

Bölüm 18

MEMENİN DUCTAL KARSİNOMA İN SİTU (DCIS) HASTALIĞI

Latif YILMAZ¹

GİRİŞ

Memede duktal karsinoma in situ” (DCIS) terimi klinik, radyografik, histolojik, immün fenotipik olarak heterojen bir lezyon grubunu kapsamaktadır (1,2). Meme kanseri tarama mamografisinin kullanılmaya başlanması ile tanı dramatik bir şekilde artmıştır (1). DCIS tedavisinin amacı invaziv bir meme kanseri oluşumunu önlemektir.

EPİDEMİYOLOJİ

İnsidans: DCIS insidansı 1970’lerde her 100.000 kadına 5.8’den 2004’te her 100.000 kadına 32.5’e yükseldi ve daha sonra bir platoya ulaştı (3,4). DCIS günümüzde meme kanserlerinin %20-30’unu oluşturmaktadır (5). Bu artış öncelikle mamografi ile meme kanseri taramasının kullanılmasına bağlanmaktadır. DCIS, invaziv meme kanserinden daha az yaygındır, ancak invaziv meme kanserinde olduğu gibi, risk yaşla birlikte artar (6,7). DCIS insidansı hem yaşa hem de etnik kökene göre değişir. 40 yaşından küçük kadınlara mamografik tarama rutin olarak önerilmediğinden DCIS genç kadınlarda nadir görülür. 40 yaşın üzerindeki kadınlarda DCIS insidansı artan yaşla birlikte hızla artma eğilimindedir ve 70 ila 79 yaş aralığında zirve yapar. Etnik kökenle ilgili olarak, DCIS insidansı Hispanik beyaz ve siyah kadınlar için neredeyse eşit olup en yüksek, Asyalı/Pasifik Adalı ve Hispanik kadınlar için daha düşük ve Amerikan Kızılderili ile Alaskalı yerli kadınlar için en düşük düzeydedir (6,7).

Mamografik Tarama: ABD, Avrupa ve diğer gelişmiş ülkelerde mamografik taramanın yaygın olarak benimsenmesi, DCIS vakalarının sayısını önemli ölçüde artırmıştır. Tüm DCIS vakalarının yüzde 90’ından fazlası sadece görüntüleme çalışmalarıyla tespit edilmektedir (8).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD
e-posta: klorpromazin@hotmail.com

Risk Faktörleri: DCIS ve invaziv meme kanseri için risk faktörleri benzerdir ve ailede meme kanseri öyküsü, artmış meme yoğunluğu, obezite ve nulliparite veya ilk doğumda geç yaş artmış risk faktörlerini oluşturur (9,10). DCIS ayrıca BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki zararlı mutasyonlarla tanımlanan kalıtsal meme ve over kanseri sendromunun bir bileşenidir; mutasyon oranları invaziv meme kanseri için olanlara benzerdir (10).

DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU-PREMLİGN MEME LEZYONU

İntraduktal sürecin doğal seyri bilinmemekle birlikte, DCIS invaziv meme kanserinin non-obligatif bir öncüsü olarak kabul edilir. DCIS'nin invaziv meme kanserine ilerlemesini açıklamak için bazı evrimsel modeller öne sürülmüştür. Bu modeller, DCIS'deki invazyon sürecinin potansiyel karmaşıklığını göstermekte ve birden fazla mekanizmanın kombinasyonu ile invaziv hale gelebileceğini göstermektedir (11,12).

DCIS tamamen meme kanalları içinde sınırlı, sağlam bir miyoepitelyal hücre tabakası ve bazal membran yapısı ile çevrili anormal epitel hücrelerinden (muhtemel malign hücreler) oluşan patolojik bir lezyondur (13,14). Gözlenen neoplastik hücreler DCIS lezyonlarında, invaziv meme kanserlerini oluşturan neoplastik hücrelerin mikroskopik görünümüne çok benzerdir. DCIS lezyonunu oluşturan neoplastik hücreler, malign özellik gösterir ancak normal duktüler yapı içinde bulunurlar, miyoepitelyal hücre tabakası ve bazal membran invazyonu yoktur (4). DCIS ve invaziv meme kanseri arasındaki ayrım, miyoepitelyal hücre tabakası ve bazal membran yoluyla sırasıyla invazyonun yokluğunu veya varlığını yansıtır. İnvaziv bir elementin ortaya çıkması ile lezyonun patolojik sınıflandırması invaziv duktal karsinom (IDK) olur. Bu nedenle, DCIS, invaziv meme kanserinin doğrudan prekürsörü olarak kabul edilir (13). DCIS, lokal ve/veya uzak organlara metastaz yapabilen invaziv bir bileşenin olmaması nedeniyle yaşamı tehdit edici olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, DCIS, invaziv meme kanserlerinin prekürsörü olduğu için saptanması ve teşhis edilmesi gereken önemli bir patolojik lezyondur (13).

KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

DCIS'li hastalar için spesifik klinik bulgular yoktur. DCIS düşündürülen anormal mamogramı olan hastaların çoğunda, fizik muayenede memeye ilgili herhangi bir semptom veya bulgu yoktur (3,4). Yaygın tarama mamogramlarının kullanılmasından önce, DCIS palpe edilebilir bir kitle, meme başı akıntısı veya Paget

hastalığı olarak prezente idi (15,16). Gençlerde yaşlılara göre nüks oranı daha fazladır. DCIS'nin boyutu da kötü bir prognostik faktördür ve boyutla birlikte nüks olasılığı da artar (17).

DCIS yapısına göre komedo, solid, kribriform, mikropapiller ve diğer subtipler olarak da sınıflandırılabilir. Komedo DCIS erken nüksle, mikropapiller tip ise daha büyük lezyonla ilişkilendirilir. DCIS histolojik gradelenmesi hücre polaritesi ya da nükleer grade yapısına göre yapılabilir. High grade DCIS daha kötü prognoza sahiptir (13).

Prognoz için stromal özellikler de kullanılmıştır. Periduktal fibrozisin varlığı, artan nüks olasılığı ile ilişkilendirilmiştir (17). Bu özelliğin gelişimi ile ilişkili mekanizmalar belirsizdir. Bazı araştırmalar, değişen stromanın temeli olarak kanserle ilişkili fibroblastları ve tümör mikro çevresini invaziv kanser gelişimi için daha elverişli hale getirdiğini göstermiştir (7,18,19). Periduktal anjiyogenezis DCIS'de de sıklıkla görülür; bu özelliğin önemi belirsizdir. İnvaziv meme kanseri tedavisinde anti-anjiyogenik tedavilerin başarısızlığı, bu özelliğin moleküler temelini anlama konusundaki ilginin azalmasına yol açmıştır (7,20).

Genç yaş, semptomatik prezentasyon, büyük lezyon, nükleer high grade, komedonekroz ve ER negatifliği erken nüks ile ilişkilidir (7,21).

RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Mamografi

DCIS'li kadınların yüzde doksanı mamografide şüpheli mikrokalsifikasyonlara sahiptir (22) ve DCIS, kalsifikasyonlarla başvuran tüm meme kanserlerinin yüzde 80'ini oluşturmaktadır (23). Daha az yaygın bulgular arasında kitle veya başka bir yumuşak doku değişikliği bulunur (24).

DCIS'den şüphelenilen tüm hastalara, morfolojiyi ve herhangi bir kalsifikasyonun tam kapsamını değerlendirmek için büyütme özellikli dijital tanısal bilateral mamogram yapılmalıdır.

Mikrokalsifikasyonların bazı mamografik paternleri DCIS'yi oldukça düşündürmektedir. Lineer dallanma veya segmental pleomorfik mikrokalsifikasyon tipleri sıklıkla komedon nekrozlu high grade DCIS ile ilişkilendirilirken; ince, granüler kalsifikasyonlar öncelikle low grade DCIS, mikropapiller veya cribriform patern DCIS ile ilişkilidir (25,27). Bununla birlikte, DCIS tanısı alan hastaların çoğunda belirsiz morfolojinin mikrokalsifikasyonları vardır. Dijital mamografinin ortaya çıkışı, mikrokalsifikasyonların daha iyi tespit edilmesine yol açmış ve böylece DCIS tanısı alan kadın sayısını arttırmıştır (26,27).

Memenin dansitesi, mamografinin sensitivitesini etkileyen ana özelliktir. Sensitivite daha dens memelerde daha düşük, yağlı memelerde ise daha yüksektir. Yoğun dansiteli memede mikrokalsifikasyonlar, özellikle amorf ve punktat lezyonlar arka planın çok opak olması nedeniyle gözden kaçabilir. Tomosentez eklense duyarlılık daha yüksektir. Yağlı memelerde, doğal yapısal kontrast nedeniyle pratik olarak tüm mikrokalsifikasyonlar görülebilir ve sonuç olarak hastalığın yayılımı sadece mamografi ile yeterince doğru bir şekilde değerlendirilebilir. Kalsifikasyonlar tek başına mevcut olabilir veya kitle, yapısal distorsiyon ve fokal asimetritlerle birlikte olabilir. Mamografi, konservatif meme cerrahisi sonrası da takip için tercih edilen yöntemdir. Ameliyat edilen memenin ilk mamografisi ekzizyondan sonraki ilk ay içinde kalıntı mikrokalsifikasyonları kontrol etmek için yapılabilir. Bundan sonra yılda bir mamografi önerilir (27).

Ultrason

Ultrason, DCIS teşhisi için önerilen yöntem değildir. Areolanın arkasında yüzen internal ekolar veya izole solid kitle ile bir fokal dilatasyon varsa, görünüm büyük olasılıkla iyi huylu olarak kabul edilir. Dilate duktus içindeki multipl solid düzensiz kitleler veya kalsifikasyonları düşündüren multipl ekojenik odaklar, DCIS şüphesini artırmalıdır. Dilatasyonlar bilateral/multipl veya areola altında anekoik içerikli fokal dilatasyon varsa benign kabul edilir. Mamografide mikro kalsifikasyonlar görüldüğünde, ilişkili lezyonları aramak için ultrason eklenebilir, bu da ultrason rehberliğinde biyopsi yapılmasını kolaylaştırabilir. Bununla birlikte, ultrasonda kalsifikasyonları düşündüren hiperekoik odaklar görülürse, şekillerini ve dağılımlarını belirlemek ve karakterize etmek için ek bir mamografi yapılmalıdır. Preoperatif değerlendirmede ultrason tümör boyutu değerlendirmelerini mamografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme ile karşılaştıran çok fazla çalışma yoktur. Bu veriler, bizce her koşulda cerrahi karar için güvenilirliği radyoloğa ve deneyime bağlı olmasına rağmen, ultrasonun tümör boyutunun değerlendirilmesinde yararlı bir araç olabileceğini düşündürmektedir (27).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Şu anda, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yeni teşhis edilen DCIS değerlendirilmesinde ilk görüntüleme yöntemi değildir ve rutin olarak kullanılmamaktadır. Çünkü ana görüntüleme işareti olan mikrokalsifikasyonların saptanmasında düşük hassasiyete sahiptir. DCIS değerlendirilmesinde optimal yararı hala araştırılmaktadır (27,28). Ancak DCIS derecesini belirlemek ve kontralateral memede multisentrik hastalığı ve senkron hastalığı tanımlamak için yararlı olabi-

lir (29). DCIS büyüklüğünün MRG tahminleri, patolojik değerlendirme ile sadece orta derecede iyi ilişkilidir.

MRG, DCIS'yi bening, atipik proliferatif lezyonlardan (yanlış pozitifler) veya mikroinvazyondan ayırt etmek için mamografiden daha iyi değildir, ancak dinamik kontrastlı manyetik rezonans ve manyetik rezonans spektroskopisi gibi ileri teknolojiler bu kapasiteyi artırabilir (27,28).

Paramanyetik kontrast madde enjeksiyonu, DCIS'de, bazal membranın geçirgenliğinin patolojik süreç tarafından arttığı, mikrokalsifikasyon kümelerinin ötesine geçebilecek bölgeleri görselleştirir. Bu nedenle, MRG hem kalsifiye hem de kalsifiye olmayan DCIS'yi tanımlayabiliyor gibi görünmektedir. DCIS'nin MRG görüntüsü daha sık olarak kitlesel olmayan bir kontrastlanma, bölgesel, kümelenebilir veya duktal lineer tiplerdir. Ayrıca odak tipi lezyonların kitleleri olarak da ortaya çıkabilir. MRG'nin sensitivitesi, high grade DCIS için mamografiye kıyasla daha yüksektir (27, 30). Bu nedenle, bir MRG'de low grade DCIS'den ziyade high grade DCIS odağı görmeyi bekleriz. Dens meme ve şüpheli kalsifikasyon olan hastalarda MRG incelemesi daha faydalıdır. Genellikle 50 yaşından küçük olan bu hastalarda, mamografi kullanarak lezyon boyutunu olduğundan daha düşük tahmin etme riski yağlı memeye sahip hastalara göre daha yüksektir. DCIS için tümör boyutu değerlendirmesinin doğruluğu MRG'de daha iyidir (27,31). Yağlı memeleri olan ve kalsifikasyonlardan başka bir anormallik olmayan hastalarda mamografi genellikle cerrahi karar için yeterlidir.

