

# Duktal Karsinoma İn Situ

İlhan ÖZTOP

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İZMİR

## ÖZET

Duktal karsinoma in situ (DCIS), memenin non-invaziv bir tümörü olup, tarama mammografisinin yaygınlaşması sonucu insidansında son iki dekada belirgin ölçüde artış izlenmiştir. Doğal davranışı tümörün derecesine ve histolojik tipine göre değişmekte olup, tedavisiz bırakıldığında düşük dereceli olanların üçte biri 30 yıl kadar sonra invaziv kansere dönüşmekte, yüksek dereceli olanlarda ise bu süre 5 yıla kadar inmektedir. Tedavi edildiğinde ise olguların %1-32'sinde (mastektomi olanların %1-2'sinde, lumpektomi uygulananların ise %32'sinde) rekürrens meydana gelmektedir. Rekürrenslerin yarısı invaziv rekürrens olarak ortaya çıkmaktadır.

Lokal tedavide mastektomi uzun süredir temel tedavi yaklaşımı olmuş, ancak daha sonra lumpektomiye radyoterapinin eklenmesinin benzer sonuçları sağladığı gösterildikten sonra meme koruyucu cerrahi standard yaklaşım olmuştur. Ancak halen multisentrik ve/veya yaygın hastalığı olanlarda [Van Nuys Prognostik İndeks (VNPI) skoru 10-12 olanlar] total mastektomi önerilmektedir. Üç randomize çalışmada lumpektomiye radyoterapi eklenmesinin rekürrens riskini anlamlı düzeyde azalttığı, ancak sağkalıma katkısının olmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, iki randomize çalışmada lumpektomi+radyoterapiye tamoksifen eklenmesinin etkinliği araştırılmış ve (birinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte) rekürrens riskini azalttığı, ancak sağkalım avantajının olmadığı gösterilmiştir. Bugün için VNPI skoru 4-6 olanlarda lumpektomi+radyoterapi, skor 7-9 olanlarda lumpektomi+radyoterapi, skor 10-12 olanlarda ise mastektomi önerilmektedir. Hormon reseptörü (+), yüksek riskli, lumpektomi+radyoterapi uygulanan, genç hastalarda tamoksifen ilave edilmektedir.

Halen devam eden dört randomize çalışmanın ikisinde, düşük riskli olgularda lumpektomiye radyoterapi eklenip eklenmemesinin etkisi, diğer ikisinde de tamoksifene karşılık aromataz inhibitörlerinin etkinliği araştırılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Duktal karsinoma in situ, Tanı, Tedavi, Prognoz

## ABSTRACT

### Ductal Carcinoma In Situ

Ductal carcinoma in situ (DCIS) is a non-invasive disease of the breast, and its incidence has increased markedly in recent two decades due to widespread adoption of screening mammography. The natural history of DCIS varies according to the histological type and grade of the tumor, and when it is left untreated about one third of low grade lesions develop subsequent invasive breast carcinoma after 30 years, whereas it takes about 5 years in high grade lesions. In patients who treated the recurrence rate is reported 1-32% of DCIS cases, and about half of these recurrences are invasive.

In the past, mastectomy was the primary treatment modality for patients with DCIS, but breast-conserving surgery has become the standard approach in recent years because of the obtaining same results with the addition of radiotherapy. However total mastectomy remains the treatment of choice for multicentric and/or extensive disease [Van Nuys Prognostic Index (VNPI) score 10-12].

Three randomized trials have reported a statistically significant decrease in the risk of recurrence with radiation therapy in combination with lumpectomy compared with lumpectomy alone, but there was no survival advantage with the addition of radiotherapy. Similarly, two randomized trials have suggested an additional benefit, in terms of recurrence, with the addition of adjuvant tamoxifen therapy, although in one trial the benefit was not statistically significant. Current data suggest that lumpectomy±radiotherapy for patients with VNPI score 4-6, lumpectomy+ radiotherapy those with score 7-9, and total mastectomy for patients with score 10-12. Adjuvant tamoxifen is recommended to younger patients who had breast-conserving surgery for high risk DCIS with hormon receptor positive.

Of the ongoing and recently completed four randomized trials, two trials are investigating the outcomes of the patients with low risk who treated lumpectomy alone, and other two ones are evaluating the effectiveness of aromatase inhibitors as an alternative to tamoxifen.

**Key Words:** Ductal carcinoma in situ, Diagnosis, Treatment, Prognosis

## GİRİŞ

Duktal karsinoma in situ (DCIS) invazyon olmaksızın memenin duktuslarında sınırlı malign hücre proliferasyonu olarak tanımlanmaktadır (1). Doğal davranışı tümörün derecesine ve histolojik tipine göre değişmekte olup, tedavisiz bırakıldığında düşük dereceli olanların üçte biri 30 yıl kadar sonra invaziv kansere dönüşmekte, yüksek dereceli olanlarda ise bu süre 5 yıla kadar inmektedir (2, 3). Tedavi edildiğinde ise mastektomi olanların %1-2'sinde, lumpektomi+radyoterapi uygulananların %15'inde ve yalnız lumpektomi uygulananların ise %32'sinde rekürrens meydana gelmektedir. Rekürrenslerin ortaya çıkış süresi de tümörün derecesine göre değişmekte ve düşük dereceli tümörlerde ortalama 7 yıl, yüksek dereceli olanlarda ise 3 yıl sonra rekürrens meydana gelmektedir (4). Rekürrenslerin yarısı invaziv rekürrens olarak ortaya çıkmaktadır (5).

