



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU TANILI HASTALARDA  
C-ERB B2 (HER-2/NEU) EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK  
DEĞERİ**

DR. ONURCAN ÖZTÜRK  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023





T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU TANILI HASTALARDA  
C-ERB B2 (HER-2/NEU) EKSPRESYONUN PROGNOSTİK  
DEĞERİ**

Dr. Onurcan ÖZTÜRK  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Bahiddin YILMAZ

SAMSUN – 2023

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecimde her aşamada desteğini gösteren, bilgi ve deneyimler ile yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Bahiddin YILMAZ'a,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana katkı sağlayan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık süresince birlikte beraber çalışma şansı yakaladığım her biri çok değerli olan tüm asistan arkadaşlarıma, değerli hemşirelerimiz ve diğer tüm sağlık çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem Şenel ÖZTÜRK, babam Yılmaz ÖZTÜRK ve abim Yücel ÖZTÜRK olmak üzere tüm aileme,

Uzmanlık eğitimi sürecinde tanıştığım, bu zorlu yolda hep yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli yol arkadaşım Pınar TÜRKSEVEN'e,

En içten dileklerim ile teşekkür ederim.

Dr. Onurcan ÖZTÜRK

## BEYAN

*“Meme duktal karsinoma in situ tanılı hastalarda c-erb b2(Her-2/neu) ekspresyonunun prognostik değeri”* başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Onurcan ÖZTÜRK

## ÖZET

**Amaç:** Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve en sık mortaliteye yol açan kanserdir. Duktal karsinoma in situ (DKİS) meme kanserinin öncül lezyonudur. Her-2 invaziv meme kanserinde önemli bir prognostik ve prediktif faktördür. DKİS’de Her-2 ekspresyonunun prognostik önemini belirlemek için çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamızda DKİS’de Her-2 overekspresyonunun prognostik önemini, Her-2’nin klinik ve patolojik faktörler ile ilişkisini, ipsilateral nüks ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde 1 Ocak 2005- 31 Aralık 2022 arasında saf DKİS tanısı almış, meme koruyucu tedavi almış 179 hasta değerlendirildi. Bu hastalar yaş, tümör boyutu, nükleer derece, cerrahi sınır, komedo nekroz varlığı, hormon reseptör durumu, Her-2 durumu ve Ki-67 indeksine göre değerlendirildi.

**Bulgular:** 179 hastanın 53’ü Her-2 pozitif, 129 Her-2 negatifti. Her-2 pozitifliği daha büyük tümör boyutu, yüksek nükleer derece, komedo tip nekroz varlığı, östrojen ve progesteron reseptör negatifliği, Ki-67 indeksi yüksekliği ile ilişkili bulundu. 27 hastada ipsilateral nüks görüldü. Bunların 17’si Her-2 pozitif, 10’u Her-2 negatifti. Her-2 pozitif hastalarda Her-2 negatif olanlara göre daha fazla nüks görüldü. Daha büyük tümör boyutu, yüksek nükleer derece, komedo nekroz varlığı, 1 mm’den yakın cerrahi sınır, Her-2 pozitifliği, yüksek Ki-67 indeksi ipsilateral nüks ve daha kısa hastalıksız sağkalım ile ilişkili bulundu. Her-2 pozitif/Ki-67 indeksi yüksek hasta grubunun Her-2 negatif ve Ki-67 indeksi düşük hasta grubuna göre daha fazla nüks ve daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu görüldü.

**Tartışma ve Sonuç:** Her-2 pozitifliği DKİS’de agresif tümör özellikleri ile ilişkili bulunsa da ipsilateral nüks ile ve hastalıksız sağkalım ile ilişkisi tartışmalıdır. Çalışmamızda saf DKİS tanılı hastalarda Her-2 pozitifliği daha agresif tümör özellikleri, daha fazla ipsilateral nüks riski ve daha kısa hastalıksız sağkalım ile ilişkili bulundu.

**Anahtar Sözcükler:** meme kanseri, duktal karsinoma in situ, Her-2/neu, ipsilateral meme kanseri rekürrensi

## **ABSTRACT**

**Objective:** Breast cancer is the most common cancer in women and the most common cause of mortality. Ductal carcinoma in situ (DCIS) is a precursor lesion of breast cancer. Her-2 is an important prognostic and predictive factor in invasive breast cancer. Studies are ongoing to determine the prognostic significance of Her-2 expression in DCIS. In our study, we aimed to evaluate the prognostic importance of her-2 overexpression in DCIS, the relationship of Her-2 with clinical and pathological factors, and factors associated with ipsilateral recurrence and disease-free survival.

**Material And Method:** In our study, 179 patients who were diagnosed with pure DCIS and received breast-conserving treatment at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital between January 2005 and December 2022 were evaluated. These patients were evaluated according to age, tumor size, nuclear grade, surgical margin, presence of comedo necrosis, hormone receptor status, Her-2 status, and Ki-67 index.

**Results:** 53 of 179 patients were Her-2 positive and 129 Her-2 negative. Her-2 positivity was found to be associated with larger tumor size, high nuclear grade, presence of comedo-type necrosis, estrogen and progesterone receptor status negative, and high Ki-67 index. Ipsilateral recurrence was seen in 27 patients. Of these, 17 were Her-2 positive and 10 were Her-2 negative. Her-2 positive patients had more recurrences than Her-2 negative patients. Larger tumor size, high nuclear grade, presence of comedo necrosis, surgical margin less than 1 mm, Her-2 positivity, high Ki-67 index were found to be associated with ipsilateral recurrence and shorter disease-free survival. It was observed that the high Her-2 positive/Ki-67 index patient group was associated with more relapses and shorter survival than the Her-2 negative and low Ki-67 index patient group.

**Discussion and Conclusion:** Although Her-2 positivity is associated with aggressive tumor features in DCIS, its relationship with ipsilateral recurrence and disease-free survival is controversial. In our study, Her-2 positivity was found to be associated with more aggressive tumor features, higher risk of ipsilateral recurrence, and shorter disease-free survival in patients with pure DCIS.