DCIS TANISAL DEĞERLENDİRME

Minimal İnvaziv Biyopsi

Günümüze kadar uzun zamandır, ele gelen kitlesi olmayan lezyonlar için cerrahi meme biyopsisi altın standarttı (32,33). Günümüzde dünya çapındaki kılavuzlar, çoğu hastanın cerrahi öncesi lezyonları teşhis etmek için minimal invaziv biyopsi alınması gerektiğini göstermektedir (3,34). Mamografi, çoğu mikrokalsifikasyon olan anormallikleri belirleyerek DCIS'nin %90'ına kadar tespit edilmesine yardımcı olur (33). Ancak bunlar bening durumlarda da bulunabildiklerinden meme hastalıkları için spesifik olmayan bir göstergedir (32). Bu nedenle, yüksek riskli mikrokalsifikasyonların sınıflandırılması zorunludur ve biyopsi yapmak için karar verme sürecinde yardımcı olur. Çok sayıda bening meme hastalığına biyopsi yapılması ile DCIS tanısının konması arasında hassas bir denge kurulmalıdır (32). Memede ele gelen kitle veya tümör olmaması, yeterli biyopsi ve doku örnekleme teknikleri gerektirir ve minimal invaziv prosedürler her zaman görüntüleme

rehberliğinde yapılmalıdır. Avrupa çapında meme kanseri tarama programlarının çoğu başladığında, tanı için sitoloji genellikle İnce İğne Aspirasyonu (İİAB) yoluyla elde edildi. Ancak günümüzde İİAB, in situ lezyonlar ile invaziv maligniteler arasında ayırım yapamadığı için DCIS'nin doğru olarak değerlendirilmesinde yetersiz kabul edilmektedir. Bu nedenle, günümüzde minimal invaziv doku örnekleme için iki biyopsi tekniği mevcuttur: cor iğne biyopsisi (CNB) ve vakum yardımcı biyopsi (VAB), her ikisi de görüntüleme rehberliğinde gerçekleştirilir.

Core İğne Biyopsisi

Mamografide görülebiliyorsa, mamografik veya MRG ile saptanan mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesi için stereotaktik rehberlikte yapılan bir core biyopsi tercih edilir (35). Ultrason eşliğinde biyopsiler, kalsifikasyonların varlığından bağımsız olarak veya lezyonun palpe edilebilir veya palpe edilemez olmasına bakılmaksızın, sonografik olarak görülebilen bir kitlenin değerlendirilmesi için yapılabilir.

Core iğne biyopsisinde DCIS olarak yorumlanan lezyonların yaklaşık yüzde 10-20'si, cerrahi eksizyon örneğinde invaziv kanser olarak kabul edilir. Histolojik atipik duktal hiperplazi (ADH) olarak yorumlanan lezyonların yaklaşık yüzde 10-25'i cerrahi eksizyon sırasında DCIS veya invaziv kanser olarak kabul edilir (36). Sonuç olarak, core biyopsisinde ADH özelliği gösteren lezyonların rutin olarak eksizyonu önerilmektedir.

Vakum Yardımlı Biyopsi

Bu yöntemin avantajı gidiş yolu boyunca doku bütünlüğünün bozulmadan iğneye komşu alanlardan da örnekler alabilmesidir ve daha düşük yanlış negatif oranlara sahiptir. Özellikle küme yapmış mikrokalsifikasyonlu daha büyük lezyonlarda komplet örneklerin alınmasına izin verir. Çok küçük mamografik lezyonlardan bile yeteri kadar doku alınmasını sağlar. Bu teknikle daha fazla doku alınarak ADH, DCIS ve invaziv karsinomayı ayırt edebilme şansı olur (32).

Preoperatif Görüntüleme Eşliğinde Lokalizasyon ve Cerrahi Biyopsi

Klinik olarak cerrahi eksizyona uygun occult DCIS, ameliyatın doğru sınırlar ve kabul edilebilir kozmetik fedakarlıklar ile optimal olarak gerçekleştirilebilmesi için uygun şekilde lokalize edilmeli ve buna göre işaretlenmelidir (32,37). Doku örnekleme için kullanılan bazı lokalizasyon teknikleri vardır. Seçim mevcut teknolojilere, deneyime ve kişisel tercihlere göre değişebilmekle birlikte, genel tavsiye lezyon için en iyi görünürlüğü sağlayan tekniğin kullanılmasıdır (32,38). Örneğin,

mikrokalsifikasyonlar genellikle sadece mamogramda görülebilir; bu nedenle, iyi bir lokalizasyon için mamografik görüntüleme ilk tercih olmalıdır.

Tel guide kılavuzluğunda yapılan eksizyonel biyopsi en yaygın olarak kullanılan prosedürdür. Mamografi, US ve MRG eşliğinde tel lezyon içine yerleştirilir. Fazla tel, hasta ameliyathaneye transfer edilene kadar cilde bantlanır. Ortaya tel kopması, telin yer değiştirmesi veya enfeksiyonlar gibi bazı komplikasyonlar çıkabilir, ancak bunlar tel yerleştirme ve cerrahi eksizyon arasında geçen zamanın uygun yönetimi ile hafifletilebilir (32,39).

Karbon işaretleme, US veya mamografi rehberliğinde sahaya kömür tozu enjekte edilmesinden ve deride iz bırakılmasından oluşur. Bu işlemin memede kalıcılık avantajı vardır ve enjeksiyondan bir ay sonra bile ameliyatın yapılmasına olanak sağlar (32,40). Bununla birlikte, dezavantajı, karbonun meme dokusunda diffüz bir şekilde dağılabilmesi ve bu da lezyonun tam lokalize edilememesine yol açabilmesidir (32,40).

Radyo Kılavuzlu Occult Lezyon Lokalizasyonu (ROLL), intraoperatif olarak gama probu ile lokalize edilecek lezyon içine radyoaktif teknesyum enjekte edilmesini gerektirir (32,41). Radyoaktif madde enjeksiyonu, occult lezyonun lokalizasyonunu ve aynı zamanda sentinel lenf nodu lokalizasyonunu (SNOLL prosedürü) belirleme avantajı sunar (32,42). Ancak, bu teknikler deneyime çok bağlıdır ve daha pahalıdır.

DCIS AYIRICI TANI

Mikroinvaziv Karsinom: DCIS'nin histolojik incelemesinde en önemli hedeflerden biri, mikroinvazyon olarak da adlandırılan stromal invazyon odaklarının tanımlanmasıdır. Mikroinvaziv hastalık bulunursa, yönetim önerileri buna göre değiştirilir.

Atipik Duktal Hiperplazi: Atipik duktal Hiperplazi (ADH), ilgili bir kanalı kısmen dolduran veya <2 mm boyutunda bir kanalı tamamen dolduran monomorfik yuvarlak çekirdekli üniform epitel hücrelerinin proliferasyonu ile karakterizedir. ADH, low grade DCIS'nin sitolojik ve yapısal kriterlerini taşır (53). Yukarıda belirtilen boyut/genişlik kriterleri düşük dereceli DCIS'ye karşı ADH tanısını belirler (53).