Hem tarama mamografisinin etkisiyle son yıllarda görülme sıklığında önemli ölçüde artış olması, hem de rekürrens durumunda invaziv rekürrens oranının yüksek olması nedeniyle, bu derlemede DCIS'nun patolojik özellikleri, biyolojik davranışı ve prognozu ile tedavi alanındaki gelişmelerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

## İNSİDANS

Mammografik tarama öncesi hastalar palpabl kitle, kanlı meme başı akıntısı ve Paget's hastalığı şeklinde semptomlarla başvururken, son iki dekad-

da mammografik taramanın yaygın olarak kullanıma girmesi ile asemptomatik olarak tanı konulan hasta oranında belirgin artış olmuştur. Duktal karsinoma in situ insidansı 1980'lerde %2'lerde iken, bugün için tüm meme tümörlerinin %15'ini, mammografik olarak saptanan tüm meme tümörlerinin ise %20-30'unu oluşturmaktadır (6,7).

## TANI

Tanıda mammografik değerlendirme temel yaklaşımdır. Mammografide çoğunlukla mikrokal-sifikasyonlar izlenmekte ve kesin tanı biyopsinin histopatolojik değerlendirmesi sonucunda konulmaktadır. Tanıda tarama film mammografisi halen en temel görüntüleme yöntemi olmakla birlikte dijital mammografi görüntü kalitesi, sensitivite ve mikrokalsifikasyonları daha iyi karakterize etme avantajları nedeniyle gelecek vaat etmektedir (8). Benzer şekilde manyetik rezonans görüntüleme yöntemi de rezidüel hastalık, okkült invazyon ve multisentrisitenin ortaya konmasındaki üstünlükleri nedeniyle tanıya yardımcı olmaktadır (9). Biyopsi olarak önceleri eksizyonel biyopsi daha sık olarak kullanılırken, son yıllarda yerini non-invaziv bir yöntem olan sterotaktik core biyopsiye bırakmaya başlamıştır. Başlangıçta DCIS tanısı konulan olguların %16'sında invaziv meme kanserini kaçırmasına karşın, operatif işlemleri azaltması ve daha salim cerrahi sınır elde edilmesi avantajları nedeniyle sterotaktik core biyopsi günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (10, 11).

**Tablo 1.** University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index (USC/VNPI)

| Parametre          | Skor |         |      |
|--------------------|------|---------|------|
|                    | 1    | 2       | 3    |
| Boyut (mm)         | <15  | 15.1-40 | >40  |
| Cerrahi sınır (mm) | ≥10  | 2-9     | <1   |
| Patoloji           | YG Ø | YG Ø    | YG + |
|                    | N Ø  | N +     | N +  |
| Yaş                | >60  | 40-60   | <40  |

YG: Yüksek grade; N: Nekroz

## PATOLOJİ

Histopatolojik değerlendirmede DCIS yapısal özelliklere göre beş ana alt grupta değerlendirilmektedir: komedo, kribriform, papiller, solid ve mikropapiller tip. Genellikle bu alt tiplerin hepsinin tek tek ifade edilmesi yerine komedo ve non-komedo tip olarak adlandırılmaktadır. Komedo tip yüksek proliferasyon ve artmış nekroz ile birliktelik göstermektedir. Yine de bu alt gruplar hastalığın prognozu hakkında yeterli fikir vermemektedir. Bu nedenle daha çok nükleer derece (düşük, orta ve yüksek) ve nekroz varlığı prognostik faktör olarak kullanılmaktadır (12).

## MİKROİNVAZYON

Mikroinvazyon ile birlikte duktal karsinoma in situ (DCISM), tüm meme kanserli olgular içinde %0.68-2.4 arasında görülmektedir. DCIS'lu olgularda ise insidans %14 dolayındadır (13, 14). DCISM için potansiyel risk faktörleri büyük tümör boyutu, komedo tip histoloji ve nekroz varlığıdır. Bu nedenle büyük boyuttaki DCIS patoloji materyalleri DCISM yönünden dikkatle incelenmelidir. DCIS'da aksilla tutulma oranı %1'in altındayken, DCISM'da bu oran %5.1 olarak bildirilmektedir (7).

## PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Nükleer derece ve nekroz varlığı en önemli prognostik faktörlerdir. Bunların dışında tümör boyutu, cerrahi sınır durumu, radyoterapi uygulanıp uygulanmaması, multifokalite ve yaş diğer önemli prognostik faktörlerdir (7). Cerrahi sınır durumu özellikle önem taşıyan bir faktör olup, genel olarak 10 mm'nin üzeri güvenli sınır olarak kabul edilmektedir (15). Hastalığın doğal seyrinin heterojen olması ve prognozu etkileyen pek çok faktörün olması nedeniyle prognoz tayininde kullanılmak üzere çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında en fazla kullanım alanı bulan Silverstein MJ ve ark. tarafından geliştirilen Van Nuys Prognostic İndekstir (16). Tümör boyutu, cerrahi sınır ile derece ve nekrozdan oluşan patolojik faktörlere dayanan bu skorlama sistemine daha sonra yaş eklenerek University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index (USC/VNPI) şeklinde son şeklini almıştır (Tablo 1) (17). USC/VNPI'e göre lokal rekürrens bakımından üç ayrı grup tanımlanmaktadır. USC/VNPI skoru 4-6 olanlar düşük, 7-9 olanlar orta ve 10-12 olanlar da yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Bu gruplarda 10 yıllık rekürrensiz sağkalım sırasıyla %97, %73 ve %34 olarak rapor edilmektedir (17).