**Key Words:** breast cancer, ductal carcinoma in situ, Her-2/neu, ipsilateral breast cancer recurrence





## İÇİNDEKİLER

|                                                        |      |
|--------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                          | i    |
| BEYAN.....                                             | ii   |
| ÖZET.....                                              | iii  |
| ABSTRACT .....                                         | iv   |
| İÇİNDEKİLER.....                                       | vi   |
| KISALTMALAR .....                                      | viii |
| TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ .....                            | x    |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                                  | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                                  | 3    |
| 2.1. Epidemiyoloji.....                                | 3    |
| 2.2 Risk Faktörleri.....                               | 3    |
| 2.2.1. Yaş.....                                        | 3    |
| 2.2.2. Cinsiyet .....                                  | 4    |
| 2.2.3. Kişisel veya ailede meme kanseri öyküsü .....   | 4    |
| 2.2.4. Genetik Faktörler.....                          | 4    |
| 2.2.3. Hormonal Faktörler.....                         | 5    |
| 2.2.3.1. Yüksek Endojen Östrojen Seviyeleri .....      | 5    |
| 2.2.3.2. Erken menarş veya geç menopoz.....            | 5    |
| 2.2.3.3. Nullparite.....                               | 5    |
| 2.2.3.4. Hormon Replasman Tedavisi.....                | 6    |
| 2.2.3.5. Kontraseptifler .....                         | 6    |
| 2.2.3.6 İnsülin ilişkili Faktörler .....               | 6    |
| 2.2.4. Diyet ve Yaşam Tarzı ile İlgili Faktörler ..... | 6    |
| 2.2.4.1. Obezite .....                                 | 6    |
| 2.2.4.2. Alkol Kullanımı .....                         | 6    |
| 2.2.4.3. Sigara kullanımı .....                        | 7    |
| 2.2.5. Benign meme hastalıkları.....                   | 7    |
| 2.2.6. Meme dansitesinin yüksek olması .....           | 7    |
| 2.2.7. Radyasyon .....                                 | 7    |
| 2.3 Klinik.....                                        | 8    |
| 2.4 Tanı ve Görüntüleme .....                          | 9    |
| 2.5 Evreleme .....                                     | 11   |
| 2.6 Histopatolojik Sınıflandırma .....                 | 13   |
| 2.6.1. Duktal Karsinoma İn Situ.....                   | 13   |
| 2.6.2. Papiller Duktal Karsinoma İn Situ.....          | 16   |
| 2.6.3. Enkapsüle Papiller Karsinom .....               | 16   |

|                                               |           |
|-----------------------------------------------|-----------|
| 2.6.4. Solid Papiller Karsinoma İn Situ ..... | 16        |
| 2.7. Prognostik ve Prediktif Faktörler .....  | 16        |
| 2.8. Tedavi .....                             | 18        |
| 2.8.1. Cerrahi.....                           | 18        |
| 2.8.2 Radyoterapi .....                       | 19        |
| 2.8.3 Endokrin Tedavi .....                   | 20        |
| <b>3.GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>                | <b>22</b> |
| <b>4.BULGULAR.....</b>                        | <b>24</b> |
| <b>5.TARTIŞMA.....</b>                        | <b>32</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>             | <b>37</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR .....</b>                     | <b>39</b> |
| <b>8.EKLER.....</b>                           | <b>51</b> |
| Ek 1.Etik Kurul Onayı.....                    | 51        |
| Ek 2 Orijinallik Raporu .....                 | 52        |

## **KISALTMALAR**

|                 |                                              |
|-----------------|----------------------------------------------|
| <b>ABD</b>      | : Amerika Birleşik Devletleri                |
| <b>AJCC</b>     | : Amerikan Joint Commitee on Cancer          |
| <b>BIRADS</b>   | : Breast Cancer Reporting and Data Systems   |
| <b>CNB</b>      | : Kor İğne Biyopsisi                         |
| <b>DKİS</b>     | : Duktal Karsinoma in Situ                   |
| <b>DSÖ</b>      | : Dünya Sağlık Örgütü                        |
| <b>ER</b>       | : Östrojen Reseptörü                         |
| <b>FNA</b>      | : İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi             |
| <b>GA</b>       | : Güven Aralığı                              |
| <b>GLOBOCAN</b> | : Global Cancer Observatory                  |
| <b>Her-2</b>    | : İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2           |
| <b>HRT</b>      | : Hormon Replasman Tedavisi                  |
| <b>HR</b>       | :Tehlike oranı                               |
| <b>IGF-1</b>    | :İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü - 1          |
| <b>KT</b>       | : Kemoterapi                                 |
| <b>M</b>        | : Metastaz                                   |
| <b>MKC</b>      | : Meme Koruyucu Cerrahi                      |
| <b>MR</b>       | : Manyetik Rezonans Görüntüleme              |
| <b>N</b>        | : Lenf Nodu                                  |
| <b>NCCN</b>     | : National Comprehensive Cancer Network      |
| <b>PR</b>       | : Progesteron Reseptörü                      |
| <b>RR</b>       | : Göreceli Risk                              |
| <b>RT</b>       | : Radyoterapi                                |
| <b>SEER</b>     | : Surveillance, Epidemiology and End Results |
| <b>T</b>        | : Tümör                                      |
| <b>TIL</b>      | : Tümör İnfiltrate Eden Lenfositler          |

**TP53** : Tümör protein 53  
**USG** : Ultrasonografi  
**VKİ** : Vücut Kitle İndeksi



## TABLO DİZİNİ

|                                                                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> BIRADS Değerlendirme Sistemi.....                                                                                                                         | 10 |
| <b>Tablo 2</b> Meme Kanserinde TNM evrelemesi.....                                                                                                                        | 12 |
| <b>Tablo 3.</b> Anatmik Evreleme .....                                                                                                                                    | 13 |
| <b>Tablo 4.</b> Hastaların klinik ve patolojik özellikleri.....                                                                                                           | 24 |
| <b>Tablo 5.</b> Hastaların Her-2 durumu ile klinik ve patolojik özellikler arasındaki ilişki .....                                                                        | 25 |
| <b>Tablo 6.</b> MKC uygulanan Saf DKİS hastaların lokal nüksü ile ilgili faktörler .....                                                                                  | 26 |
| <b>Tablo 7.</b> Her-2 pozitif ve Ki-67 indeksi yüksek hastaların Her-2 negatif ve Ki-67 düşük hastalar ile lokal nüks açısından karşılaştırılması .....                   | 26 |
| <b>Tablo 8.</b> Hastalısız Sağkalım ile İlişkili Faktörler .....                                                                                                          | 27 |
| <b>Tablo 9.</b> Her-2 pozitif ve Ki-67 indeksi yüksek hastaların Her-2 negatif ve Ki-67 indeksi düşük hastalar ile hastalısız sağ kalım açısından karşılaştırılması ..... | 31 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Tümör boyutu hastalıksız sağkalım ilişkisi .....                | 28 |
| Şekil 2. Nükleer derece ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki ..... | 28 |
| Şekil 3. Cerrahi Sınır ve hastalıksız sağkalım ilişkisi .....            | 29 |
| Şekil 4. Komedo nekroz ve hastalıksız sağkalım ilişkisi .....            | 29 |
| Şekil 5. Her-2 ile hastalıksız sağkalım ilişkisi.....                    | 30 |
| Şekil 6. Ki-67 ile hastalıksız sağkalım ilişkisi.....                    | 30 |



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen, en sık yeni tanı alan ve en çok ölüme yol açan malignitedir (1). Duktal karsinoma in situ (DKİS) invaziv meme kanserinin öncül lezyonudur. Meme kanseri taramalarında mamografinin yaygınlaşması ile son yıllarda DKİS tanısı alan hastaların sayısında artış görülmektedir. Yeni tanı alan meme kanserlerinin yaklaşık %20'si DKİS'dir. Tedavisiz kaldığında DKİS %20-50 oranında invaziv meme kanserine ilerlemektedir (2, 3). DKİS'e bağlı mortalite oldukça azdır, 163 bin hastayı inceleyen bir çalışmada 20 yıllık takipte %3 mortalite olduğu görülmüştür. Cerrahi uygulanan hastalarda sağkalım mükemmel yakındır (4). Tedavide mastektomi, meme koruyucu cerrahi (MKC) tek başına veya radyoterapi ile uygulanmaktadır. Hormon reseptörü pozitif uygun hastalarda endokrin tedavi verilmektedir. Mastektominin MKC' ye oranla daha fazla morbiditeye yol açması ve sağkalım açısından birbirlerine üstünlükleri olmaması sebebiyle DKİS'de uygun hastalarda MKC tercih edilmektedir. MKC ile ipsilateral nüks görülebilmektedir. MKC sonrası radyoterapi (RT) ve endokrin tedavinin ipsilateral nüksü azalttığı görülmüştür fakat sağkalımı üzerine etkili değildir (5).

