleri

	n (44)	%
Cerrahi Tipi		
Mastektomi	25	56,8
Meme Koruyucu Cerrahi	19	43,2
Radyoterapi Öyküsü		
Yok	29	65,9
Var	15	34,1
Hormonoterapi		
Yok	17	38,6
Tamoksifen	18	40,9
Aromataz İnhibitörü	4	9,1
Tamoksifen+ Aromataz İnhibitörü	5	11,4

Hormonoterapi süresi (Ortalama±SS / Ortanca (1-3. Çeyrek))	3,65 ± 1,76 3,5 (2,0-4,5)
---	------------------------------

Çalışmaya dahil edilen kadın hastaların kitle patolojisine ait özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Olguların %13,6'sında (n=6) kitle boyutu belirsizdi, %36,4'ünde (n=16) kitle boyutu 0-2 cm, %36,4'ünde (n=16) 2-5 cm, %13,6'sında ise (n=6) 5 cm'den büyük idi. Kitle patolojisi değerlendirildiğinde %13,6'sında (n=6) nekroz yoktu, %65,9'unda ise nekroz mevcuttu. Hastaların %13,6'sında (n=6) kalsifikasyon bakılmamıştı. Olguların %59,1'inde (n=26) mikrokalsifikasyon, %2,3'ünde (n=1) mikrokalsifikasyon ile birlikte makrokalsifikasyon tespit edildi. Varyantlar değerlendirildiğinde hastaların %70,5'inde kribriiform tip, %65,9'unda (n=29) komedo tip, %40,9'unda (n=18) solid tip, %22,7'sinde (n=10) papiller tip, %15,9'unda (n=7) mikropapiller tip varyant saptandı. Olguların %11,4'ünün (n=5) patolojisinde nükleer grade belirsizdi, %4,5'inde (n=2) grade:1, %29,5'inde (n=13) grade:2, %45,5'inde (n=20) grade:3 olarak saptandı.

Tablo 4.3: Hastalarda Kitle Patolojisi Özelliklerinin Dağılımı

	n (44)	%
Boyut		
Belirsiz	6	13,6
0-2 cm	16	36,4
2-5 cm	16	36,4
>5 cm	6	13,6
Nekroz		
Yok	9	20,5
Var	29	65,9
Bakılmamış	6	13,6
Kalsifikasyon		
Yok	11	25,0
Mikrokalsifikasyon	26	59,1
Mikrokalsifikasyon+makrokalsifikasyon	1	2,3
Bakılmamış	6	13,6
Varyant*		
Kribriiform	31	70,5
Komodo	29	65,9
Solid	18	40,9
Papiller	10	22,7
Mikropapiller	7	15,9

Nükleer Grade		
Belirsiz	5	11,4
Grade 1	2	4,5
Grade 2	13	29,5
Grade 3	20	45,5
Grade 1+ Grade 2	2	4,5
Grade 2+ Grade 3	2	4,5

*: Bazı olgularda birden fazla varyant mevcuttu.

DCİS tanılı hastaların kitle patolojisine ait hormon reseptör özellikleri Tablo 4'te sunulmuştur. Olguların %31,8'inde (n=14) ER negatifken, %36,4'ünde (n=16) %40'ın üzerindeydi. Değerlendirilen patolojilerin %29,5'inde (n=13) progesteron reseptörü (PR) negatifken, %22,7'sinde (n=10) %40'ın üzerindeydi. Olguların %11,4'ünde (n=5) Cerbb2 negatifken, %13,6'sında (n=6) +1 derecedeydi, %4,5'inde (n=2) +2 derecedeydi, %34,1'inde (n=15) +3 derecedeydi. Değerlendirilen kitlelere ait patolojilerin %20,5'inde (n=9) ki-67 oranı %1-10 arasındaydı, %15,9'unda (n=7) %11-40 oranındaydı, %6,8'inde (n=3) %40'ın üzerindeydi. Tüm hastaların %4,5'inde (n=2) p53 gen mutasyonu saptandı.

Tablo 4.4: Hastalarda Kitle Patolojisi Özelliklerinin Dağılımı

	n (44)	%
ER		
Negatif	14	31,8
% 1-% 10	3	6,8
% 11-% 40	3	6,8
>% 40	16	36,4
Bakılmamış	8	18,2
PR		
Negatif	13	29,5
% 1-% 10	3	6,8
% 11-% 40	7	15,9
>% 40	10	22,7
Bakılmamış	11	25,0

Cerb b2		
Negatif	5	11,4
+1	6	13,6
+2	2	4,5
+3	15	34,1
Bakılmamış	16	36,4
Ki67		
% 1-% 10	9	20,5
% 11-% 40	7	15,9
>% 40	3	6,8
Bakılmamış	25	56,8
Gen mutasyonu		
Yok	42	95,5
p53 mutasyonu	2	4,5