Lobüler Karsinom İn Situ: Lobüler karsinom in situ (LCIS), memenin terminal kanal lobüllerinde ortaya çıkan ve eskiden noninvaziv bir kanser olarak sınıflandırılan noninvaziv bir lezyondur. LCIS, hekimlerin ve hastaların kafasını karıştırmamak için mevcut Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) evreleme

sisteminden çıkarılmıştır. LCIS kanser değildir, ancak non-obligatif bir prekürsör lezyondur. LCIS, radyolojik özellikler, morfoloji, biyolojik davranış ve memedeki dağılım açısından DCIS'den farklıdır. LCIS neredeyse her zaman insidental bir bulguyu temsil eder. Pleomorfik LCIS, klasik LCIS'den daha DCIS'ye benzer davranan LCIS'nin bir alt kümesidir ve bu da bazılarının pleomorfik LCIS'yi DCIS olarak tedavi etmesine neden olur.

Olağan Duktal Hiperplazi: Olağan duktal hiperplazi; özellikle orta dereceli DCIS'yi histolojik olarak taklit edebilen benign proliferatif bir lezyondur. Olağan duktal hiperplazi, epitel hücrelerinin değişken boyut ve şekil çekirdeklerine sahip proliferasyonu ile karakterizedir. Bir papillom veya karmaşık bir sklerozan lezyon içermediği sürece genellikle bir görüntüleme hedefi değildir.

DUCTAL KARSİNOMA İN SİTU'DA TEDAVİ

DCIS için cerrahi tedavi seçenekleri oldukça geniştir. DCIS'nin cerrahi tedavisi, tarihsel olarak, segmental mastektomiden (memeyi koruyucu cerrahi (MKC)) total mastektomi'ye (TM) ve potansiyel risk taşıyan diğer memeye kontralateral profilaktik mastektominin (CPM) eklenmesine kadar uzanmaktadır. Seçilmiş vakalarda sentinel lenf nodu diseksiyonu (SLND) da yapılabilir. Geleneksel olarak cerrahi yaklaşım, tümör boyutu ve patolojik sınıflandırma, yaş ve hastada nüks riskine ilişkin endişe ve tekrar müdahaleden kaçınma isteği gibi faktörler tarafından belirlenir (43). Genetik testlerdeki daha yeni gelişmelerin de cerrahi karar verme sürecini etkilediği gösterilmiştir. DCIS'li hastalarda tedavinin bireyselleştirilmesi son yıllarda daha önemli hale gelmiştir (43).

Lokal Tedavi Seçenekleri

Memede DCIS geniş bir biyolojik hastalık spektrumunu temsil eder. En iyi lokal terapi şekline cerrah hastanın özelliklerine göre hasta ile birlikte karar vermelidir.

DCIS için lokal tedavi, lumpektomiden (geniş eksizyon veya parsiyel mastektomi de denilir) oluşan meme koruyucu tedaviyi (MKC) takiben adjuvan radyasyon terapısından (RT) oluşur. Alternatif olarak mastektomi de düşünülebilir. Bazı vakalarda sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) uygulanabilir.

Mastektomi & MKC: DCIS tanısı alan birçok kadında mastektomi ve MKC cerrahi seçenekler arasındadır ancak her kadın MKC için gerekli kriterleri sağlamaz. İkisi arasındaki seçim kişiseldir ve hasta ile hekim arasında tartışıldıktan sonra karar verilmesi gerekir. Cerrahi sırasında invaziv veya mikroinvaziv hastalığı olduğu fark edilen hastalar buna göre tedavi edilmelidir.

Her ne kadar mastektomi %1 oranında lokal nüks ile mükemmel uzun vadeli sağ kalım sağlasa da, birçok kadın için gereğinden fazla tedavi (over-treatment) sağlar. MKC daha az morbiditeye sahip fakat daha yüksek lokal nüks riskine sahiptir (43). Mastektomi, nüks riskini azaltmak ve RT almamak (uygulanabilir ise) için mümkün olan tüm önlemleri almak isteyen kadınlarda mantıklı bir seçenektir.

MKC Kriterleri: Aşağıdaki kriterler sağlandığı sürece DCIS'de MKC yapılabilir (1,5,6,11,43).

Multifokal hastalık (memenin aynı kadranında sınırlı alanda iki veya daha fazla odak) MKC için mutlak bir kontraendikasyon değildir (44). Multisentrik hastalık (birden fazla kadran içeren ve belirli aralıklı iki veya daha fazla odak) rölatif kontraendikasyondur.

Memenin boyutuna göre hastalığın boyutu göz önüne alındığında kozmetik olarak kabul edilebilir rezeksiyon yapılabilir.

Lumpektomi ile birlikte histolojik olarak negatif cerrahi sınır elde edilebilmelidir. İlgili alan fasyaya yakınsa diseksiyon yapılmalı ve pektoral fasyanın rezeksiyonunu içermelidir (45). DCIS için cerrahi sınır 2 mm'den büyük olmalıdır.

Yukarıdaki kriterleri sağlamayan hastalarda mastektomi yapılmalıdır.

Mastektomi

Mastektomi DCIS olan hastaların %98'den fazlasında küratiftir. Hastalık nüksü mastektomiden sonra nadirdir (%1-2) (46). Postmastektomi nüksleri; tanımlanmamış invaziv karsinoma, yetersiz cerrahi sınır ve mastektomi sırasında meme dokusunun tam alınamaması sonucu olabilir.

Mastektomi ile tedavi edilen kadınlar meme rekonstrüksiyonu için adaydır, genellikle eş zamanlı rekonstrüksiyon tercih edilir.

DCIS için mastektomi yapılan hastalarda SLNB yapılabilir.

Unilateral DCIS olan kadınların hayatlarının her yılında yaklaşık %1 (genetik nedenlerle daha yüksek olabilir) ihtimalle invaziv meme kanseri veya kontralateral memede DCIS gelişme riskleri vardır (46).

Kanıtlanmamış sağ kalım faydasına rağmen DCIS olan bazı kadınlarda ileride oluşabilecek bir kontralateral meme kanserini engellemek için profilaktik kontralateral mastektomi tercih edilebilir (43,47). Alternatif olarak DCIS sebebi ile unilateral mastektomi olan hastalar ileride kontralateral memede oluşabilecek primer bir meme kanserini önlemek için kemopreventif endokrin tedaviyi seçebilirler. Bilateral mastektomi yapılan kadınlarda adjuvan endokrin tedavinin yeri yoktur.

Mastektomi sonrası radyoterapi rutin olarak endike değildir ancak cerrahi spesimende yapılan patolojik incelemede cerrahi sınırın pozitif olması durumunda bazı vakalarda radyoterapi gözden geçirilebilir.

SLNB Endikasyonları: SLNB, DCIS olan birçok hastada endike olmamasına rağmen DCIS sebebi ile mastektomi yapılması gereken kadınlarda tercih edilebilir.

Total mastektomiden sonra lenfatik drenaj paterni kalıcı olarak değişir, beklenmedik şekilde mastektomi spesimeninde invaziv kanser bulunursa ileri bir tarihte uygun bir şekilde SLNB yapılmasını imkansız hale getirir.