DKİS'de tedavi sonrası lokal nüks veya invaziv kansere ilerlemesi riskinin daha iyi bir şekilde belirlenmesi için çalışmalar devam etmektedir. Genç hasta yaşı, büyük tümör boyutu, yüksek nükleer derece, cerrahi sınırın yakınlığı, komedo nekroz varlığı, hormon reseptör negatifliği, yüksek Ki-67 indeksi gibi faktörler nüks ile ilişkili bulunmuştur (6, 7). Ele gelen kitle, daha büyük tümör boyutu, yüksek nükleer derece, 2 mm'den yakın veya pozitif cerrahi sınır, hasta yaşının 50 yaşından küçük olması gibi durumlarda hastalar lokal rekürrens için artmış riske sahiptir (8).

DKİS'de cerrahi sonrası nüks riskinin öngörülebilmesi ve invaziv meme kanserine dönüşmesinin engellenmesi için çeşitli risk değerlendirme modelleri oluşturulmuştur. Güney Kaliforniya Üniversitesi'nin Van Nuys Prognostik İndeksi yaş, tümör boyutu, cerrahi sınır durumu ve tümörün patolojik özelliklerine göre skorlama yapar ve düşük riskli hastalarda eksizyonun yeterli olduğunu ve yüksek riskli hastalarda cerrahi ile radyoterapi alması gerektiğini öngörür (9). Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi nomogramı radyoterapi ve endokrin tedavi dahil 10 farklı değişkeni ele alır. Bu on değişken arasında yaş, aile öyküsü, ele gelen kitle, meme başında akıntısı gibi klinik bulgular ile eksizyon sınır genişliğinin yakın veya negatif olması, tekrarlayan eksizyon gereksinimi, nükleer derece, nekroz varlığı ile

RT ve endokrin tedavi zaman aralıkları yer alır. (10) Amerika Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağ (NCCN) merkezlerinde tedavi edilen hastalardan elde edilen bilgilere dayanarak geliştirilen hasta yaşı, komedo nekroz varlığı ve östrojen reseptör (ER) durumuna göre yapılan bir klinik skorlama sistemi geliştirilmiştir (11). Yine moleküler profilemeye göre temel alınarak geliştirilen 7 kanser ilgili gen (Ki-67, Aurora kinaz A, Siklin B1, MYBL2, progesteron reseptörü, GSTM1) ve beş referans geni içeren 12 gen Oncotype DX DCIS skoru oluşturulmuştur (12).

İnsan Epidermal Büyüme Faktörü (HER-EGFR-ERBB) ailesinin bir üyesi olan Her-2-neu/c-erb B2 hücre çoğalmasını ve yaşamını etkileyen bir tirozin kinaz membran reseptörüdür. Her-2 overekspresyonu invaziv meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkili bir faktördür (12). Duktal karsinoma in situ da Her-2 ekspresyonunun prognostik önemi yeterince belirli değildir. Her-2 pozitifliği DKİS lezyonlarında invaziv meme kanserine göre daha sık görülmektedir (13). Her-2 pozitifliği DKİS' de daha agresif tümör özellikleri ile ilişkili bulunmuştur (6, 14, 15). İnvaziv meme kanseri ER, progesteron reseptör (PR), Her-2 ve Ki-67 durumlarına göre yapılan moleküler sınıflandırma ile Luminal A, Luminal B, Her-2 zengin tip ve üçlü negatif olmak üzere 4 alt tipe ayrılmaktadır (16). DKİS' de ise bu sınıflamanın prognostik önemi belirsizdir. ER ve PR negatifliği ile Her-2 pozitifliği arasında da ilişki görülmektedir ve hormon reseptör negatif Her-2 pozitif DKİS' de daha fazla ipsilateral nüks görülmektedir (17). Her-2 pozitif ve Ki-67 indeksi yüksekliği beraber görülen DKİS' de daha fazla ipsilateral nüks görülmektedir (18).

DKİS hastalarında Her-2 pozitifliğinin prognostik önemini gösteren çalışmalar kısıtlıdır. Ayrıca Her-2 pozitifliği durumunda uygulanacak tedavi konusunda da çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamızda DKİS' de Her-2 ekspresyonunun prognostik önemi, hasta popülasyonumuzda tedaviden sonra Her-2 ekspresyonunun nüks ile ilişkisi ve beraberinde ER, PR ve Ki-67 indeksinin nüks ile ilişkisini değerlendirmek amaçlandı.



## **2.GENEL BİLGİLER**

Duktal karsinoma in situ, terminal kanal lobüler ünitesinden kaynaklanan kanal sistemi içerisinde laktiferröz kanallara ve meme ucuna kadar ilerleme potansiyeli olan segmental bir hastalıktır. Farklı endolüminal mimari desenler ile büyüyen ancak duktal lobüler sistem ile sınırlı olan ve belgelenmiş stromal invazyon olmaksızın duktal epitel hücrelerin proliferasyonudur. Bazal membran ve myopetilyal katman korunmuştur ve bu sayede neoplastik hücrelerin metastaz yapması engellenir.

### **2.1. Epidemiyoloji**

Kanser tüm dünyada ölümlerin önde gelen bir sebebi ve artan yaşam beklentisinin önündeki büyük bir engeldir. Küresel Kanser Gözlem Verisi (GLOBOCAN) 2020 yılı verilerine göre meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve ölüme en sık neden olan kanser türüdür. 2020 yılında 2.3 milyon yeni tanı ile tüm kanserlerin %11.7'sini oluşturmuştur (1). Ülkemizde 2020 yılında 24.175 vaka ile kadınlarda en sık yeni tanı alan kanserdir ve 7.161 vaka ile ölümlerde dördüncü sıradadır (19). Amerika Kanser Derneğinin verilerine göre 2022 yılında ABD' de 51.400 DKİS görülmüştür. Amerika Ulusal Enstitüsü Gözlem, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (SEER) verilerine göre 1983'den 2003 yılına kadar 50 yaş ve üzeri kadınlarda DKİS yaklaşık %500 oranında artmıştır. 2003 yılından sonra ise DKİS görülme sıklığı azalmaya başlamıştır. 50 yaş altı kadınlarda ise 1983'den bu yana DKİS görülme sıklığı %290 artmıştır ve görülme sıklığı artmaya devam etmektedir (20). Meme görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi, kanser taramalarının artması ve meme kanseri tedavisindeki gelişmeler ile meme kanserine bağlı mortalitede uzun yıllardır azalma eğilimi görülmektedir (21, 22).