ER: Östrojen reseptörü, **PR:** Progesteron reseptörü

Olguların %50,0'ında (n=22) sentinel lenf nodu biyopsisi yapılamamışken, %45,0'ında (n=20) sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmıştı. Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan 20 hastanın da biyopsi sonucu negatifti. Hastaların %52,3'üne (n=23) aksiler lenf nodu diseksiyonu yapılmadığı, %38,6'sına (n=17) aksiler lenf nodu diseksiyonu yapıldığı saptandı. Aksiller diseksiyon yapılan hastaların lenf nodlarında pozitiflik saptanmadı. Hastaların %4,5'inde (n=2) nüks tespit edilirken bu hastaların birinde 2 yıl içinde diğerinde 8 yılda nüks olduğu kaydedildi. Erken nüks olan hastada tümör boyutu 5,5 cm idi ve hastaya mastektomi yapılmıştı. Hasta bu operasyon sonrası RT ve hormonoterapi almamıştı, östrojen ve progesteron reseptörü negatif ve Cerbb2 (+++) olarak raporlanmıştı. Hasta operasyondan 2 sene sonra nüks etmişti. 8 sene sonra nüks olan diğer hastamızda ise tümör boyutu 1 cm idi ve gradı yüksek idi. MKC operasyonundan sonra hasta RT ve 5 sene tamoksifen almıştı, daha sonra ilaçsız izleme alınmıştı. Nüks olan 2 hastanın da nüks tipi invaziv kanserdi. (Tablo 5). Nüks yeri ikisinde de lokal olarak memede idi.

Tablo 4.5: Hastalarda Kitle Patolojisi Özelliklerinin Dağılımı

	n (44)	%
Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi		
Yok	22	50,0
Var	20	45,0
Bakılmamış	2	4,5
Sentinel Lenf Nodu		

Negatif	20	45,5
Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu		
Yok	23	52,3
Var	17	38,6
Bakılmamış	4	9,1
Pozitiflik sayısı	0	0
Nüks		
Yok	42	95,5
Var	2	4,5
Nüksü kaç senede olduğu		
2 yıl	1	2,3
8 yıl	1	2,3
Nüks tipi		
İnvaziv	2	4,5

5.TARTIŞMA VE SONUÇLAR

DCİS tedavisinde hormonal tedavi veya RT'yi kullanma konusu uzun yıllardır literatürde tartışmalıdır. Bu konudaki ilk çalışmalar genelde klasik klinik ve patolojik özellikleri değerlendirerek bir nüks riski-skalası oluşturmaya çalışmıştır. Son yıllarda moleküler düzeyde bir profil oluşturup DCİS nüks riskini ön görmeye çalışmak daha revaçtadır. Ancak klasik ve modern yöntemleri harmanlamak daha isabetli bir yaklaşım olarak görünmektedir (55).

DCİS'te klasik yönetimde yaklaşım cerrahi sonrası RT ve hormonoterapi vermektir. Ulusal kılavuzlar, düşük riskli DCİS'li hastalara operasyon sonrası RT'yi vermemeyi bir seçenek olarak sunar, ancak meselenin düğüm noktası da burasıdır. Kılavuzlarda kim düşük risk kim yüksek risk şeklinde bir sınıflandırma veya niteleyici özellikler verilmez (56)(57).

Çoğunlukla çalışmalar MKC sonrası RT verilmesinin aynı tarafta lokal nüksü %50 azalttığını ve hormonoterapi ilavesiyle tüm meme kanseri (aynı taraflı ve karşı taraflı dahil) olay oranını azalttığını göstermiştir (58,59,60,61,62,63,64,65,66). EBCTCG adlı çalışmada 3729 kadının olduğu dört randomize lumpektomi çalışmasında operasyon sonrası RT verildiğinde, ipsilateral 10 senelik lokal nüks yüzdesinin %28,1'den %12,9'a düştüğü gözlemlendi, invaziv lokal nüksün ise %15,4'ten %6,8'e düştüğü ancak 10 senelik meme kanseri ölüm yüzdesinde veya diğer nedenlere bağlı ölümden belirgin azalma olmadığı saptandı (RT ile %4,1 RT'siz %3,7) (66). Bizim

çalışmamızda nüks olan 2 hastadan biri hem RT almamıştı hem hormonoterapi almamış bir hastaydı. Diğer hasta ise hem RT hem 5 sene hormonoterapi (tamoxifen) almıştı, hastalarımızda RT almayan hasta oranı %65 iken RT alan hasta oranı ise %34 olarak görüldü. Hem RT hem hormonoterapi alan hastada nüks ise ilaçsız izleme alındığı 5 seneden sonraki zaman diliminde olduğu görüldü. Ayrıca yine çalışmamızda 13 hasta operasyon sonrası tedavi almadı, bunlardan nüks sayısı ise sadece 1 idi.