lanmaması, multifokalite ve yaş diğer önemli prognostik faktörlerdir (7). Cerrahi sınır durumu özellikle önem taşıyan bir faktör olup, genel olarak 10 mm'nin üzeri güvenli sınır olarak kabul edilmektedir (15). Hastalığın doğal seyrinin heterojen olması ve prognozu etkileyen pek çok faktörün olması nedeniyle prognoz tayininde kullanılmak üzere çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında en fazla kullanım alanı bulan Silverstein MJ ve ark. tarafından geliştirilen Van Nuys Prognostic İndekstir (16). Tümör boyutu, cerrahi sınır ile derece ve nekrozdan oluşan patolojik faktörlere dayanan bu skorlama sistemine daha sonra yaş eklenerek University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index (USC/VNPI) şeklinde son şeklini almıştır (Tablo 1) (17). USC/VNPI'e göre lokal rekürrens bakımından üç ayrı grup tanımlanmaktadır. USC/VNPI skoru 4-6 olanlar düşük, 7-9 olanlar orta ve 10-12 olanlar da yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Bu gruplarda 10 yıllık rekürrensiz sağkalım sırasıyla %97, %73 ve %34 olarak rapor edilmektedir (17).

## MOLEKÜLER MARKİRELAR

Duktal karsinoma in situ pek çok moleküler markerin ekspresyonu ve prognostik önemi bakımından invaziv meme kanserine benzerlik göstermektedir. Bunlardan biri östrojen reseptör (ER) ekspresyonu olup, ekspresyon oranı DCIS'da ve meme kanserinde benzerlik göstermektedir (%50-60) (7). Ancak, ER ekspresyon oranı DCIS'nun agresif davranış şekline göre değişkenlik göstermektedir.

Zafrani ve ark. ER ekspresyonunu iyi diferansiye DCIS %83 olarak bulurken, kötü diferansiye DCIS'da %74 olarak rapor etmişlerdir. Benzer şekilde ER ekspresyonunun nekrozsuz DCIS'da, nekrozlulara göre daha yüksek olduğunu (%91 vs 37) bildirmişlerdir (18). DCIS'da progesteron reseptör ekspresyonunun da ER ile benzerlik gösterdiği bildirilmektedir (7).

İkinci moleküler marker, epidermal büyüme faktör reseptör ailesinin bir üyesi olan HER-2'dir. İnvaziv meme kanserinde %30 dolayında eksprese edilen HER-2, DCIS'da daha yüksek oranda (%40'ın üzerinde) eksprese edilmektedir. Ayrıca komedo tip/yüksek dereceli DCIS'da ekspresyonun non-komedo tip/düşük dereceli olanlara daha yüksek olduğu bildirilmektedir (19, 20). HER-2 eksprese eden invaziv meme kanserinde prognoz daha kötü olmasına karşın, non-invaziv bir durum olan DCIS'da daha yüksek ekspresyon oranlarının olması paradoks bir durumdur. Bunun açıklaması olarak invaziv meme kanseri aşamasına gelindiğinde HER-2 ekspresyonunun down regülasyona uğradığı, ya da düşük oranda HER-2 eksprese eden DCIS'dan gelişen invaziv meme kanserinin daha yüksek proliferasyon hızına sahip olduğu ve DCIS aşamasında daha az kaldıkları için oranların daha düşük çıktığı iddia edilmektedir (21).

Bunların dışında epidermal büyüme faktörü (EGFR) reseptörü, p53, p-kaderin, matriks metallo-proteinazlar, vasküler endotelial büyüme faktörü ve siklin D1 ile ilgili çalışmalar yapılmakta olup, genel olarak ekspresyon paternlerinin invaziv meme kanseri ile benzer olduğu bildirilmektedir (7, 22).

## GENETİK MARKERLAR

Duktal karsinoma in situ ile invaziv meme kanserinin genetik markerlar bakımından birbirine benzediği ifade edilmektedir. 1q+, 6q+, 8q+, Xq+, 17q+ kazanımları ve 8p-, 16q-, 17p-, 22p- delesyonları hem invaziv meme kanserinde hem de onun prekürsörü olan DCIS'da benzer özellikte ve derecede izlenmektedir (23, 24). Ancak, düşük ve yüksek dereceli DCIS'nun kromozomal değişiklik paternleri bakımından farklılık gösterdiği belirtilmektedir. Hwang et al, düşük-orta dereceli

DCIS'da 1q+ ve 16q-; yüksek dereceli DCIS'da ise 17q+ ve 8p-'nun daha fazla izlendiğini bildirmişlerdir (24).

## TEDAVİ

Duktal karsinoma in situ'da halen optimal tedavi tartışmalıdır. Cerrahi tedavi temel yaklaşım olmasına karşın, total mastektomi ve lumpektomi endikasyonları ile ilgili tartışmalar söz konusudur. Ancak en fazla tartışma, lokal eksizyon sonrası adjuvan radyoterapinin gerekliliği ve endokrin tedavi alanlarında yaşanmaktadır.