### **2.2 Risk Faktörleri**

DKİS ile invaziv meme kanseri için olan risk faktörleri benzerdir. Çevresel ve genetik birçok faktör rol almaktadır.

#### **2.2.1. Yaş**

Duktal karsinoma in situda da meme kanserinde olduğu gibi yaşla görülme sıklığı artar. 30 yaş altı kadınlarda nadir görülür. 40-49 yaş arası kadınlarda tanı oranı her 1000 muayene başına 0,6 iken, 70-84 yaş arasında bu oran her 1000 muayenede

1,3'e yükselmektedir (23). Saf DKİS tanısı alan hastaların metastaz görülmesi ve ölüm ise nadirdir (24).

### **2.2.2. Cinsiyet**

Meme kanseri kadınlarda erkeklere oranla 100 kat daha fazla görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık 280 bin üzerinde kadın meme kanseri tanısı alırken, erkeklerde yıllık 3.000 vakadan daha az sayıda meme kanseri görülmektedir (25).

### **2.2.3. Kişisel veya ailede meme kanseri öyküsü**

Meme kanseri öyküsü olan kişilerde diğer memede kanser gelişme riski artmıştır (26). Ailede meme kanseri öyküsünün bu hastalık için risk faktörü olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Ancak meme kanseri tanısı alan hastaların %5 ile %10 arasında kalıtsal yatkınlık vardır. Birince derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olan kişilerde meme kanseri gelişme riski daha fazladır (27). Bu durumda birinci derece akrabaların tanı aldığı yaş ve tanı alan kişi sayısı da önemlidir. 100 bin hastayı ele alan bir çalışmada birinci derece yakını tanı anında 30 yaşın altında olan kişilerde risk 3 kat artarken, 60 yaşından sonra meme kanseri tanısı alan yakını bulunanlarda riskin 1,5 kat arttığı ve meme kanseri tanısı alan birinci derece iki akrabası olanlarda riskin 3 kat arttığı görülmüştür (28). Bilinen kalıtsal yatkınlık olmasa bile ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlar, çevresel maruziyetler, yaşam tarzı özellikleri, çeşitli genetik faktörlerin beraberliğinden kaynaklanan artmış riske sahiptir.

### **2.2.4. Genetik Faktörler**

Meme kanseri her etnik grup ve ırkta en yaygın kanser olarak görülse de beyaz kadınlarda daha yaygın görülmektedir. ABD verilerini ele alan bir çalışmada Afrika kökenli Amerikalı kadınların daha yaygın olarak lokal veya ilerlemiş hastalıkla başvurduğu, meme kanserine bağlı ölümlerin beyaz kadınlara oranla %41 daha yüksek olduğu ve 40 yaş altı Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda triple negatif meme kanserinin daha yaygın olduğu görüldü (29, 30). BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyon taşıyıcıları meme kanseri açısından risk altındadır. Meme kanseri olan hastaların %5-6'sında BRCA 1-2 mutasyonları görülür ve üçlü negatif meme kanseri BRCA mutasyonu olmayanlara göre oransal olarak daha fazladır (31). BRCA-1 taşıyıcılarında 70 yaşına kadar %60-72 oranında, BRCA-2 taşıyıcılarda %55-69 arasında meme kanseri geliştiği ve 30-50 yaş arası dönemde insidansın arttığı

gösterilmiştir. (28, 32, 33). BRCA mutasyonları Aşkenazi Yahudileri, İzlandalılar, Latinler, Afrikalı Amerikalılar gibi bazı etnik gruplarda daha sık görülür (34). BRCA mutasyonları olanlarda erkek meme kanseri, over kanseri, endometrium, prostat, kolanjiyoselüler ve peritoneal kanser görülme riski de artmıştır. TP53 (Li-Fraumeni), PTEN (Hamartom tümör sendromları), STK11 (Peutz-Jeghers), CDH1 (Kalıtsal diffüz mide kanseri sendromu), MLH1, MSH2 (Lynch sendromu), PALB2, ATM gibi genetik mutasyonlar ile ilişkili sendromlarda da meme kanseri görülme riski fazladır (35).

### **2.2.3. Hormonal Faktörler**

#### **2.2.3.1. Yüksek Endojen Östrojen Seviyeleri**

Yüksek endojen östrojen postmenopozal ve premenopozal kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir (36, 37). On sekiz çalışmayı değerlendiren bir analizde postmenopozal kadınlarda endojen östradiol ve östrojen düzeylerindeki artış, meme kanseri riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (OA:1-44- 2,66 GA: %95)(36). Postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörleri ile östrojen düzeylerinin azaltılması da bu durumu destekler. Premenopozal kadınlarda yüksek östrojen seviyelerinin meme kanseri ile ilişkisini araştıran yedi çalışmanın analizinde östradiol konsantrasyonundaki iki kat artış meme kanseri riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (OR:1,19 GA: %95)(38).

#### **2.2.3.2. Erken menarş veya geç menopoz**

Erken menarş artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. 15 yaş ve sonrasında menarş olan kadınlarda 13 yaşından önce menarş olan kadınlara oranla hormon reseptör pozitif ve üçlü negatif meme kanseri gelişme riski daha düşüktür (39). Yapılan çalışmalarda daha geç yaşta menopoza girmek meme kanseri riskini artmaktadır (40).

#### **2.2.3.3. Nullparite**

Doğum yapmamış kadınlarda meme kanseri gelişme riski daha fazladır. Çoklu doğum yapan kadınlarda ise artan gebelik sayısı ile orantılı şekilde risk azaltmaktadır. İlk gebeliği daha ileri yaşta gerçekleşen kadınlarda ise risk artmaktadır (40, 41).

#### 2.2.3.4. Hormon Replasman Tedavisi

Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda meme kanseri riski artmıştır (42). Kadın Sağlığı Girişiminin çalışmasında kombine östrojen ve progestin kullanımı ile meme kanseri gelişiminde %25 artış görülmüştür. HRT kullanımında sonraki ilk yıldan itibaren mamografilerinde önemli değişiklikler görülmüştür ve 2. yıldan itibaren de meme kanseri insidansında artış görülmüştür. HRT kullanan hastalarda benzer histoloji ve dereceye sahip plasebo grubuna göre daha büyük boyutlarda, nodal veya uzak metastazlar yapan kanserler saptanmıştır (43).

#### 2.2.3.5. Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptif kullananlarda meme kanseri riski geçici olarak artmaktadır ama kullanım bırakıldıktan sonra beş ile yedi yıl arası süre içerisinde risk azalmaktadır (44). 1.8 milyon kadın hastanın 11 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada oral kontraseptif kullanım öyküsü olan kadınlarda hiç oral kontraseptif kullanmamış kadınlara göre artmış meme kanseri riski olduğu görülmüştür (45).