Literatürde DCİS tedavisi ne olursa olsun tedaviden sonra meme kanserinden ölüm riskinin çok düşük olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur. SEER veritabanından 108196 DCİS'li hasta analizinde 20 yıllık takipte meme kanserine has mortalitenin %3.3 olduğu görüldü (67). Burda şöyle bir yorum yapılabilir, DCİS'li hastalarda operasyon sonrası ilave bir tedavi konusunda kesinlik yoktur. Tedavideki değişikliklerin mortalite riskini çok değiştirmedığı göz önüne alınırsa ek tedavi vermenin potansiyel yan etkilerinden korunmaya çalışmak ve fazla tedaviden kaçınmak belki de daha isabetli bir yaklaşım olacaktır. RT ilave edilmesiyle oluşan komplikasyon riskine karşı bireyin toleransı ile nüks riskine karşı toleransı bu noktada kıyaslanabilir ve karar açısından bize bir yol çizebilir (55). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda ise adjuvan RT verilmeyen bazı hasta gruplarında nüks oranlarının azlığı dikkati çekmektedir. Sadece MKC ile tedavi edilmiş düşük riskli DCİS hastalarında nüks oranları üç çalışmada 1-12 yıl takipte %11,4 ila %15,6 arasında bulunmuş, bu değerlerin adjuvan RT alan yukarıda bahsettiğimiz EBCTCG çalışmasındaki %12,9 olan lokal nüks oranına benzer olduğu görülmekte, bu yüzden düşük riskli gruplarda adjuvan RT'nin potansiyel yan etkilerinden korunmak amaçlı verilmemesi daha ağır basmaktadır (68,69,70,71).

Eskiden bütün DCİS'lerde altın standart operasyon yaklaşımı mastektomi olarak uygulanırdı. Ancak son zamanlarda yaygın hastalık veya büyük tümörlerde mastektomi tercih edilmektedir. Küçük lezyonu olan birçok hastada mastektominin aşırı tedavi olma ihtimali mevcuttur. Bununla beraber yakın zamanlarda mastektomi oranında artmanın sebebi genç popülasyonun hastalıktaki nüks korkusu olarak karar sürecinin etkilenmesi olabilir (72,73,74). MKC ile kıyaslandığında ise mastektomi ile artmış morbidite riski mevcuttur ve estetik açıdan ve cinsel huzur açısından uzun süreli etkileri mevcuttur. DCİS açısından mastektomide nüks riski düşüktür. 10 senelik nüks riskinin ortalama %2,6 olduğu 8 çalışma mevcuttur (75). Mastektomi ve MKC

arasında sağkalımı direk kıyaslayan bir çalışma bulunmamaktadır, ancak erken evre meme kanserinde MKC'nin güven aralığı ile mastektominin benzer sonuçları vardır (76,77,78,79). Özellikle 1980'lerden sonra erken evredeki mortalite oranlarındaki benzerlik klinisyenleri MKC'ye yöneltmiştir. Silverstein ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada mastektomi veya RT'li veya RT'siz MKC olan 227 hastanın kıyaslanmasında mastektomi olan hastalarda 7 senelik takipte %98 hastalısız dönem görüldü. MKC de ise bu oran %84'tü , genel sağkalım iki kısımda da benzerdi (80). Bizim nüks olan 2 hastamızdan biri MKC olmuştu diğeri mastektomi olmuştu. Çalışmamızdaki 44 hastamızdan 25 i (%56) mastektomi, 19 u (%43) MKC olmuştu.

DCİS hastalarında adjuvan hormonoterapi alma oranının %20 ila %48 arasında bildirilmektedir (81,82). Artralji, osteoporoz , kardiyovasküler riskler , endometrium kanseri ve tromboembolik olaylar hormonoterapi kullanımını sınırlamaktadır (83,84).

Östrojen pozitif DCİS hastalarında yapılan çalışmalarda adjuvan hormonoterapi verilmesi nükste %25-30'luk bir azalma sağladı (85). MKC+ RT+5 yıl tamoksifen tedavisi alan 1804 hastada 15 senelik nüks %18,3'ten %16'ya kadar düştüğü görüldü, ancak sağkalımda herhangi bir yarar görülmedi (60). Bk, Avustralya ve Yeni Zellanda (BK/ANZ) çalışmalarında hem RT hem de tamoksifen için ilginç sonuçlar elde edildi. Hastalara randomizasyonlardan birine veya her ikisine katılma şansı verildi. Tamoksifen kolunda 1576 kadın vardı ve bunlardan 1053'ü RT alanlardan oluşmaktaydı. 553 kadın ise RT almamıştı. Tamoksifen bütün yeni meme olaylarını azalttı, aynı taraf DCİS nüksünde azalma ve karşı taraf meme kanseri riskinde azalma belirgin görüldü. Ancak RT alımlarına göre sınıflandırıldığında tamoksifenin RT almayanlarda yararlı olduğu görüldü. Diğeri bir mesele ise aynı taraf invaziv nüksü bu çalışmaların bazılarında azalttığı bazılarında ise anlamsız olduğu görüldü.

Bizim çalışmamızda da hastaların %38,6'sı hormonoterapi almamıştı. Sadece tamoksifen alan hasta oranı ise %40,9 idi (18 hasta). Nüks olan hastalarımızda ise biri hiç hormonoterapi almamıştı. Diğeri ise 5 yıllık tamoksifen kullanım süresini doldurmuş olması sebebiyle ilaçsız izlemde olduğu dönemde nüks olmuştu. Bu hastalarımızdan tamoksifen kullanımı sonrası nüks olan hastada ER oranı ise %70 idi. Nüks olduğunda invaziv lezyonda yapılan analizde ise ER oranı %95 idi.