Mastektomi yapılması gereken hastalarda daha küçük odaklı hastalığa sahip kadınlara kıyasla invaziv kanser olma ihtimali daha yüksektir bu sebeple mastektomi sırasında SLNB yapılması gerekir. Aksine bu hastalarda invaziv kanser olasılığının düşük olduğu göz önüne alındığında, MKC rutin olarak yapılmayabilir. Uygulama kalıpları değişkendir ancak DCIS sebebi ile mastektomi olan hastalarda rutin olarak SLNB yapılması tercih edilmelidir (48).

Meme Koruyucu Cerrahi (MKC): DCIS için MKC, cerrahi sınır negatif olacak şekilde tümörün lumpektomi ile çıkarılması anlamına gelir ve sonrasında rezidüel hastalık varsa eradike etmek için genellikle radyoterapi yapılır. Cerrahi sınır 2 mm'den fazla olmalıdır (44).

DCIS'de MKC'nin amacı kozmetik olarak uygun bir şekilde negatif cerrahi sınırla birlikte komplet rezeksiyondur. Core biyopsi DCIS olduğunda mamografi eşliğinde iğne, tel, reflektör, tohum ile işaretleme yapıldığında cerrahi sırasında komplet rezeksiyon yapıldığından emin olunmalıdır. Daha geniş şüpheli mikrokalsifiye alanlar için, alanı içeriye alacak şekilde işaretlemek ilk denemede komplet rezeksiyon ihtimalini artırır ve ikinci bir ekzisyona gereksinimini azaltır (49).

Preoperatif mamografide şüpheli kalsifikasyon olan hastalarda veya cerrahi sınırdan emin olunamadığında radyoterapiye başlamadan önce ekzisyona sonrası mamogram yapılmalıdır. Çünkü rezidüel şüpheli kalsifikasyonlar görüntüleme eşliğinde (tel, reflektör, tracer) cerrahi rezeksiyon gerektirir (43).

MKC'de SLNB'nin Yeri: DCIS'de MKC yapılan birçok hastada SLNB endike değildir. DCIS için yapılan meme koruyucu cerrahi sırasında SLNB yapmamak perioperatif morbiditeyi azaltır (48). DCIS preinvaziv lezyon olması sebebi ile DCIS olan hastalarda geniş multifokal ileri evre vakalarda bile aksiller lenf nodu tutulumu nadiren görülür.

Meme koruyucu cerrahide invaziv meme kanseri saptandıysa SLNB sekonder prosedür olarak uygulanabilir. Hastalık evresi ve sonraki aksiller planlama yeni evre meme kanseri olan hastalarda değişkenlik gösterebilir (48).

Radyoterapi: MKC ile tedavi edilen hastalarda RT standarttır ancak ileri yaş, comorbidite olan hastalarda veya küçük odaklı low grade tümörün geniş negatif cerrahi sınır ile rezekzasyonu yapıldıysa RT yapılmayabilir.

Lumpektomiye takiben RT, lokal invaziv ve non-invaziv nüks ihtimalini azaltır. Randomize çalışmalar adjuvan radyoterapinin sadece eksizyona kıyasla tümör nüksünü %50 veya daha fazla oranda azalttığını göstermiştir (50). Ancak DCIS için meme koruyucu cerrahi yapılan bütün kadınlarda adjuvan RT bazı vakalar için gereksiz olabilir (50). DCIS hastalarının bazı subgruplarında lokal nüks ihtimali çok azdır ve RT'nin faydası bile olmayabilir. Zor olan, RT almadan nüks olmayacak hastaları öngörebilmektir.

Radyoterapinin Faydaları: RT memede oluşacak nüks ihtimalini büyük ölçüde azaltır ancak daha uzak metastaz ve mortalite üzerine etkisi yoktur bu sebeple her hasta ile dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Diğer gözlemsel veriler, özellikle yüksek riskli hastalar için sağkalım yararı olduğunu göstermiştir (51).

Düşük Riskli Hastalık İçin RT Uygulanmaması: Yukarıda tarif edildiği gibi, radyasyon tedavisi (RT) DCIS'nin nüks olasılığını azaltır, ancak uzak nüks olasılığını değiştirmez veya mortaliteyi azaltmaz. Geniş negatif cerrahi sınırlarla tamamen rezeke edilmiş düşük riskli hastalar için, meme içi nüksün mutlak azalması, RT ile ilişkili riskleri haklı çıkaracak kadar büyük olmayabilir. Bu tür hastalarda özellikle komorbidite, ileri yaş veya hasta tercih etmediğinde RT uygulanmayabilir. RT'nin bu hastalara fayda sağlama olasılığının daha yüksek olduğunu gösteren bazı veriler düşünüldüğünde, genç kadınlar için radyoterapinin alınmaması çok mantıklı bir seçenek değildir (51). RT'nin pahalı olması, zaman alıcı ve önemli yan etkilere sebep olması nedeniyle RT faydasının az olduğu muhtemel hastalar için uygulanmayabilir.

RT, kontralateral hastalık gelişme riskini değiştirmeden ipsilateral nüks riskini azalttığından, RT uygulanmaması, ipsilateral nüks riski yaklaşık olarak kontralateral hastalık gelişme riskine eşit olan hastalar için makul bir yaklaşım olacaktır. DCIS tanısı alan kadınlar arasında, kontralateral meme kanseri veya DCIS geliştirme riski yaklaşık yüzde 3-10'dur (52). Bazı çalışmalar histopatolojik ve gen ekspresyon analizi kullanarak bu kadar düşük riskli bir popülasyonu tanımlamaya çalışmıştır. Net bir şekilde düşük riskli bir popülasyonu tanımlamak zor olsa da, ipsilateral nüks riski kontralateral nüks riskine yaklaştıkça RT yararı daha az netleşmektedir (6).

Histopatolojik Kriterler: "Düşük risk" için tam bir kriter olmasa da, low veya intermediate grade, küçük (<2.5 cm boyutlu) ve geniş negatif cerrahi sınırla (≥ 1

cm) rezeke edilen vakalar düşük riskli DCIS olarak kabul edilir. Bu tür hastalarda RT uygulanmaması makuldür, ancak düşük bir ipsilateral nüks riski ile ilişkilidir (5,43).

Birçok çalışma, klinik patolojik kriterlerin, düşük nüks riski göz önüne alındığında RT'nin makul bir şekilde atlanabileceği DCIS'li hastaların düşük riskli bir kohortunu tanımlayabileceğini düşündürmektedir (5,43).

Low ve intermediate grade DCIS'li hastalar, tek başına lokal eksizyon için, tekrarlama riski daha yüksek olan high grade lezyonları olanlardan daha iyi adaydır. Bununla birlikte, low ve intermediate DCIS'li hastalarda yüzde 15'e yaklaşan 10 yıllık bir lokal rekürrens oranı, bu hasta popülasyonunda bile posteksizyon RT'nin rutin ihmalini haklı çıkaracak kadar düşük olmayabilir (5,43).