## Mastektomi

Halen DCIS'da total mastektomi ile meme koruyucu cerrahi (MKC) yi karşılaştıran randomize çalışma bulunmamaktadır. Sadece, 4cm'nin altında tümörü olan invaziv meme kanserli hastalarda MKC±RT ile total mastektomi karşılaştıran National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-06 çalışmasından kısmen bilgi edinilmektedir. Bu çalışmaya alınan hastaların 78'i DCIS'lu olup bunların 51'ine MKC (29'u adjuvan RT almış), 27'sine de total mastektomi uygulanmıştır. Median 39 aylık takip sonunda mastektomi grubunda hiç lokal rekürrens izlenmezken, MKC+RT grubunda %10.3 ve MKC grubunda da %22.7 oranında lokal rekürrens meydana gelmiştir (25).

Total mastektomi ile MKC+RT'yi karşılaştıran retrospektif çalışmalarda total mastektominin hastaliksız sağkalım bakımından üstün olduğu bildirilmektedir (26-28). Bunlardan ilki bir meta-analiz olup, total mastektomi, MKC+RT ve MKC sonrası lokal rekürrens oranları sırasıyla %1.4, %8.9 ve %22.5 olarak bildirilmiştir (26). Tunonde-Lara ve ark. tarafından yapılan çalışmada da lokal rekürrens oranları total mastektomi, MKC+RT ve MKC için sırasıyla %2.6, %7.5 ve %14.5 olarak rapor edilmiştir (27). Üçüncü retrospektif değerlendirme Silverstein ve ark.'a ait olup, hastaliksız sağkalım oranları total mastektomi yapılanlarda MKC+RT'ye göre anlamlı oranda daha iyi bulunmuştur (%98 vs 81, p=0.0004) (28).

Total mastektomi MKC+RT'ye nazaran daha iyi lokal kontrol sağlamasına karşın, ne genel sağkalım

ne de meme kanseri spesifik sağkalım bakımından üstün olduğunu gösteren bir kanıt bulunmamaktadır (29). Bu nedenle kullanımı giderek sınırlanmaktadır. Bugün için total mastektomi multisentrik hastalıkta, büyük tümörlerde (>4cm), santral yerleşimli tümörlerde, MKC sonrası yetersiz cerrahi sınır kalanlarda, mastektomi tercih eden hastalarda ve RT uygulanmasının kontrendike olduğu hastalarda önerilmektedir (7,29). Total mastektomi takiben erken meme rekonstrüksiyonu yapılması ve bunu kolaylaştırmak bakımından da mastektominin cilt koruyucu mastektomi şeklinde yapılması önerilmektedir (29).

### **Lumpektomi**

İyi prognostik özelliklere sahip hastalarda adjuvan RT uygulanmaksızın yalnız lumpektomi yapılması cazip bir yaklaşım olarak görünmektedir. Ancak bunu destekleyen, prospektif çalışmalara dayalı bir kanıt henüz bulunmamaktadır. Schwartz ve ark. İyi prognostik özelliklere (tm boyutu<2-3 cm, invazyon yok, cerrahi sınır>10 mm, lokalize hastalık, düşük nükleer derece) sahip 224 hastaya yalnız lumpektomi uygulamışlardır. Elliiki aylık median takip sonunda rekürrens oranını %19.7 olarak bildirmişlerdir (30).

Silverstein ve ark. tarafından önerilen USC/VNPI'e göre düşük risk grubunda yer alan olgularda (USC/VNPI skoru 4-6 olanlar) 10 yıllık rekürrensiz sağkalım %97 olarak bildirilmektedir. Bu grup hastalarda radyoterapi uygulamasının rekürrensiz sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamadığı belirtilmektedir (17). Ancak bu sonuçlara retrospektif değerlendirmelere dayanmaktadır. Halen devam etmekte olan Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 9804) çalışması ile yakın zamanda kapanmış olan European Cooperative Oncology Group (ECOG E-5194) çalışmasının sonuçları bu grup hastalarda adjuvan RT'nin göz ardı edilip edilemeyeceğini daha net olarak ortaya koyacaktır.

### **Aksiller Diseksiyon**

Duktal karsinoma in situ'lu olgularda aksiller lenf nodu metastazı insidansı yaklaşık %1.4 olup, bunun da klinik önemi tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle DCIS'lu olguların cerrahi tedavisi

sırasında rutin aksiller diseksiyon önerilmemektedir. Ancak mikroinvazyon ile birlikte DCIS olan olgularda aksilla tutulma oranı %5.1'e çıktığından, nekrozlu, komedo tip histolojiye sahip, büyük tümörü olan olgularla klinik olarak palpabl nodu olan olgularda mikroinvazyon insidansı arttığından aksiller diseksiyon yapılması önerilmektedir (7). Zaten bu grup olgular USC/VNPI'e göre yüksek risk grubunda yer aldığından çoğunlukla mastektomi ile tedavi edilmektedir. Dolayısıyla mastektomi sırasında aynı seansta aksiller diseksiyonun da yapılması önerilmektedir. Bunu dışında kalan olgularda, yani lumpektomi planlanan olgularda aynı seansta aksiller diseksiyon önerilmemekte, primer tümör materyalinin patolojik incelemesinde invaziv komponent saptananlarda ikinci işlem olarak önerilmektedir. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) bugün için klinik araştırmalar dışında önerilmemektedir (7, 29). Ancak, aksiller diseksiyona göre daha az invaziv olması, düşük morbidite ve komplikasyon oranları ile maliyet/yarar oranındaki avantajları dikkate alındığında gerek mastektomi sırasında eş zamanlı işlem olarak, gerekse lumpektomi sonrası invaziv komponent saptananlarda ikinci işlem olarak SLNB'nin daha yaygın kullanım alanı bulması beklenmektedir (31).