DCİS için RT'li veya RT'siz MKC sonrası nüks riskinde artmış risk yaş ile ters orantılıdır. Yani yaş arttıkça nüks riski azalır. Bunu gösteren literatürde NSABP B-17, NSABP B-24, EORTC, EBTCCG gibi çalışmalar mevcuttur. Örneğin; Cronin ve arkadaşlarının yaptığı 3000 hastalık tüm yaşları kapsayan bir çalışmada, 40 yaş altında rekürrens oranı 10 yıllık %27,3 iken, 80 yaşta bu oranın %7,5 seviyesiyle en düşük düzeyde olduğu görüldü. İnvaziv nüks riski ise 40 yaş altında 10 yıllık %15,8 iken, 40 yaş üstünde %6,5 olarak görülmüştür (86). Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın ortalama yaşı 53 olarak görülmüş olup nüks olan hastalarımızın yaşları 52 ve 75'tir. 40 yaş ve altı hasta sayımız 4 tür (%9) ve hiçbiri nüks olmamıştır.

Hastalık hacmi ile ilgili bu hacmin değişik ve farklı şekilde bildirilmesi, birden fazla odakta–uzanımda bulunan lezyon varlığı gibi ölçüm hakkındaki sınırlamalar mevcuttur (87). Bu konudaki çalışmalarda MKC+RT alan hastalarda lokal nüks oranları küçük tümörlerde ve büyük tümörlerde benzer olarak görülmüş (%13 ,%13,1) (88), ancak RT almayan sadece MKC olan hastalarda tümör boyutu arttıkça nüks oranının arttığı gösterilmiştir. Örneğin; ECOG-ACRIN E5194 prospektif çalışmasında 665 hastada sadece MKC uygulanan hastalarda tümör boyutunun artması nüksü arttırdığı görülmüştür (%36,4, %26,3) (69). Bizim çalışmamızda nüks olan hastalarımızın birinde boyut 1x0,5x0,5 cm iken diğerinde tümör boyutu 5,5x2x2 cm idi. Hastalarımızın 6 tanesi (%13,6) 5 cm'den büyük tümör yüküne sahipti bunlardan da sadece 1 tanesi nüks oldu.

DCİS klasik olarak invazyon yapmayan bir hastalık olduğu için aksillaya sıçrama beklenmemesine rağmen saf DCİS'te aksiller diseksiyon yapılan hastalarda çok düşük aksiller metastaz yüzdeleri saptanması sebebiyle bu hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) tartışma konusudur (89). Bu invazyon genelde mikrometastaz veya izole tümör hücresi şeklinde tek lenf nodundadır ve genel kanı memedeki tespit edilemeyen invaziv bir odaktan kaynaklandığı şeklindedir. Intra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 223 DCİS'li hastada sadece %3,1 aksillar metastaz saptanmıştır (90). Yine Dokuz Eylül Üniversitesinde 1996-2016 yılları arasında yapılan 112 mikroinvaziv odaklı ve 32 mastektomi endikasyonu bulunan toplam 144 DCİS hastasında histopatolojik incelemede hiçbir sentinel lenf nodunda invazyon görülmedi (91). Literatürdeki diğer çalışmalarda da aksillaya invazyon düşük yüzdelerle verilmiştir. Bu sebeplerden ötürü hastalara SLNB rutin olarak önerilmez. Seçilmiş vakalarda özellikle invaziv odak şüphesi olanlarda, mastektomi yapılacak hastalarda

(multisentrik hastalık vb.), yüksek grade'li, büyük lezyonlu hastalarda SLNB yapılabilir. SLNB sınırlı bir müdahale olsa bile kronik ağrı, kolda lokalize ödem, lokal his kaybı gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir (89). Bu sebeple DCİS'li hastalarda düşük invazyon oranı, potansiyel komplikasyonları (kol lenfödemisi , ağrı vb.) ve survive belirgin olumsuzluk yapmaması gibi sebeplerle rutin olarak SLNB önerilmemektedir. Bizim çalışmamızda nüks olan hastalarımızdan ikisine de SLNB yapılmıştı, sonuçları ise negatifti, ikisine de aksiller diseksiyon yapılmamıştı (91).

ER negatif DCİS artan nüks ile ilişkilendirilmiştir. Cerbb2 de Sanati ve arkadaşları tarafından incelenen bir dizi kohortta analiz edilmiştir ve ekspresyonu nüks gelişme olasılığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (92). Kerlikowske ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Ki-67'nin COX2 ve p16 ekspresyonu ile kombinasyonunun nüks gelişimini tahmin edebileceğini gösterdi (93).

Mimari patern konusunda yapılan çalışmalarda ise komedo tip DCİS erken nükslerle ilişkili bulundu. Ayrıca yine grade'in yüksek olması da nükslerle ilişkili olarak raporlanmıştır (94). Bizim çalışmamızda ise nüks olan ilk hastamızda ER: %70, Cerbb2 ise (+) idi, Ki-67 çalışılmamıştı, mimari paterni ise komedo değildi. Solid ve kribriformdu ancak nükleer grade:3 idi. Diğer nüks olan hastamızda ER negatifti Cerbb2 (++++) idi, Ki-67 çalışılmamıştı, mimari paterni ise %30 komedo tipteydi %70 ise nonkomedo tipteydi, nükleer grade ise 3 idi.