#### 2.2.3.6 İnsülin İlişkili Faktörler

Yüksek İnsülin direnci ve yüksek IGF-1 düzeyleri premenopozal ve postmenopozal kadınlarda meme kanseri insidansında artışa neden olur (46, 47). Bununla beraber diyabet meme kanseri için risk faktörü değildir (48).

### 2.2.4. Diyet ve Yaşam Tarzı ile İlgili Faktörler

#### 2.2.4.1. Obezite

Postmenopozal kadınlarda obezite artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Binden fazla epidemiyolojik çalışmayı kapsayan bir meta analizde vücut kitle indeksi (VKİ) daha yüksek olan kadınlarda özellikle östrojen reseptörü pozitif meme kanseri başta olmak üzere meme kanseri riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (49). Bu etkiye postmenopozal kadınlarda adipoz dokuda östrojen dönüşümünün artmasının yol açtığı düşünülmektedir (50). Yapılan çalışmalarda VKİ normal olan kişiler arasında dahi yüksek vücut yağ oranına sahip olan postmenopozal kadınlarda daha yüksek meme kanseri olduğu görüldü (51).

#### 2.2.4.2. Alkol Kullanımı

Alkol kullanımı meme kanseri gelişimi için bir risk faktörüdür (52, 53). Haftada 3-6 kez alkol kullanımı olan kişilerde hiç kullanmayanlara göre meme kanseri riskinde

artış olduğu ve günde her 10 gr alkol alımında riskte %10'luk bir artış olduğu görüldü (54). 110 çalışmayı değerlendiren bir epidemiyolojik çalışmada meme kanseri ile alkol kullanımı arasında ilişki saptanmıştır (RR:1,05 GA: %95) (55).

#### 2.2.4.3. Sigara kullanımı

Sigara kullanan kadınlarda hiç sigara kullanım öyküsü olmayan kadınlara göre meme kanseri riski artmıştır. 83.300 kadının 15 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada yılda 20 paketten fazla sigara içen ve ilk doğumlarından 5 yıl önce sigara içmeye başlayan kadınlarda hiç sigara içmeyenlere göre meme kanseri gelişme riskinin %35 daha fazla olduğu görülmüştür (HR:1,35 GA: %95) (56).

#### 2.2.5. Benign meme hastalıkları

Benign meme lezyonları proliferatif ve proliferatif olmayan olarak sınıflandırılır. Proliferatif olmayan lezyonlar meme kanseri riskinde artış ile ilişkili değildir. Atipi içermeyen proliferatif lezyonlar arasında olağan duktal hiperplazi, intraduktal papillomlar, sklerozan adenozis, radyal skarlar, adenomlar, fibroadenomlar ve psödoanjimatöz stromal hiperplazi bulunur. Atipi içeren proliferatif lezyonlar arasında atipik duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi ve lobüler karsinoma in situ yer alır. Atipi içeren hastalarda meme kanseri riskinin 4-5 kat arttığı, atipi içermeyen hastalarda bu riskin 1,5-2 kat arttığı görülmüştür (57). Proliferatif lezyonlar ailede meme kanseri öyküsü olan kişilerde daha önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. Lobüler karsinoma in situ hastalarda meme kanseri gelişme riski %8-%10 artmıştır (58, 59).

#### 2.2.6. Meme dansitesinin yüksek olması

Meme dansitesinin yüksek olması meme kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür (60). Mamografide %75 ve üzeri dansitede dens memeye sahip olan kadınlar daha az yoğun doku veya hiç dokuya sahip olmayan kadınlara göre daha yüksek meme kanseri riskine sahiptir (61). Bununla beraber meme dansitesinin yüksek olması herhangi bir alt tip ile ilişkili değildir ve mortaliteyi artırmaz (62, 63).

#### 2.2.7. Radyasyon

Genç yaşta göğüs bölgesine radyasyona maruz kalmak meme kanseri insidansını artırmaktadır. Bu genç yaşta teşhis amaçlı çok sayıda röntgen uygulanan hastalarda, atom bombası veya nükleer santral kazalarında sağ kurtulanlarda ve Hodgkin

lenfoma tedavisi için RT uygulananlarda gözlenmiştir. Bu tür hastalarda ikinci bir kontralateral kanser gelişme riski BRCA mutasyon taşıyıcılarında görülen risk düzeyine yakındır (64). 45 yaşına kadar risk artarken özellikle 10-14 yaş arası dönemde risk daha fazladır. 45 yaşından sonra ise risk azalmaktadır (65).

### **Riski Azaltan Faktörler**

**Emzirme:** Laktasyon meme kanseri riskini azaltmaktadır. 47 epidemiyolojik çalışmanın analizinde her 12 aylık emzirme için meme kanseri gelişini riskinde %4,3'lük bir oranda azalma olduğu görülmüştür (66).

**Fiziksel aktivite:** Düzenli egzersiz yapan, fiziksel olarak daha aktif kadınlarda daha az meme kanseri görülmektedir. Fiziksel aktivite ve kilo kaybının meme kanseri ile ilişkisini araştıran bir metaanalizde fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (67). Bu durumda fiziksel aktiviteye kilo kaybının sağladığı katkının yanında serum östrojen, insülin ve IGF-1 seviyelerinin azalması da etkilidir (68, 69).

**Diyet ve Kilo Kaybı:** Düşük yağ oranı içeren diyetin, östrojen metabolizması üzerine etkileri ile meme kanseri riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır (70). Obezitenin önlenmesi ve kilo kaybı da kanser riskini azaltmaktadır (67). 61.000 postmenopozal kadının yer aldığı bir çalışmada vücut ağırlığının %5'den fazlasını kaybeden hastalarda diğer kadınlara kıyasla düşük meme kanseri insidansı görülmüştür (71).

### **2.3 Klinik**

Tarama programları olan ülkelerde çoğu hasta kliniğe mamografi bulguları üzerine başvurur. DKİS tanısı alan hastalar için spesifik bir klinik belirti yoktur. DKİS'i düşündüren mamografi bulguları olan hastaların çoğunda, fizik muayenede meme ile ilişkili bulgu görülmez (72). Ele gelen kitle, meme büyüklüğünde değişme, meme ucundan akıntı veya Paget hastalığı gibi klinik bulgular ile başvurular tarama mamografilerinin yaygınlaşması ile azalmıştır. Yine de kadınların yaklaşık %15'inde kitleler mamografi ile saptanamaz ve %30'luk bir kısmında mamografi taramaları arasındaki dönemlerde tanı alır (73). Rutin tarama olmayan ülkeler veya 40 yaş altındaki genç kadınlar aksiller kitle veya cilt değişiklikleri ile kliniğe başvurabilirler. Genelde kitleler sert, hareketsiz, düzensiz kenarlı tek bir baskın kitle olarak görülürler.