### **Lumpektomi+Radyoterapi**

Randomize olmayan çalışmalarda lumpektomiye radyoterapi eklenmesinin rekürrens oranını anlamlı oranda azalttığı bildirilmektedir. Bu çalışmalarda pozitif cerrahi sınır, yüksek nükleer derece, genç yaş (<40 yaş) ve semptom varlığı lokal rekürrens bakımından risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (26-28, 32). Genel olarak rekürrens oranı yalnız lumpektomi uygulananlarda %22.5 iken, lumpektomiye RT eklenenlerde %8.9 olarak bildirilmektedir (26).

Lumpektomiye radyoterapi eklenmesinin etkisi üç prospektif, randomize çalışmada araştırılmıştır: NSABP B-17 çalışması (33), EORTC 10853 (34), ve İngiltere, Avustralya ve Yeni Zelanda (UK/ANZ) çalışması (35) (Tablo 2). NSABP B-17 çalışmasında lokalize DCIS tanılı 818 hasta lumpektomi vs lumpektomi+RT olmak üzere randomize edilmiştir. Median 10.8 yıllık takip sonunda adjuvan RT uygulamasıyla hem invaziv (%16.8 vs 7.7, p=0.001), hem de non-invaziv (%14.6 vs

**Tablo 2.** Lumpektomiye radyoterapi eklenmesinin etkisini araştıran randomize çalışmalar

| alışma              | n    | median izlem<br>süresi (yıl) | İps. lokal rekürrens |              |                   |        | Genel sağkalım |              |     |
|----------------------|------|------------------------------|----------------------|--------------|-------------------|--------|----------------|--------------|-----|
|                      |      |                              | RT'siz<br>(%)        | RT'li<br>(%) | Risk azal.<br>(%) | p      | RT'siz<br>(%)  | RT'li<br>(%) | p   |
| NSABP<br>B-17        | 813  | 10.8                         | 31.7                 | 15.7         | 50                | <0.001 | 86             | 87           | .80 |
| EORTC<br>10853       | 1002 | 4.25                         | 16                   | 9            | 44                | .005   | 99             | 99           | .94 |
| UK/ANZ<br>DCIS Trial | 1030 | 4.4                          | 14                   | 6            | 57                | <0.001 | --             | --           | --  |

%8.0,  $p=0.001$ ) ipsilateral meme tümörü rekürrensinde anlamlı azalmanın olduğunu saptamışlardır. Ancak sağkalım farkı bulunmamıştır. Tüm hastalar adjuvan RT'den yararlanmasına karşın, en yüksek yararlanma oranı komedonekrozlu hastalarda izlenmiştir. Bu alışma tümör boyutu ve cerrahi sınır tanımlamadaki eksiklikleri, spesimen radyografisinin olmaması nedeniyle eleştirmiştir (Tablo 2) (33).

İkinci alışma EORTC 10853 alışması olup, DCIS tanılı 1002 hasta lumpektomi vs lumpektomi+RT olmak üzere randomize edilmiştir. Median 4.25 yıllık takip sonunda adjuvan RT uygulamasıyla hem invaziv (%8.0 vs 4.0,  $p=0.04$ ), hem de non-invaziv (%8.0 vs %5.0,  $p=0.06$ ) ipsilateral meme tümörü rekürrensinde azalmanın olduğunu saptamışlardır. İnvaziv rekürrensteki azalma istatistiksel anlamlılığa ulaşırken, non-invaziv rekürrensteki sınırdan anlamlılık taşımaktadır. Bu çalışmada da sağkalım farkı bulunmamıştır (Tablo 2) (34).

Üçüncü alışma olan UK/ANZ alışmasında DCIS tanılı 1030 hasta lumpektomi vs lumpektomi+RT olmak üzere randomize edilmiş, ayrıca her iki kolda daha sonra Tamoksifen alıp almamak üzere tekrar randomize edilmiştir. Median 4.4 yıllık takip sonunda adjuvan RT uygulamasıyla hem invaziv (%55 oranında azalma,  $p=0.01$ ), hem de non-

invaziv (%64 oranında azalma,  $p=0.004$ ) ipsilateral meme tümörü rekürrensinde anlamlı azalmanın olduğunu saptamışlardır (Tablo 2) (35).

### Lumpektomi+Radyoterapi+Tamoksifen

Nod-negatif invaziv meme kanserinde adjuvan tamoksifen kullanımı ile hem ipsilateral rekürrenste (%2.7'den 0.53'e,  $p<0.001$ ), hem de kontrateral meme kanseri gelişiminde (%2.2'den 1.0'a,  $p=0.009$ ) anlamlı azalma sağlanması DCIS'nun sistematik tedavisinde de tamoksifen kullanımını gündeme getirmiştir (36). DCIS'da tamoksifenin etkinliğini araştıran iki randomize çalışma bulunmaktadır. İlk alışma NSABP B-24 alışması olup, bu çalışmada lumpektomi+RT uygulanan DCIS'lu 1804 hasta 5 yıl süreyle adjuvan tamoksifen ya da izlem koluna randomize edilmiştir. Median 6.9 yıllık izlem sonunda adjuvan tamoksifen kullanımı ile ipsilateral rekürrenste (%11.1'den 7.7'ye,  $p=0.02$ ), kontrateral meme kanseri gelişiminde (%4.9'dan 2.3'e,  $p=0.01$ ) ve tüm meme tümörleri gelişiminde (%16.9'dan 10.0'a,  $p=0.0003$ ) anlamlı oranda azalma elde edilmiştir. Ancak 7-yıllık sağkalım bakımından bir fark saptanmamıştır (%95 vs 95,  $p=0.78$ ). Tamoksifenin ipsilateral rekürrensi azaltıcı etkisi en belirgin olarak cerrahi sınır pozitif