Bu çalışmalardan çıkan ortak sonuç DCİS'li hastalar için gerek klinik-patolojik gerekse moleküler olarak birçok belirteç mevcuttur. Bu belirteçler düşük risk-orta risk-yüksek risk olarak sınıflandırmaya yardımcı olmaktadır. Risk sınıflandırmalarının ana amaçlarından biri sadece MKC ile tedavinin yeterli olduğu düşük riskli DCİS sınıfını belirlemektir. Bu konuda klinikopatolojik özellikleri belirlemek amacıyla çalışmalar yapılmıştır. Ortak bir kabul gören risk sınıflandırması olmamakla birlikte bu çalışmalarda genellikle hasta yaşı, cerrahi sınırlar, tümörün boyutu ve tümörün nükleer derecesi kullanılmıştır. Burada özellikle tekrar üretilebilirlik eksikliği ve bağımsız harici doğrulama eksikliği, pratikte hastalar için bireysel tedavi algoritmaları belirlemede başlıca engellerdir (55). Örneğin: Van Nuys (USC/VNPI) kriterleri olarak bilinen çeşitli klinik ve patolojik değişkenler kullanan bir risk sınıflaması mevcuttur. Bu risk sınıflama sisteminde hasta yaşı, tümör boyutu, negatif cerrahi sınır genişliği ve patolojik tümör özellikleri kullanılmıştır. Başka bir risk sınıflama sistemi

de Memorial Sloan Ketterin Kanser Merkezi (MSKCC) nomogramıdır. 5 yıllık ve 10 yıllık lokal nüks olasılıklarını tahmin etmek için 10 adet klinik patolojik tedavi değişkeni kullanır (95). Punglia ve arkadaşları hasta yaşı, komedo nekrozu ve östrojen reseptör durumunu içeren basitleştirilmiş bir risk skalası hazırlamışlardır (96).

Yukarıda sayılanlar klinikopatolojik sınıflandırmalardır. Bir de yakın zamanda daha çok kullanılan moleküler profillerin oluşturulduğu sınıflandırma sistemleri mevcuttur. Örneğin: 12-gen Oncotype DX DCİS Skoru(DCİS PUANI), RT olmadan cerrahiden sonra tahmini 10 senelik nüks riskini veren biyobelirteçlerdir. Toplam 12 gen içerir (7 kanser geni, 5 referans gen). Bu moleküler sınıflandırma profilini doğrulamak için birbirinden bağımsız iki çalışma yapılmıştır. ECOG-ACRIN E5194 adlı çalışma ve Kanada Ontarioda yapılan Rakovitch ve arkadaşlarının yaptığı çalışma buna örnektir. Hatta daha sonra iki çalışma birleşerek tek bir analiz daha yapılmıştır. Rakovitch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RT almadan sadece MKC uygulanan 571 hastada DCİS PUANI uygulandı. Önceden belirlenmiş düşük, orta ve yüksek risk grupları için 10 yıllık lokal nüks oranları sırasıyla %12,7 ,%33 ve%27,8 idi. İnvaziv nüks ise %8 ,%20,9 ve %15,5 idi. DCİS PUANI, tümör boyutu, multifokalite ve tümör alt tipi lokal nüks için anlamlıydı (p<0,04).

Bir başka moleküler tabanlı araç ise DCISionRT (KARAR PUANI) dır . Bu skorlama sistemi 7 genin 4 klinik ve patolojik faktörle (yaş,tümör boyutu ,marjlar ve palpe edilebilirlik) harmanlanmasıyla oluşmuştur. Bir çalışmada hastalar KARAR PUANI kullanılarak MKC sonrası RT olan ve olmayan şeklinde ikiye bölündü. Risk grupları düşük ve yüksek olarak belirlendi. Bu çalışma sonunda RT nin düşük risk için etkisinin az olduğu (RT'siz lokal nüks %8, RT'li lokal nüks %7), yüksek riskli kolda ise RT'nin etkisinin yüksek olduğu görüldü (RT'siz lokal nüks %23 ,RT'li lokal nüks %11).

Bu yapılan skorlama sistemleriyle düşük riskli DCİS'ler tespit edilip nasıl daha az tedavi ile daha az nüks ve daha çok sağkalım elde edebiliriz amaçlanmaktadır. DCİS ile ilgili yapılan çalışmalarda adjuvan RT ve hormonoterapi vermek nüks riskini azaltsada mortalitede herhangi bir iyileşme söz konusu değildir. Diğer bir durum ise hem RT hem hormonoterapinin potansiyel yan etkilerinden korunma meselesidir. Tedavilerin eklenerek nüks riskini azalması ancak sağkalımda herhangi bir iyileşmenin olmaması hastayı ve hekimi karar verme sürecinde düşünmeye

zorlamaktadır. Burada risk skorlamalarının rolü büyük olacaktır. Hem hastayı daha iyi yönlendirme ihtimali artacak, hem de maliyet azalacak gereksiz işlemlerden kaçınılmış olacaktır. Bu sebeple hem klinikopatolojik hem moleküler risk sınıflama skorlamalarının harmanlanması en iyi sonucu verebilir. Bu durumlar göz önüne alındığında ilk tanıda tedavinin azaltılması yolunda şu an 3 çalışma sürmektedir (LORD ,LORÍS VE COMET) (97,98,99,100). Bu 3 çalışma potansiyel riskleri ölçmek ve tedaviyi azaltmak için hasta gruplarının belirlenmesinde ve gelecekteki olası tedavi seçenekleri için karar vermede bilgilendirmeye yardımcı olacaktır.