Gen Ekspresyon Analizi: Oncotype DX DCIS nüks skoru gibi gen ekspresyon analizi, postlumpektomi RT'nin makul bir şekilde atlanabileceği hastaların tanımlanması için bir araç olarak çalışılmıştır (43), ancak yararlılığı ile ilgili veriler hala sınırlıdır. DCIS hastalarında gen ekspresyon analizleri rutin olmamakla birlikte, eğer bir DCIS nüks skoru elde edilmişse, lumpektomi sonrası RT'nin verilmemesi açısından radyasyonla ilişkili faktörlerin (yani maliyet, kolaylık ve olası yan etkiler) yanı sıra bilinen prognostik faktörler (yani tümör boyutu, derecesi ve negatif cerrahi sınır boyutu) düşünülmelidir (5).

Patolojik İnceleme: DCIS'li hastalar için, patolojik inceleme, küçük invaziv karsinom odaklarını dışlamak, DCIS'nin boyutunu ve / veya derecesini belirlemek, bitişik veya multifokal dağılımın varlığını belirlemek ve rezeksiyon kenarlarına olan mesafeyi değerlendirmek için önemlidir (cerrahi sınır) (53). Patoloji raporu aşağıdakileri içermelidir (54):

Nükleer grade ve nekroz (yani, düşük, orta veya yüksek grade; komedon nekrozunun varlığı veya yokluğu)

Lezyonun boyutu veya genişliği

Cerrahi sınırların sadece fokal mi yoksa yaygın mı olduğu da dahil olmak üzere en yakın cerrahi sınır

Spesifik sınırları belirlemek ve gerekirse hedeflenen rezeksiyona izin vermek için cerrah tarafından numune oryantasyonu

Östrojen reseptörü ekspresyonu

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ekspresyonunun DCIS'deki rolü gelişmektedir. Bununla birlikte, şu anda, konsensüs kılavuzları, HER2 aşırı ekspresyonu rutin testini önermemektedir (54).

Cerrahi Sınır: cerrahi sınır eksizyonun bütünlüğünü yansıtır ve özellikle meme koruyucu cerrahi sonrası önceden radyoterapi almayı düşünen hastalar için DCIS'de lokal nüksün önemli bir belirleyicisidir. Cerrahi sınır 2 mm'den küçük olmamalıdır (43).

SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Sistemik tedavinin birincil rolü, ipsilateral ve/veya kontralateral memede invaziv meme kanseri riskini azaltmaktır. Kemoterapi, uzak metastatik hastalık riskinin düşük olması ve genel olarak iyi prognoz nedeniyle bu hastaların yönetiminde rol oynamaz. Hormon reseptörü pozitif DCIS'li hastaların çoğuna endokrin tedavi önerilmektedir. DCIS'in yönetiminde insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER-2) ilişkili tedavi için güncel bir endikasyon yoktur.

Endokrin Tedavisi: DCIS lezyonlarının yaklaşık yüzde 75'i östrojen reseptörlerini (ER) ve / veya progesteron reseptörlerini (PR) eksprese eder (55). İnvaziv meme kanseri için adjuvan tedavi olarak kullanılmak üzere onaylanan endokrin ajanlardan, DCIS'li kadınlarda invaziv meme kanseri nükslerini önlemek için Tamoksifen ve aromataz inhibitörü Anastrozol endokrin tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (1,5,6,11,43).

Endikasyonlar: Lokal tedaviyi takiben, sonraki kanser riskini azaltmak için endokrin tedavi uygulama kararı, tümör hormonu reseptör durumuna ve lokal tedavi seçimine bağlıdır. Gelecekteki meme kanseri riskini azaltmak için endokrin tedavilerin potansiyel yararını belirlemek için ER testi önerilirken, PR için DCIS testi isteğe bağlı olarak kabul edilir (56).

Yaklaşım aşağıdaki gibidir:

Bilateral mastektomi yapılmamış ER-pozitif DCIS'li kadınlar için gözlem yerine endokrin tedavi önerilir ve hem Tamoksifen hem de aromataz inhibitörü Anastrozol uygundur. Endokrin tedavi nüks oranlarını azaltır, ancak sağkalımı iyileştirdiği gösterilmemiştir (55,56).

Endokrin tedavinin faydasının bu popülasyonda nüks riskini azaltmadığı göz önüne alındığında, ER-negatif DCIS'li kadınlar için kemopreventif olarak Tamoksifen rutin olarak kullanılmamaktadır (55,56).

DCIS için bilateral mastektomi yapılan kadınlarda, Tamoksifenden kaynaklanan olumsuz etkilerden dolayı kullanılmayabilir.

Tamoksifen: Meme koruyucu tedavi (MKC) ile tedavi edilen ER-pozitif DCIS'li kadınlar için, hem ipsilateral hem de kontralateral memede ipsilateral

nüksleri ve yeni olayları önlemek için beş yıl boyunca postoperatif Tamoksifen tedavisi önerilir (5,11).

Aromataz İnhibitörleri: Aromataz inhibitörü Anastrozol, ER-pozitif DCIS'li menopoz sonrası kadınlarda Tamoksifen'e makul bir alternatiftir (11,43). Aromataz inhibitörleri ile ilişkili toksisiteler kemik yoğunluğu kaybı, kırıklar ve kardiyovasküler risk içerir ve hasta detaylı bilgilendirilmelidir.

HER2'ye Yönelik Tedavinin Rolü: Mevcut veriler, DCIS'de insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) yönelimli tedavinin kullanımını desteklemek için yeterli değildir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği / Amerikan Patologlar Koleji kılavuzlarına uygun olarak DCIS'de HER2 testi önerilmemektedir (57).

İnvaziv meme kanseri ile karşılaştırıldığında, DCIS daha sık HER2'yi ekprese eder. Bununla birlikte, HER2 aşırı ekspresyonu DCIS'in yönetim stratejisini etkilemez (5).

Tedavi Sonrası Sürveyans: DCIS tedavisinden sonra sürveyansın amacı, potansiyel olarak tedavi edilebilir hastalık nükslerinin ve ikinci primer meme kanserlerinin erken tanınması ve tedavisi, tedaviye bağlı komplikasyonların değerlendirilmesi ve metastatik hastalıkla uyumlu semptomların saptanmasıdır. İnvaziv hastalıkta olduğu gibi, öykü ve fizik muayene ve rutin mamografi (varsa) tedavi sonrası sürveyansın temel taşı oluşturmaktadır (1).

Tekrarlayan Hastalığa Yaklaşım: Tedavi yaklaşımından bağımsız olarak tüm lokal-bölgesel nükslerin yaklaşık yarısı invazivdir (43). Nüks herhangi bir invaziv hastalığı içeriyorsa, yeni teşhis edilen invaziv meme kanserine uygun bir şekilde tedavi edilmelidir.