**Tablo 3.** Lumpektomiye+radyoterapiye tamoksifen eklenmesinin etkisini araştıran randomize çalışmalar

| alışma    | n    | median izlem süresi (yıl) | İps. lokal rekürrens |            |     | Kontrateral meme ca |            |     | Tüm meme ca |            |       |
|------------|------|---------------------------|----------------------|------------|-----|---------------------|------------|-----|-------------|------------|-------|
|            |      |                           | TMX'siz (%)          | TMX'li (%) | p   | TMX'siz (%)         | TMX'li (%) | p   | TMX'siz (%) | TMX'li (%) | p     |
| NSABP B-24 | 1804 | 6.9                       | 11.1                 | 7.7        | .02 | 4.9                 | 2.3        | .01 | 16.9        | 10.0       | .0003 |
| UK/ANZ     | 1576 | 4.5                       | 15                   | 13         | .42 | 3                   | 1          | .07 | 18          | 14         | .13   |

ve komedonekrozlu hastalarda izlenmiştir (37). Bu çalışmanın 2002 yılında yayınlanan ek raporunda tamoksifenin koruyucu etkisinin sadece östrojen reseptörü pozitif hastalarla sınırlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu raporda tamoksifenin toksisitesine de dikkat çekilmiş ve tamoksifen kullanan kolda 9 hastada derin ven trombozu gelişirken, izlem kolunda iki hastada geliştiği; yine pulmoner emboli oranının da tamoksifen kullanan kolda daha yüksek (2/1 hasta) olduğu rapor edilmiştir (Tablo 3) (38).

İkinci alışma UK/ANZ alışması olup, bu çalışmada DCIS tanılı 1030 hasta lumpektomi vs lumpektomi+RT olmak üzere randomize edilmiş, ayrıca her iki kolda daha sonra Tamoksifen alıp almamak üzere tekrar randomize edilmiştir. Median 4.4 yıllık takip sonunda adjuvan tamoksifen uygulamasıyla ipsilateral rekürrenste (%15'den 13'e, p=0.42), kontrateral meme kanseri gelişmesinde (%3'den 1'e, p=0.07) ve tüm meme tümörleri gelişiminde (%18'den 14'e, p=0.13) anlamlı oranda azalma elde edilmiştir. Ancak 4.5-yıllık sağkalım bakımından bir fark saptanmamıştır. Tamoksifenin lokal rekürrensi azaltıcı etkisinin radyoterapi uygulanması ile kaybolduğu belirtilmiştir (Tablo 3) (35).

DCIS'lu premenapozal kadınlarda lumpektomi sonrası lokal rekürrens riskinin postmenapozal olanlara göre daha yüksek ve tamoksifenin koruyucu etkisinin daha belirgin olduğu belirtilmekte ve NSABP B-24 çalışmasında hastaların %33.5'i premenapozal iken, UK/ANZ çalışmasında sadece %9.5 oranında hastanın premenapozal olmasının bu farka neden olduğu belirtilmektedir (29).

Sonuç olarak adjuvan tamoksifen kullanımı lokal

rekürrensi azaltmakta, ancak sağkalıma katkısı bulunmamaktadır. Koruyucu etkisi sadece östrojen reseptörü pozitif hastalarla sınırlı olup, anlamlı oranda toksisiteye neden olduğu unutulmamalıdır. DCIS'lu premenapozal kadınlarda lumpektomi sonrası rekürrens riskinin daha yüksek olması (26) ve yine premenapozal kadınlarda tamoksifen kullanımını sonrası endometrium kanseri gelişme riskinin daha düşük olması (37) nedeniyle genç, premenapozal, kardiyovasküler hastalığı olmayan, östrojen reseptörü pozitif, yüksek riskli DCIS'lu hastalara adjuvan tamoksifen önerilmektedir (29).

#### Aromataz inhibitörleri

Reseptör pozitif, erken evre meme kanserli hastalarda adjuvan aromataz inhibitörü kullanımının tamoksifene göre hastalısız sağkalım, kontrateral meme kanseri gelişimi ve yan etki profili bakımından üstün olduğunun gösterilmesi (ATAC ve BIG-98 alışmaları), bu ajanların DCIS'da kullanımına ilişkin haklı gerekçeleri oluşturmaktadır. Ayrıca DCIS'lu dokuda hem tümör dokusu hem de stromal dokuda aromataz ekspresyonunun invaziv meme kanserine göre daha yüksek olduğunun gösterilmiş olması da bunu desteklemektedir (39). Halen DCIS'da aromataz inhibitörlerinin etkinliği iki randomize çalışmada (NSABP B-35 ve IBIS-II alışmaları) araştırılmaktadır (40, 41).

#### COX-2 inhibitörleri

Son yıllarda gerçekleştirilen deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar siklooksijenaz (COX) enzim sisteminin, özellikle COX-2 yolunun, meme kanseri gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmüştür.