Birçok randomize çalışma gösteriyor ki DCİS'te eksizyon sonrası lokal nüks adjuvan tedavilerle birlikte yaklaşık yarı yarıya azalmaktadır, ancak DCİS'li hastaların bireysel olarak benzer lokal nüks riski yoktur bu sebeple tedavilerden aynı yararları görmezler. Çalışmalar adjuvan RT'den yarar sağlayan düşük riskli hasta gruplarının bir alt kümesini belirleyemese de, RT veya hormonoterapinin yararının az olduğu, DCİS'in düşük riskli alt gruplarını bulmaya yönelik ilgi sürmektedir. Bu meselenin diğer yönü de geçerlidir. Yüksek riskli hastaların belirlenip uygun tedavi verilerek nüks risklerinin en aza indirilmesine ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKÇA

1-:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3706056/

2-Harris J, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014. 100 12.

3-Rosen PP. Rosen's breast pathology. 3rd ed. Philadelphia, Pa. [u.a.]: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

4-K. L. Moore, The developing human clinically oriented embryology. 2003, pp. 492–494.

5- Sadler TW. Langman J. Langman's Medical Embryology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012:145-6

6. İskender S. Temel Cerrahi El Kitabı, 2. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 2002: 835-92. 10.

7-Sun SX, Bostanci Z, Kass RB, Mancino AT, Rosenbloom AL, Klimberg VS, Blend KI. Breast physiology: normal and abnormal development and function. Comprehensive management of benign and malignant diseases 2018: 37-56.

8. Spratt J, GR T. Gross Anatomy Of The Breast Cancer Of The Breast, 4 th ed. Philedelphia London, WB Saunders, 1995: 22-42.

9. Gray H. Anatomy of the Human Body, 13th . American Edition, Philadelphia, Carmine D. Clemente edhor Lea and Febiger, 1985.

10- MEME HASTALIKLARI DERNEKLER< FEDERASYONU (MHDF) MEME HASTALIKLARI K<TABI 2012 ,meme hastalıkları anatomisi ve fizyolojisi –DR NESLİHAN CABİOĞLU

11-GENEL CERRAHİ KİTABI,AKADEMİSYEN YAYINEVİ ,BÖLÜM :35 MEMENİN ANATOMİSİ FİZYOLOJİSİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

12-Sarhadi NS, Shaw-Dunn J, Soutar DS. Nerve supply of the breast with special reference to the nipple and areola: Sir Astley Cooper revisited. Clin Anat. 1997; 10: 283–8

13-Stranding S (ed). Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 39th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill, Livingstone; 2005. p. 7.

14- İ. Sayek, Temel Cerrahi. 2004, pp. 895–897.

15-Lange Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi ,2016 baskı, sh:720 meme kanser insidans ve risk faktörleri

16- <https://www.iarc.who.int/biennial-report-2020-2021web/>

17-Globocan 2020 , <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>

18- American Cancer Society (ACS) 2019 www.cancer.org

19-10. Gençtürk, N. (2007). Meme kanserinde korunma. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 10(4), 72-82

20-<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-haber/meme-kanseri-farkindalik-ayi.html>

erişim tarihi:17.05.2023

21- Cleveland Klinik İç Hastalıkları bölüm 23 Meme kanseri sh:294, İstanbul Tıp Kitabevi

22-- Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort

[James V Lacey, Jr.](#)¹, [Aimee R Kreimer](#),^{2,3} [Saundra S Buys](#),⁴ [Pamela M Marcus](#),⁵ [Shih-Chen Chang](#),^{6,7} [Michael F Leitzmann](#),^{7,8} [Robert N Hoover](#),⁹ [Philip C Prorok](#),⁵ [Christine D Berg](#),² and [Patricia Hartge](#)⁹, the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Project Team jimlacey@nih.gov

23- Ursin G, Longnecker MP, Haile RW, et al. Vücut kitle indeksi ve premenopozal meme kanseri riskinin bir meta-analizi. *epidemioloji*. 1995; 6 (2):137–141.