## 2.4 Tanı ve Görüntüleme

Memede şüpheli kitle tanısında hastanın yaşı ve klinik durumu göz önünde bulundurularak genellikle mamografi, meme ultrasonografisi kullanılır. Mamografi, meme kanserinin erken teşhisi için öncelikli görüntüleme yöntemidir ve meme kanserine bağlı mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış tek meme görüntüleme yöntemidir. Memede ele gelen kitle olduğunda görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemese bile iğne biyopsisi yapılması önerilmektedir (74). Hastaların yaşına göre yaklaşım değişmektedir; 30 yaş altı kadınlarda meme kanserinin az olması, kitlelerin çoğunluğunun benign karakterde olması ve radyasyon içermemesi nedeniyle meme usg önerilir. 40 yaş üstünde ise başlangıç olarak mamografi önerilir. 30-40 yaş arasında hastaya göre görüntüleme yöntemi seçilmelidir, USG mamografiden daha sensitiftir ama spesiflik açısından benzerdir (75).

**Mamografi:** DKİS’li kadınların %90’ında mamografide şüpheli kalsifikasyonlar görülür (76). DKİS mikrokalsifikasyonlar ile tanı alan meme kanserlerinin %80’ini oluşturur (77). Mamografide kenarları düzensiz şekilli, spiküler, kalsifikasyon içeren kitleler daha malign olmaya meyillidir. Spiküle konturlu yumuşak doku kitleleri %80 oranında invaziv meme kanserini işaret eder. Mikrokalsifikasyonlar mamografik olarak tespit edilen kanserlerin %60’ında görülür. İnce lineer mikrokalsifikasyonlar, kaba düzensiz mikrokalsifikasyonlara göre daha fazla oranda malignite ile ilişkili olsa da meme kanserlerinde kaba heterojen ve şekilsiz kalsifikasyonlar daha sık görülür (78). Eğer malignite açısından klinik bir şüphe varsa negatif bir mamografi raporu ileri değerlendirmeyi ertelememedir. Tarama mamografisinin yanlış negatiflik oranı yüzde 10 ile 30 arasında bildirilmiştir. Özellikle yoğun memeye sahip kişilerde daha fazla yanlış negatiflik görülmektedir (79, 80).

Malign tanı ihtimalini mamografik ve ultrasonografik bulgular ile değerlendirmek, sonuç ve önerileri standardize etmek için Amerika Radyoloji Koleji tarafından Meme Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemi (BI-RADS) adı verilen bir değerlendirme sistemi oluşturulmuştur. Tablo 1’de BI-RADS değerlendirme sistemi görülmektedir.

**Tablo 1.** BIRADS Değerlendirme Sistemi

| Kategori | Değerlendirme                        | Yönetim                                    | Malignite Olasılığı     |
|----------|--------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------|
| 0        | Ek görüntüleme yöntemine ihtiyaç var | Ek görüntüleme yöntemine ihtiyaç var       | Bilinmiyor              |
| 1        | Negatif                              | Rutin mamografik tarama                    | Malignite olasılığı %0  |
| 2        | Benign Bulgular                      | Rutin mamografik tarama                    | Malignite olasılığı %0  |
| 3        | Olası Benign Bulgular                | Kısa süreli (6 ay) aralıklar ile takip     | Malignite olasılığı <%2 |
| 4        | Şüpheli Bulgular                     | Biyopsi önerilir                           |                         |
| 4a       | Düşük olasılık ile şüpheli           |                                            | % 2-%10 malign          |
| 4b       | Orta olasılık ile şüpheli            |                                            | % 10-%50 malign         |
| 4c       | Yüksek olasılık ile şüpheli          |                                            | % 50-%95 malign         |
| 5        | Büyük Olasılıkla Malign Bulgular     | Biyopsi önerilir.                          | >% 95 malign            |
| 6        | Biyopsi ile Kanıtlanmış Malign       | Uygun olduğunda cerrahi eksizyon önerilir. |                         |

**Meme Ultrasonografisi (USG):** Meme usg genellikle lezyonların benign veya malign olup olmadıklarını belirlemek için kullanılır. Hipoekojenik, spiküler, kalsifiye, genişliğinden uzun, belirsiz kenarları olan kitleler malign olma eğilimindedir (81). Özellikle dens memeye sahip kadınlarda mamografinin kitleyi net görüntüleyemediği durumlarda yararlıdır.

**Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR):** DKİS’de MR rutin olarak önerilmez. DKİS’li hastalarda operasyon öncesi MR görüntülemenin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada MR, MKC öncesi cerrahi sınır açısından katkı sağlamamış ve bu hastalarda daha fazla mastektomi yapılmıştır (82). Meme kanseri görüntülemede MR duyarlılığı yüksek ama özgüllüğü düşük bir görüntüleme yöntemidir. DKİS boyutunu belirlemek ve kontralateral memedeki çok merkezli



hastalığı tanımlamakta faydalıdır (83). Mamografide saptanan bazı DKİS lezyonlarının tanısında ise başarısız olabilmektedir (84). MR daha önce DKİS tanısı almış hastalarda kontralateral memede karsinoma in situ varlığının değerlendirilmesi, gizli primer tümör, yoğun meme dokusunun incelenmesi, BRCA mutasyonu olan hastalarda ve göğüs duvarının neoplastik tutulumunda yardımcı olabilir (85).

**Biyopsi:** Görüntülemeye şüpheli anormallik veya fizik muayenede ele gelen kitlesi olan hastalarda ilk tanı yöntemi perkütan iğne biyopsisidir. Kor iğne biyopsisi (CNB) tanısal işlemlerde tercih edilen yöntemdir. Palpasyon ve görüntülemelerde saptanan anormal görünümlü lezyonlardan geniş kalın kesici bir iğne yardımıyla meme dokusundan parça alınması işlemidir. Mamografi, USG ve MR ile vakum yardımı, klip yerleştirme veya stereotaktik yöntem ile görüntüleme kılavuzluğunda yapılabilir. Östrojen reseptör (ER), progesteron reseptör (PR) ve Her-2 gibi biyolojik belirteçlerin belirlenmesini sağlar. İnce İğne Biyopsi (FNA), şüpheli bir malign tanının hızlı bir şekilde doğrulanmasında kullanılır. Bu yöntemin dezavantajları in situ ve invaziv kanser ayrımını yapamaması ve reseptör durumu ile ilgili analizler için yeterli örnek almanın güç olmasıdır. FNA ile alınan örneklerde CNB'ye göre daha yüksek yanlış negatif sonuçlar görülmektedir (86). Açık cerrahi biyopsi, iğne biyopsilerin yetersiz veya görüntüleme yöntemleri ile uyumsuz olduğu durumlarda kullanılır. Cerrahi biyopside lezyonun tamamı (eksizyonel) veya bir bölümünü (insizyonel) çıkarılabilir. Eksizyonel biyopsi lezyonun CNB ile örneklenmesi uygun olmayan veya CNB sonucu atipik, tanı açısından yetersiz, yüksek riskli, görüntüleme sonuçları ile uyumsuz olduğu lezyonlarda kullanılır.