DCIS'da dahil olmak üzere çoğu meme tümöründe COX-2 ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (42). Bu da COX-2 inhibitörlerinin DCIS tedavisinde ve meme kanseri gelişiminin önlenmesinde potansiyel rollerinin olabileceğini düşündürmektedir. COX-2'nin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılığıyla anjiyogenezi uyardığı, proliferasyon ve invazyon yeteneğini arttırdığı, tümör ile ilişkili inflamasyona neden olduğu, Prostaglandin E2 aracılığıyla aromataz enzim aktivitesini uyardığı ve apoptozu önlediği bilinmektedir (43). Ayrıca yüksek riskli DCIS'lu olgularda, düşük riskli olanlara göre östrojen reseptör ekspresyonunun daha düşük (18), COX-2 ekspresyonunun ise daha yüksek olması nedeniyle (44), reseptör negatif hastalarda COX-2 inhibitörlerinin kullanımı uygun bir yaklaşım olabilir. Bununla ilgili klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

### COX-2 ve Aromataz

Aromataz gen ekspresyonu ile COX geni arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. COX-2, Prostaglandin E2 aracılığıyla aromataz enzim aktivitesini uyarmaktadır. Hücre serilerinde COX inhibitörlerinin doza bağımlı olarak aromataz aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca COX-2 ekspresyon eden tümörler daha büyük, yüksek grade'li ve HER-2 pozitif tümörlerdir (45). Dolayısıyla COX-2 inhibitörü ve aromataz inhibitörü kombinasyonu ileri araştırmaları yapılması gereken bir yaklaşım olarak dikkati çekmektedir (46).

### Trastuzumab

Epidermal büyüme faktör reseptör ailesinin bir üyesi olan HER-2 invaziv meme kanserinde %30 dolayında ekspresyon edilirken, DCIS'da daha yüksek oranda (%40'ın üzerinde) ekspresyon edilmektedir. Ayrıca komedo tip/yüksek dereceli DCIS'da ekspresyonun non-komedo tip/düşük dereceli olanlara daha yüksek olduğu bildirilmektedir (19, 20). HER-2'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan trastuzumab'ın metastatik meme kanserindeki etkinliğinin (47) yanı sıra yakın zamanda adjuvan kullanımı ile de anlamlı sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (48). HER-2 ekspresyonunun DCIS'da yüksek olması nedeniyle bu alandaki kullanımı da araştırmaya açıktır.

Sonuç olarak,

Bugün için DCIS'da Lokal Tedavi olarak; düşük riskli hastalarda (USC/VNPI skoru 4-6) MKC, orta riskli hastalarda (USC/VNPI skoru 7-9) MKC+RT ve yüksek riskli hastalarda (USC/VNPI skoru 10-12) Mastektomi önerilmektedir. RTOG 9804 ve ECOG 5194 çalışmalarının sonuçları iyi prognostik grupta yalnız lumpektominin yeterli olup olmayacağını daha net ortaya koyacaktır.

Sistemik Tedavi olarak; Tamoksifen sağkalım avantajı sağlamasa da rekürrens riskini azaltmaktadır. Reseptör pozitif, yüksek riskli, genç hastalara toksisitesi de dikkate alınarak ve yarar/zarar oranı hastalarla tartışılarak önerilmektedir. Aromataz inhibitörlerinin yeri NSABP- B-35 ve IBIS-II çalışmaları ile belirlenecektir. COX-2 inhibitörü ile aromataz inhibitörü kombinasyonu ve reseptör negatif hastalarda COX-2 inhibitörlerinin yeri ile HER-2 (+) hastalarda Trastuzumab'ın etkinliği araştırılmayı bekleyen konuları oluşturmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Olivetto I, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: the management of ductal carcinoma in situ. CMAJ 165: 912-913, 2001.
2. Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, et al. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy. Cancer 103: 1778-1784, 2005.
3. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. Cancer 103: 2481-2484, 2005.
4. Katz SJ, Lantz PM, Janz NK, et al. Patterns and correlates of local therapy for women with ductal carcinoma in-situ. J Clin Oncol 23: 3001-3007, 2005.
5. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Ductal carcinoma in-situ (DCIS) of the breast: evolving perspectives. Cancer Treat Rev 26: 103-125, 2000.
6. Ceilley E, Jagsi R, Goldberg S, et al. The management of ductal carcinoma in situ in North America and Europe. Cancer 101: 1958-1967, 2004.
7. Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. J Natl Cancer Inst 96: 906-920, 2004.