- 24- Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Vücut büyüklüğü ve meme kanseri riski: Avrupa Kanser ve Beslenme Prospektif Araştırmasından (EPIC) *Int J Cancer'dan elde edilen bulgular*. 2004; 111 (5):762–771.
- 25- Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 2001;12:74-7.
26. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, Colditz GA. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the Nurses' Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1563-8.
- 27: Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkula E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41:2023-32
- 28- Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1557-62
- 29- MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ, RİSKİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PREVANSİYON: İSTANBUL 2010 KONSENSUS RAPORU S. Koçak1 , L. Çelik2 , S. Özbaş3 , S. Dizbay Sak4 , A. Tükün5 , B. Yalçın6
- 30- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi
- 31- WHO Classification of Breast Tumours. Fifth Edition - WHO - OMS –
- 32- MEME HASTALIKLARI DERNEKLERİ FEDERASYONU (MHDF) MEME HASTALIKLARI KİTABI 2012, DUCTAL KARSİNOMA İN SİTU BÖLÜMÜ Bölüm:23 sh.187
- 33-DeSantis, C.E.; Ma, J.; Gaudet, M.M.; Newman, L.A.; Miller, K.D.; Goding Sauer, A.; Jemal, A.; Siegel, R.L. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* 2019, 69, 438–451.

- 34-Virnig, B.A.; Tuttle, T.M.; Shamliyan, T.; Kane, R.L. Ductal carcinoma in situ of the breast: A systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010, *102*, 170–178.
- 35-A. R. Parikh, C. P. Kaplan, N. J. Burke, J. Livaudais-Toman, E. S. Hwang, and L. S. Karliner, “Ductal carcinoma in situ: knowledge of associated risks and prognosis among Latina and non-Latina white women.,” *Breast cancer research and treatment*, Sep. 2013
- 37- Feig SA. Screening results, controversies, and guidelines. In: Bassett LW, Jackson VP, Fu KL, Fu YS. *Diagnosis of diseases of the breast*. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005: 371-387
38. Gold RH. The history of breast imaging. In: Bassett LW, Jackson VP, Fu KL, Fu YS. *Diagnosis of diseases of the breast*. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005: 3-27
39. Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. *Diagnostic breast imaging*. Thieme, Stuttgart. 2001; 14-70
- 40-Silverstein MJ, Lagios MD. Ductal carcinoma in situ. In:Kuerer HM. Ed. *Kuerer’s Breast Surgical Oncology*. ed. Mc Graw Hill Medical Companies;2010. p.189-207.
- 41-T. S., Ed., *Türkiye Klinikleri, Meme Radyolojisi Özel Sayısı*. 2007.
- 42- American College of Radiology (ACR). *ACR BI-RADS© - Ultrasound In ACR Breast Imaging and Reporting Data System, Breast Imaging Atlas*. Reston, VA. American College of Radiology; 2003.
- 43-Mendelson EB, Berg WA, Merritt CR. Toward a standardized breast ultrasound lexicon, BI-RADS: ultrasound. *Semin Roentgenol* 2001;36:217-25.
- 44-Lenington WJ, Jensen RA, Dalton LW, Page DL. Ductal carcinoma in situ of the breast. Heterogeneity of individual lesions. *Cancer* 1994;73:118-24.
- 45-Gufler H, Buitrago-Tellez CH, Madjar H, Allmann KH, Uhl M, Rohr-Reyes A. Ultrasound demonstration of mammographically detected microcalcifications. *Acta Radiol* 2000;41:217-21.

46- MEME HASTALIKLARI DERNEKLERİ FEDERASYONU (MHDF) MEME HASTALIKLARI KİTABI 2012, meme görüntülenmesi Meme MR BÖLÜMÜ

47-Rosen EL, Smith-Foley SA, DeMartini WB, Eby PR, Peacock S, Lehman CD. BI-RADS MRI enhancement characteristics of ductal carcinoma in situ. *Breast J* 2007;13 (6):545–550

48- MEME HASTALIKLARI DERNEKLERİ FEDERASYONU (MHDF) MEME HASTALIKLARI KİTABI 2012 Bölüm 23-Duktal Karsinoma İn Situ

49- The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma *in situ*

[Onur Gilleard](#),¹ [Andrew Goodman](#),¹ [Martin Cooper](#),¹ [Mary Davies](#),¹ and [Julie Dunn](#)¹

55-Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Present Approaches and Future Directions

[Lawrence J. Solin](#)

56-Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2018(16):310–20. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0012>.

57-Moran MS, Bai HX, Harris EER, Arthur DW, Bailey L, Bellon JR, et al. ACR Appropriateness Criteria® ductal carcinoma in situ. *Breast J*. 2012;18:8–15. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2011.01197.x>.

58-Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol*. 1998;16:441–52. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.441>.

59-Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and bowel project experience. *Semin Oncol.* 2001;28:400–18. <https://doi.org/10.1053/sonc.2001.26151>.

60-Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:478–88. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr027>.

61-Donker M, Litiere S, Werutsky G, Julien JP, Fentimam IS, Agresti R, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:4054–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.5077>.

62• Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:21–9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70266-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70266-7)

63-Warnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:3613–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2595>.

64• McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol.* 2015;33:709–15. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9029>

65-McCormick B. Randomized trial evaluating radiation following surgical excision for “good risk” DCIS: 12-year report from NRG/RTOG 9804. (abstract LBA1.)

Presented at the 2018 ASTRO (American Society for Radiation Oncology) Annual Meeting, San Antonio, Texas, October 21-24, 2018.

66-• Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;41:162–77. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgq039>

67-Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol.* 2015;1:888–96. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2510>

68-Wong JS, Chen YH, Gadd MA, Gelman R, Lester SC, Schnitt SJ et al. Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low- or intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast cancer research and treatment.* 2014;143(2):343–50. doi: 10.1007/s10549-013-2813-6.

69. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(33):3938–44. doi: 10.1200/jco.2015.60.8588.

70. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):709–15. doi: 10.1200/jco.2014.57.9029.

71: McCormick B Randomized trial evaluating radiation following surgical excision for “good risk” DCIS: 12-Year report from NRG/RTOG 9804. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018. 102 (5):1603.2018

72-Park HL, Chang J, Lal G, Lal K, Ziogas A, Anton-Culver H. Trends in Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Young Women Diagnosed With Ductal Carcinoma In Situ. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(2):e179–e85. doi: 10.1016/j.clbc.2017.08.001.

73- Rutter CE, Park HS, Killelea BK, Evans SB. Growing Use of Mastectomy for Ductal Carcinoma-In Situ of the Breast Among Young Women in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2378–86. doi: 10.1245/s10434-014-4334-x.

74. Katz SJ, Lantz PM, Janz NK, Fagerlin A, Schwartz K, Liu L et al. Patterns and correlates of local therapy for women with ductal carcinoma-in-situ. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):3001–7. doi: 10.1200/jco.2005.04.028.

75-Stuart KE, Houssami N, Taylor R, Hayen A, Boyages J. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer*. 2015;15:890. doi: 10.1186/s12885-015-1904-7.

76-Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1227–32. doi: 10.1056/NEJMoa020989.

77. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233–41. doi: 10.1056/NEJMoa022152.

78. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(14):1143–50.

79. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer*. 2003;98(4):697–702. doi: 10.1002/cncr.11580.

80-Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. 2002. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 347:1233–41

81-Miller ME, Muhsen S, Olcese C, Patil S, Morrow M, Van Zee KJ. Contralateral Breast Cancer Risk in Women with Ductal Carcinoma In Situ: Is it High Enough to Justify Bilateral Mastectomy? *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):2889–97. doi: 10.1245/s10434-017-5931-2.

82-. Anderson C, Meyer AM, Wheeler SB, Zhou L, Reeder-Hayes KE, Nichols HB. Endocrine Therapy Initiation and Medical Oncologist Utilization Among Women Diagnosed with Ductal Carcinoma in Situ. *The oncologist*. 2017;22(5):535–41. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0397.

83-Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10021):866–73. doi: 10.1016/s0140-6736(15)01129-0.

84. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10021):849–56. doi: 10.1016/s0140-6736(15)01168-x.

85- Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1268–73. doi: 10.1200/jco.2010.34.0141.

86-Cronin PA, Olcese C, Patil S, Morrow M, Van Zee KJ. Impact of Age on Risk of Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Outcomes of 2996 Women Treated with Breast-Conserving Surgery Over 30 Years. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(9):2816–24.

87-Treatment of Ductal Carcinoma in Situ: Considerations for Tailoring Therapy in the Contemporary Era

[Anita Mamtani](#), MD¹ and [Kimberly J. Van Zee](#), MS, MD, FACS¹

- 88-Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, Davies C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):162–77.
- 89- Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001;25(6):767-72.
- 90- Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg* 2003; 138: 309-313
- 91- Duktal karsinoma in situ da sentinel lenf nodu biyopsisi gerekli midir? IS SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY NECESSARY IN DUCTAL CARCINOMA IN SITU? Süleyman Özkan AKSOY1 , Ali İbrahim SEVİNÇ1 , Merih GÜRAY2 , Pınar BALCI3
- 92- Sanati S. Morphologic and molecular features of breast ductal carcinoma in situ. *Am J Pathol* 2019; 189: 946–55
- 93- Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 627–37.
- 94- Badve S, A'Hern RP, Ward AM, et al. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classifications: a comparative study with long follow-up. *Hum Pathol* 1998; 29: 915–23.
- 95- Yi M, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Mittendorf EA, Bedrosian I, Lucci A, et al. Evaluation of a breast cancer nomogram for predicting risk of ipsilateral breast tumor recurrences in patients with ductal carcinoma in situ after local excision. *J Clin Oncol.* 2012;30:600–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4976>.
- 96- Punglia RS, Jiang W, Lipsitz SR, Hughes ME, Schnitt SJ, Hassett MJ, et al. Clinical risk score to predict likelihood of recurrence after ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167:751–9. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4553-5>.

97-Comparison of operative to monitoring and endocrine therapy (COMET) trial for low risk DCIS (COMET). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02926911>.

98-Lynch T, Frank ES, Collyar DE, Basila D, Pinto D, Partridge A, et al. Comparison of operative to monitoring and endocrine therapy for low-risk DCIS (COMET study). (abstract TPS599). Presented at the 2018 ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting, Chicago, Illinois, June 1-5, 2018.

99-Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, van Leeuwen-Stok AE, Skinner VP, Dif N, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ – the LORD study. *Eur J Cancer*. 2015;51:1497–510. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.008>.

100-Francis A, Thomas J, Fallowfield L, Wallis M, Bartlett JMS, Brookes C, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS: the LORIS trial. *Eur J Cancer*. 2015;51:2296–303. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.017>.