## 2.5 Evreleme

Meme kanserinin evrelemesinde Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sistemi kullanılmaktadır. 1 Ocak 2018'de Amerika Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından TNM 8. sürümü yayınlanmıştır. 8. sürümde önceki sürümden farklı olarak Her-2, ER, PR prognostik belirteçleri de evrelemeye dahil edilmiştir. Bunlara erişimin olmadığı bölgelerde anatomik evrelemeden faydalanır. Patolojik evreleme başlangıç tedavisi olarak cerrahi tedavi alan hastalarda kullanılır, klinik evrelemeye göre daha doğru olduğu kabul edilir. Klinik evreleme ise neoadjuvan tedavi alan veya cerrahi olmamış hastalarda kullanılır. DKİS TNM evrelemesinde T0(Tis)N0M0 olarak tanımlanmıştır ve tümörün grade durumundan bağımsız olarak evre 0 olarak

değerlendirilmektedir. Tablo 2’de meme kanserinde TNM evrelemesi, tablo 3’de anatomik evreleme görülmektedir.

**Tablo 2** Meme Kanserinde TNM evrelemesi

| <b>Primer Tümör- T</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>TX-</b> Primer tümör değerlendirilemiyor.</p> <p><b>T0-</b> Primer tümör kanıtı yok.</p> <p><b>Tis (DCIS)-</b> Duktal karsinoma in situ</p> <p><b>Tis (Paget)-</b> İnvaziv duktal karsinom ve/veya invaziv lobüler karsinom ile ilgili olmayan meme başı Paget Hastalığı</p> <p><b>T1-</b> Tümörün en büyük çapı <math>\leq 20</math> mm</p> <p><b>T1mi-</b> Tümörün en büyük çapı <math>\leq 1</math> mm</p> <p><b>T1a-</b> Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 1</math> mm ama <math>\leq 5</math> mm</p> <p><b>T1b-</b> Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 5</math> mm ama <math>\leq 10</math> mm</p> <p><b>T1c-</b> Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 10</math> mm ama <math>\leq 20</math> mm</p> <p><b>T2-</b> Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 20</math> mm ama <math>\leq 50</math> mm</p> <p><b>T3-</b> Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 50</math> mm</p> <p><b>T4-</b> Herhangi bir boyutta göğüs duvarı ve/veya cilde yayılım gösteren (ülserasyon veya makroskopik nodüller); Derminin invazyonu tek başına T4 olarak değerlendirilmez.</p> <p><b>T4a-</b> Göğüs duvarına invazyon; göğüs duvarına invazyon olmadan pektoral kasa invazyon veya yapışma T4 olarak değerlendirilmez.</p> <p><b>T4b-</b> İnflamatuvar karsinom özelliklerini karşılamayan ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik uydu nodül ve/veya ödem (peau d’orange dahil)</p> <p><b>T4c-</b> T4a ve T4b birlikteliği</p> <p><b>T4d-</b> İnflamatuvar karsinom</p> |
| <b>Klinik Lenf Nodu Tutulumu</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>cNX-</b> Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.</p> <p><b>cN0-</b> Bölgesel lenf nodu tutulumu yok (görüntüleme veya klinik muayene ile saptanamayan).</p> <p><b>cN1-</b> İpsilateral aksiller seviye I ve II’de hareketli lenf nodları</p> <p><b>cN1mi-</b> Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm’den büyük ama 2 mm’den küçük)</p> <p><b>cN2-</b> İpsilateral aksiller seviye I ve II’de hareketsiz lenf nodları veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz</p> <p><b>cN2a-</b> İpsilateral aksiller seviye I ve II lenf nodlarında birbirine veya diğer yapılara yapışık lenf nodları</p> <p><b>cN2b-</b> Aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz</p> <p><b>cN3-</b> Aksiller seviye I-II lenf nodlarının tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklavikuler (aksiller seviye III) lenf nodu metastazı; aksiller I ve II lenf nodu tutulumu ile beraber internal mammarian lenf nodu metastazı; aksiller lenf nodu veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı</p> <p><b>cN3a-</b> İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı</p> <p><b>cN3b-</b> İnternal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazı</p> <p><b>cN3c-</b> İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı</p>                                                                                            |
| <b>Patolojik Lenf Nodu Tutulumu</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p><b>pNX-</b> Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.</p> <p><b>pN0-</b> Bölgesel lenf nodu tutulumu yok</p> <p><b>pN0-</b> Bölgesel lenf nodu tutulumu yok veya sadece izole tümör hücreleri</p> <p><b>pN0 (i+)-</b> Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm’i geçmeyen izole tümör hücreleri</p> <p><b>pN0 (mol+)-</b> Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) ile pozitif sonuçlar, histoloji ve immünohistokimyasal yöntemler ile saptanmış lenf nodu metastazı yok</p> <p><b>pN1-</b> Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı ve/veya klinik olarak negatif internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örneklemesi ile mikro veya makrometastazlar</p> <p><b>pN1mi-</b> Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm’den büyük ama 2 mm’den küçük)</p> <p><b>pN1a-</b> En az 1 metastazın 2 mm’den büyük olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı</p> <p><b>pN1b-</b> İpsilateral sentinel mammarian lenf nodunda izole kanser hücreleri hariç metastaz</p> <p><b>pN1c-</b> pN1a ve pN1b beraber olması</p> <p><b>pN2-</b> 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntüleme ile saptanan ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz</p> <p><b>pN2a-</b> Aksiller 4-9 lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm’den büyük tümör varlığı)</p>                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>pN2b-</b> Patolojik negatif aksiller lenf nodu ile beraber, mikroskopik olarak doğrulama olsun veya olmasa klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu</p> <p><b>pN3-</b> 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklavikuler (aksiller seviye III) lenf nodunda metastaz veya seviye I ve II'de 1 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastaz varlığında pozitif ipsilateral internal mammarian lenf nodları veya 3'den fazla aksiller lenf nodunda ve ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu örnekleme ile tespit edilen mikro veya makrometastazlar veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodları</p> <p><b>pN3a-</b> 10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı) veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz</p> <p><b>pN3b-</b> cN2b varlığında pN1a veya pN2a veya pN1b varlığında pN2a</p> <p><b>pN3c-</b> Ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı</p> |
| <p><b>Uzak Metastaz- M</b></p> <p><b>M0-</b> Klinik veya radyolojik olarak uzak organ metastazı yok</p> <p><b>cM0(i+)-</b> Metastaz semptom ve işaretleri olmayan hastalarda mikroskopik olarak tespit edilebilen 0,2 mm'den büyük birikim olmadan veya moleküler yöntemlerle kan, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında tümör hücreleri varlığında klinik veya radyolojik uzak organ metastazı olmaması</p> <p><b>M1-</b> Klinik ve radyolojik uzak organ metastazı (cM) ve/veya 0,2 mm'den büyük histolojik olarak gösterilmiş metastaz (pM)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

**Tablo 3.** Anatomik Evreleme

| TNM                    | Evre |
|------------------------|------|
| TisN0M0                | 0    |
| T1N1M0                 | IA   |
| T0N1miM0 veya T1N1miM0 | IB   |
| T0-1N1M0 veya T2N0M0   | IIA  |
| T2N1M0 veya T3N0M0     | IIB  |
| T0-2N2M0 veya T3N1-2M0 | IIIA |
| T4N0-2M0               | IIIB |
| T1-4 N3M0              | IIIC |
| T1-4 N1-3 M1           | IV   |

## 2.6 Histopatolojik Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 yılında yayınladığı 5. sürümünde meme kanserleri in situ karsinom ve invaziv karsinom olarak ikiye ayrılmaktadır. İn situ karsinomlar DKİS (düşük dereceli, orta dereceli ve yüksek dereceli) ve in situ papiller neoplazmlar olarak ayrılmaktadır. İn situ papiller neoplazmlar grubunda papiller DKİS, enkapsüle papiller karsinom ve solid papiller karsinoma in situ bulunmaktadır.