8. Fischer U, Baum F, Obenauer S, et al. Comparative study in patients with microcalcifications: full-field digital mammography vs screen film mammography. *Eur Radiol* 12: 2679-2683, 2002.
9. Hwang ES, Kinkel E, Esserman LJ, et al. Magnetic resonance imaging in patients with diagnosed with ductal carcinoma in-situ: value in the diagnosis residual disease, occult invasion, and multicentricity. *Ann Surg Oncol* 10: 381-388, 2003.
10. Verkooijen HM. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for non-palpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer* 99: 853-859, 2002.
11. Hoorntje LE, Schipper ME, Peeters PH, et al. The finding of invasive cancer after a preoperative diagnosis of ductal carcinoma in-situ: causes of ductal carcinoma in-situ underestimates with stereotactic 14-gauge needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 10: 748-753, 2003.
12. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer* 80: 1798-1802, 1997.
13. Padmore RF, Fowble F, Hoffman J, et al. Microinvasive breast carcinoma. Clinicopathologic analysis of a single institution experience. *Cancer* 88: 1403-1409, 2000.
14. Silver SA, Tavassoli FA. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 82: 2382-2390, 1998.
15. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma of the breast. *N Engl J Med* 340: 1455-1461, 1999.
16. Silverstein MJ, Poller D, Craig P, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 77: 2267-2274, 1996.
17. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys Prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 186: 337-343, 2003.
18. Zafrani B, Leroyer A, Fourqurt A, et al. Mammographically-detected ductal in situ carcinoma of the breast analysed with a new classification. A study of 127 cases: correlation with estrogen and progesterone receptors, p53, and c-erb B-2 proteins and proliferative activity. *Semin Diagn Pathol* 11: 208-214, 1994.
19. Milis RR, Bobrow LG, Barnes DM. Immunohistochemical evaluation of biological markers in mammary carcinoma in situ: correlation with morphological features and recently proposed schemes for histological classification. *The Breast* 5: 113-122, 1996.
20. van de Vijver MJ, Peterse JL, Mooi WJ, et al. Neu-protein overexpression in breast cancer. Association with comedo-type ductal carcinoma in situ and limited prognostic value in stage II breast cancer. *N Engl J Med* 319: 1239-1245, 1988.
21. Barnes DM, Bartkova J, Camplejohn RS, et al. Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein: why does this occur more frequently in ductal carcinoma in situ than in invasive mammary carcinoma and is this of prognostic significance? *Eur J Cancer* 28: 644-648, 1992.
22. Warnberg F, Nordgren H, Bergkvist L, Holmberg L. Tumor markers in breast carcinoma correlate with grade rather than with invasiveness. *Br J Cancer* 85: 869-874, 2001.
23. Kuukasjarvi T, Tanner M, Pennanen S, et al. Genetic changes in intraductal breast cancer detected by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 150: 1465-1471, 1997.
24. Hwang ES, DeVries S, Chew KL, et al. Patterns of chromosomal alterations in breast ductal carcinoma in situ. *Clin cancer Res* 10: 5160-5167, 2004.
25. Fisher ER, Sass R, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 06.) Relation of local recurrence to multicentricity. *Cancer* 57: 1717-1724, 1986.
26. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 85: 616-628, 1999.
27. Tunon-de-Lara C, de-Mascarel I, Mac-Grogan G, et al. Analysis of 676 cases of ductal carcinoma in situ of the breast from 1971 to 1995: diagnosis and treatment-the experience of one institute. *Am J Clin Oncol* 24: 531-536, 2001.
28. Silverstein MJ, Barth A, Poller DN, et al. Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 31: 1425-1427, 1995.
29. Mokbel K. Contemporary treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Med Sci Monit* 11: 86-93, 2005.
30. Schwartz GF, Terribile D. The treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Obstet Gynecol Clin North Am* 29: 189-200, 2002.
31. Zavagno G, Carcoforo P, Marconato R, et al. Role of axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *BMC Cancer* 5: 28-34, 2005.

32. Kestin LL, Goldstein NS, Martinez AA, et al. Mammographically detected ductal carcinoma in situ treated with conservative surgery with or without radiation therapy: patterns of failure and 10 year results. *Ann Surg* 231: 235-245, 2000.
33. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, 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* 16: 441-452, 1998.
34. Julien JP, Bijker N, Fentiman S, et al. Radiotherapy in breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. *Lancet* 355: 528-533, 2000.
35. No author listed. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomised phase III trial. *Lancet* 362: 95-102, 2003.
36. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor positive tumors. *N Engl J Med* 320: 479-484, 1989.
37. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in the treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 353: 1993-2000, 1999.
38. Allred DC, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from NSABP Protocol B-24 (abstract 30). *Breast Cancer Res Treat* 2002, 76: S36.
39. Zhang Z, Yamashita H, Toyama T, et al. Semi-quantitative immunohistochemical analysis of aromatase expression in ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 74: 47-53, 2002.
40. [http://www.nsabp.pitt.edu/B35\\_Information.htm](http://www.nsabp.pitt.edu/B35_Information.htm)
41. <http://www.IBIS-trials.org>
42. Singh-Ranger G, Mokbel K. The role of cyclooxygenase-2 (COX-2) in breast cancer, and implications of COX-2 inhibition. *Eur J Surg Oncol* 28: 729-737, 2002.
43. Tari AM, Simeone AM, Li YJ, et al. Cyclooxygenase-2 protein reduces tamoxifen and N-(4-hydroxyphenyl)retinamide inhibitory effects in breast cancer cells. *Lab Invest* 85: 1357-1367, 2005.
44. Boland GP, Butt IS, Prasad R, et al. COX-2 expression is associated with an aggressive phenotype in ductal carcinoma-in-situ. *Br J Cancer* 90: 423-429, 2004.
45. Diaz-Cruz ES, Shapiro CL, Brueggemeier RW. Cyclooxygenase inhibitors suppress aromatase expression and activity in breast cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2563-2570, 2005.
46. Bundred NJ, Barnes NL. Potential use of COX-2 aromatase inhibitor combinations in breast cancer. *Br J Cancer* Aug 93 Suppl 1: 10-15, 2005.
47. Bueckert S, Ruehl I, Kahlert S, et al. A monoclonal antibody as an effective therapeutic agent in breast cancer: trastuzumab. *Expert Opin Biol Ther* 5: 853-866, 2005.
48. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Ann Oncol* 16: 1569-1583, 2005.

**Yazışma Adresi:**

Doç. Dr. İlhan ÖZTOP  
 Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü  
 35340 İnciraltı  
 İZMİR

Tel: (0.232) 412 37 21  
 Faks: (0.232) 412 37 19  
 E-mail: ilhan.oztop@deu.edu.tr