Lokorejyonel Tedavi: Tekrarlayan DCIS'li bir hastanın tedavisi, hastalığın yaygınlığına, konumuna ve önceki cerrahi yaklaşıma (yani, mastektomiye karşı lumpektomi) dayanır.

Meme koruyucu tedavi ile tedavi edilen hastalar için (yani, önceki geniş lokal eksizyon ve radyasyon tedavisi [RT]), meme koruyucu cerrahi yerine mastektomi yapılır, çünkü bu hastalar büyük olasılıkla ileri RT için aday değildir. Bununla birlikte, başlangıçta hızlandırılmış kısmi meme ışınlaması alan bazı hastalarda, PBI'nın daha önce nasıl yapıldığına bağlı olarak tüm meme ışınlaması tercih edilebilir.

Daha önce RT almamış meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilen hastalar için, seçenekler arasında tekrarlayan eksizyonla birlikte RT veya mastektomi bulunur. Aralarındaki seçim, hastalığın derecesine, hasta ve hekimin tercihlerine bağlıdır.

Nadir de olsa mastektomi yapılan hastalarda mastektomi flebinde nüks görülebilir. Bu hastalar için bölgenin geniş lokal eksizyonu yapılır. Bu hastalar ayrıca posteksizyon RT'nin rolünü tartışmak için bir radyasyon onkoloğu ile görüşmelidir.

DCIS tedavisinden sonra invaziv lokal nüks olan hastalar için metastaz taraması yapılır.

Endokrin Tedavisi İçin Endikasyonlar: Endokrin tedavi, daha önce endokrin tedavi almamış tekrarlayan DCIS'li kadınlara kemopreventif olarak sunulmalıdır.

Tamoksifen kullanan ve saf DCIS nüksetmesi yaşayan kadınlar için, tekrarlayan hastalık için lokorejyonel tedaviyi takiben devam eden Tamoksifenin yararı açık değildir. Bazı uzmanlar bu hastalarda Tamoksifeni bırakmayı tercih ederken, diğerleri farklı bir endokrin tedaviye (özellikle menopoz sonrası kadınlarda) geçmeyi veya Tamoksifen devam etmeyi tercih edebilir. Tercih edilen seçeneği bilelendirecek verilerin yokluğunda, endokrin tedavinin kemopreventif olarak rolü (Tamoksifen alırken DCIS nüksetmesi yaşayan kadınlar için) tartışılmalıdır (5).

Prognoz: Uygun tedavi ile DCIS'li hastalarda prognoz mükemmeldir. DCIS taramasındaki ilerlemeler (yüksek riskli özelliklerin kazanılmasından önce erken teşhise izin vermek ve tam eksizyonu kolaylaştırmak), marjinlerin daha titiz ve standartlaştırılmış patolojik incelemesi ve raporlanması ve adjuvan endokrin tedavi sonuçları iyileştirmiştir (58).

KAYNAKLAR

- Stuart J. Schnitt. Diagnosis of ductal carcinoma in situ in an era of de-escalation of therapy. *Modern Pathology*. 2021; 34:1–7. doi:10.1038/s41379-020-00665-x10
- Hanna WM, Parra-Herran C, Lu FI, et al. An update for the pathologist in the era of individualized risk assessment and tailored therapies. *Modern Pathology*. 2019; 32:896–915. doi:10.1038/s41379-019-0204-1
- National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). Available at: <http://consensus.nih.gov/2009/dcis.htm>.
- Virnig BA, Tuttle TM, Shamlivan T, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *Journal of The National Cancer Institute*. 2010; 102:170. doi:10.1093/jnci/djp482
- Katrina B. Mitchell, Henry Kuerer. Ductal Carcinoma In Situ: Treatment Update and Current Trends. *Current Oncology Reports*. 2015; 17:48. doi:10.1007/s11912-015-0473-x
- Fu F, Gilmore RC, Jacobs LK, et al. Ductal Carcinoma In Situ. *Surgical Clinics of North America*. 2018; 725-745. doi:10.1016/j.suc.2018.03.007
- Ward EM, De Santis CE, Lin CC, et al. Cancer Statistics: breast cancer in situ. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2015; 65:481-95. doi:10.3322/caac.21321
- Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2011; 61:212. doi:10.3322/caac.20121

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları III

- Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, et al. *Consensus Conference on the Treatment of In Situ Ductal Carcinoma of the Breast*, April 22-25, 1999. *Cancer* 2000; 88:946
- Claus EB, Petruzella S, Matloff E, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. *JAMA*. 2005; 293:964. doi:11.10.1001/jama.293.8.964
- Seijen M, Lips EH, Thompson MA, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *British Journal of Cancer*. 2019; 121:285–292. doi: 10.1038/s41416-019-0478-6
- Gorringe KL, Fox SB. Ductal carcinoma in situ biology, biomarkers, and diagnosis. *Frontiers in Oncology*. 2017; 7, 248. doi:10.3389/fonc.2017.00248
- Coleman WB. Breast Ductal Carcinoma in Situ Precursor to Invasive Breast Cancer. *The American Journal of Pathology*. 2019; 189. doi:10.1016/j.ajpath.2019.03.002
- Allred DC. Ductal Carcinoma In Situ: Terminology, Classification, and Natural History. *JNCI*. 2010; 134–138. doi:10.1093/jncimonographs/lgq035
- Richards T, Hunt A, Courtney S, et al. Nipple discharge: a sign of breast cancer? *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2007; 89:124. doi:10.1308/003588407X155491
- Günhan-Bilgen I, Oktay A. Paget's disease of the breast: clinical, mammographic, sonographic and pathologic findings in 52 cases. *European Journal of Radiology*. 2006; 60:256. doi:10.1016/j.ejrad.2006.06.010
- Badvé S, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology*, 2019; 563–569. doi:10.1016/j.pathol.2019.07.005
- Bockstal MV, Lambein K, Gele MV, et al. Differential regulation of extracellular matrix protein expression in carcinoma-associated fibroblasts by TGF-beta1 regulates cancer cell spreading but not adhesion. *Oncoscience* 2014; 1: 634–48. doi:10.18632/oncoscience.87
- Osuala KO, Sameni M, Shah S, et al. Il-6 signaling between ductal carcinoma in situ cells and carcinoma-associated fibroblasts mediates tumor cell growth and migration. *BMC Cancer*. 2015; 15: 584. doi:10.1186/s12885-015-1576-3
- Aalders KC, Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso F. Anti-angiogenic treatment in breast cancer: Facts, successes, failures and future perspectives. *Cancer Treatment Reviews*. 2017; 53: 98–110. doi:10.1016/j.ctrv.2016.12.009
- Toss MS, Miligy I, Al-Kawaz A, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes in ductal carcinoma in situ of the breast. *Modern Pathology*. 2018; 31: 1226–36. doi:10.1038/s41379-018-0040-8
- Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Radiology*. 1989; 170:411. doi:10.1148/radiology.170.2.2536185
- Gorringe KL, Fox SB. Ductal Carcinoma In Situ Biology, Biomarkers, and Diagnosis. *Frontiers in Oncology*. 2017; 7:248. doi:10.3389/fonc.2017.00248
- Ikeda DM, Andersson I. Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances. *Radiology*. 1989; 172:661. doi:10.1148/radiology.172.3.2549563
- Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, et al. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet*. 1990; 335:519. doi:10.1016/0140-6736(90)90747-s
- Mellado M, Osa AM, Murillo A, et al. Impact of digital mammography in the detection and management of micro calcifications. *Radiologia*. 2013; 55:142. doi:10.1016/j.rx.2011.06.011
- Mihai Lesaru, Carmen Lisencu. Imaging Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *Chirurgia*. 2021; 116: 44-49. doi:10.21614/chirurgia.116.5.suppl.S44
- Petrillo A, Fusco R, Petrillo M, et al. Added Value of Breast MRI for Preoperative Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ: Diagnostic Performance on 362 Patients. *Clinical Breast Cancer*. 2017; 17:e127. doi:10.1016/j.clbc.2016.12.007
- Punglia RS, Bifolck K, Golshan M, et al. Epidemiology, Biology, Treatment, and Prevention of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). *JNCI Cancer Spectrum*. 2018; 2:063. doi:10.1093/jncics/pky063
- Kuhl CK. Why do purely intra ductal cancer enhance on breast MR images? *Radiology*. 2009; 253(2):281-283. doi:10.1148/radiol.2532091401

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları III

- Marcotte-Bloch C, Balu-Maestro C, Chamorey E, et al. MRI for the size assessment of pure ductal carcinoma in situ (DCIS): a prospective study of 33 patients. *European Journal of Radiology*. 2011; 77(3):462-7. doi:10.1016/j.ejrad.2009.09.003
- Lisencu C, Lesaru M. Ductal carcinoma in situ. *Interventional Diagnosis. Chirurgia* 2021; 116: 50-58. doi:10.21614/chirurgia.116.5.suppl.S50.
- Wilkinson L, Thomas V, Sharma N. Microcalcification on mammography: approach to interpretation and biopsy. *The British Journal of Radiology*. 2017; 90(1069). doi:10.1259/bjr.20160594
- Breast Cancer [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021 [cited 22 June 2021]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- Nori J, Meattini I, Giannotti E, et al. Role of preoperative breast MRI in ductal carcinoma in situ for prediction of the presence and assessment of the extent of occult invasive component. *the Breast Journal*. 2014; 20:243. doi:10.1111/tbj.12250
- Allen A, Cauthen A, Dale P, et al. Evaluating the frequency of upgrade to malignancy following surgical excision of high-risk breast lesions and ductal carcinoma in situ identified by core needle biopsy. *The Breast Journal*. 2019; 25:103. doi:10.1111/tbj.13162
- Jeffries D, Dossett L, Jorns J. Localization for Breast Surgery: The Next Generation. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2017;141:1324-1329. doi:10.5858/arpa.2017-0214-RA
- Bick U, Trimboli R, Athanasiou A, M et al. Image-guided breast biopsy and localisation: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Into Imaging*. 2020;11:12. doi:10.1186/s13244-019-0803-x
- Helvie M, Ikeda D, Adler D. Localization and needle aspiration of breast lesions: complications in 370 cases. *AJR American Journal of Roentgenology*. 1991;157(4): 711-4. doi:10.2214/ajr.157.4.1892023
- Rose A, Collins J, Neerhut P, Bishop C, et al. Carbon localisation of impalpable breast lesions. *Breast*. 2003;12(4):264-9. doi:10.1016/s0960-9776(03)00105-x
- Leidenius M. Radio guided occult lesion localization (ROLL) in surgery of impalpable breast tumours. *Breast Cancer Online*. 2005; 8(6).
- Monti S, Galimberti V, Trifiro G, et al. Occult Breast Lesion Localization plus Sentinel Node Biopsy (SNOLL): Experience with 959 Patients at the European Institute of Oncology. *Annals of Surgical Oncology*. 2007;14(10):2928-2931. doi:10.1245/s10434-007-9452-2
- Chelariu-Raicu A, Harbeck N. Treatment Landscape of Ductal Carcinoma In Situ. *Chirurgia*. 2021; 116: 76-82. doi:10.21614/chirurgia.116.5.suppl.S76
- Rakovitch E, Pignol JP, Hanna W, et al. Significance of multifocality in ductal carcinoma in situ: outcomes of women treated with breast-conserving therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25:5591. doi:10.1200/JCO.2007.11.4686
- Boland GP, Chan KC, Knox WF, et al. Value of the Van Nuys Prognostic Index in prediction of recurrence of ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *The British Journal of Surgery*. 2003; 90:426. doi:10.1002/bjs.4051
- Gao X, Fisher SG, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003; 56:1038. doi:10.1016/s0360-3016(03)00203-7
- Tuttle TM, Jarosek S, Habermann EB, et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma in situ. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27:1362. doi:10.1200/JCO.2008.20.1681
- Choi B, Jegatheeswaran L, Nakhoul M, et al. Axillary staging in ductal carcinoma in situ with microinvasion: A meta-analysis. *Surgical Oncology*. 2021; 101557. doi:10.1016/j.suronc.2021.101557
- Silverstein MJ, Larsen L, Soni R, et al. Breast biopsy and oncoplastic surgery for the patient with ductal carcinoma in situ: Surgical, pathologic, and radiologic issues. In: *Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. Philadelphia*. 2002; 185.
- Buchholz TA, Haffty BG, Harris JR. Should all patients undergoing breast conserving therapy for DCIS receive radiation therapy? Yes. Radiation therapy, an important component of breast con-

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları III

- serving treatment for patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of Surgical Oncology*. 2007; 95:610. doi: 10.1002/jso.20711
- Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, et al. Patient prognostic score and associations with survival improvement offered by radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: A population-based longitudinal cohort study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34:1190. doi:10.1200/JCO.2015.65.1869
- Donker M, Litière S, Werutsky G, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: 15-year recurrent rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31:4054.
- Lagios MD. Practical pathology of duct carcinoma in situ: How to derive optimal data from the pathologic examination in: Ductal Carcinoma of the Breast, Silverstein MJ (Ed), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002. p.207.
- Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25:5287. doi:10.1200/JCO.2007.14.2364
- Hird RB, Chang A, Cimmino V, et al. Impact of estrogen receptor expression and other clinicopathologic features on tamoxifen use in ductal carcinoma in situ. *Cancer*. 2006; 106:2113. doi:10.1002/cncr.21873
- Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38:1346. doi:10.1200/JCO.19.02309.
- NCCN Guidelines Version 3.2013 Ductal Carcinoma in Situ. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Accessed on August 07, 2013).
- Subhedar P, Olcese C, Patil S, et al. Decreasing recurrence rates for ductal carcinoma in situ: analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery over 30 years. *Annals of Surgical Oncology*. 2015; 22:3273. doi:10.1245/s10434-015-4740-8