### 2.6.1. Duktal Karsinoma İn Situ

Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS) histolojik görünüm ve biyolojik potansiyel olarak farklılık gösteren meme kanalları ve lobüllerle sınırlı, stromaya invaze olmadan proliferen olan malign epitelyal hücrelerin olduğu durumu ifade eder (87). Tarama mamografilerinin yaygınlaşması ile DKİS tanısı alan hastaların sayısında artış görülmüştür (72). Tanı alan hastaların %90'ı tarama mamografileri ile tanı

almaktadır (88). DKİS görülme sıklığı yaşla birlikte artar, 40-49 yaş arası kadınlarda tarama muayenelerinde tanı alma oranı her 1000 kadında muayenesinde 0,6 iken 70-84 yaş arası kadınlarda oran her 1000 kadında 1,3'e yükselir (23). Saf DKİS tanısı alan hastalarda metastaz gelişmesi ve ölüm görülmesi nadirdir (24). DKİS tedavisinde invaziv meme kanserine dönüşmesinin önlenmesi amaçlanır.

DKİS tanısı alan kadınların %90'ında mamografide şüpheli mikrokalsifikasyonlar görülür ve DKİS kalsifikasyonlar ile başvuran tüm meme kanserlerinin %80'inden sorumludur (76, 77). Lineer dallanma veya segmental pleomorfik tiplerindeki mikrokalsifikasyonlar sıklıkla yüksek nükleer dereceli, komedo nekrozu bulunan DKİS ile görülürken, ince granüler kalsifikasyonlar düşük dereceli, mikropapiller veya kribriiform tip DKİS ile ilişkilidir (89). Yüksek dereceli lezyonlar bütün olarak tek lezyon şeklinde, orta ve küçük dereceli lezyonların çoğunluğu multifokal olma eğilimindedir (76).

DKİS histolojik olarak neoplastik hücrelerin büyüme özellikleri, sitolojik özellikleri ve hücre nekrozuna göre komedo, kribriiform, mikropapiller, papiller ve solid tip olmak üzere beş alt gruba ayrılır. Mamografinin yaygınlaşmasında öncesindeki dönemde DKİS büyük, düzensiz şekilli, hızla bölünen, kanalların içinde katı bir kütle olarak büyüyen ve ortasında bol miktarda nekroz bulunan hücreler görülen ele gelen kitle şeklinde görülüyordu ve bu tip eksizize edilen tümörler sıkıştırıldığında komedonlardaki gibi sızıntı yaptığı için komedo DKİS olarak adlandırılmıştır. Diğer DKİS türleri kitlenin daha küçük olması, daha az nekroz bulundurması sebebiyle topluca komedo olmayan DKİS olarak adlandırılmıştır (90).

**1. Komedo Tip:** Komedo tipi belirgin nekroze alanlar ile karakterizedir. Tümör hücreleri büyüktür, nükleer pleomorfizm gösterir ve mitolojik aktivitesi yüksektir. Komedo tip genellikle yüksek dereceli DKİS ile ilişkili, kaba kalsifikasyonlara sahiptir. İnvazyona daha yatkındır ve tedavi sonrası süreçte ipsilateral rekürrens için daha yüksek risk içerir (91, 92).

**2. Kribriiform Tip:** Kribriiform alt tipte hücreler küçük ile orta büyüklüktedir ve uniform hiperkromatik çekirdeklere sahiptir. Bezlerin içinde delinmiş görünüme sahip yuvarlak, sert, çoklu sayıda hücre dışı lümenlerle pencereli fenestasyonlar bulunur. Mitozlar seyrek, nekroz küçük hücre kümeleri ile sınırlıdır.

**3. Mikropapiller Tip:** Mikropapiller tip bazal membranlara dik olarak yönlendirilmiş ve lümenine doğru çıkıntı yapan küçük hücre kümeleri içerir. Bu küçük papillaların apikal bölgesi tabandan daha geniştir ve sopa şeklinde görünüme sahiptir. Hücreler küçük ve orta büyüklüktedir, çekirdekler diffüz hiperkromazi gösterir ve mitozlar seyrekir.

**4. Papiller tip:** Mikropapiller tipin aksine fibrovasküler çekirdeklere sahiptir. Kanal lümenine çıkıntı yapan belirgin fibrovasküler septalar içeren papiller yapraklar vardır. Papiller fibrovasküler çekirdekler miyoepitelyal katmandan yoksundur.

**5. Solid tip:** Belirgin nekroz, fenestrasyon ve papillasyon içermeyen bir alt tiptir, tümör çekirdekleri küçük, orta, büyük olabilir. Duktus ve lobüllerin lümeni kohezif hücre tabakaları ile doludur ve bu katı, sağlam bir görünüm oluşturur.

DKİS lezyonlarının önemli bir kısmı birden fazla morfolojik varyanta, büyüme modeline, hücresel özelliklere sahiptir. Nükleer grade ve nekroz varlığına göre düşük, orta ve yüksek olmak üzere üçe ayrılmaktadır (93).

**1. Düşük Dereceli DKİS:** Tekdüze, pürüzsüz konturlu, yuvarlak ve küçük boyutlu çekirdeklere sahiptir. Yaygın ince kromatinler görülür. Nükleol yoktur veya belirsizdir, mitotik aktivite düşüktür ve nekroz nadirdir. Düşük dereceli lezyonlar tipik olarak diploid, östrojen ve progesteron reseptörü pozitifdir, düşük proliferatif hıza sahiptir ve Her-2 ve p53 anomalileri yüksek dereceli lezyonlara kıyas ile daha az görülür (94).

**2. Orta Dereceli DKİS:** Yüksek dereceli ve düşük dereceli gruplara dahil edilmeyen lezyonlar intermediate grade lezyonlar olarak sınıflandırılır. Orta derecede polimorfizm, nükleer boyutta hafif-orta derecede artış görülür. Değişken derecede kaba kromatin, nükleol varlığı, az miktarda mitotik aktivite görülür (94).

**3. Yüksek Dereceli DKİS:** Belirgin pleomorfizm, normal duktal epitel hücrelerin 2,5 katı boyutunda büyük boyutlu çekirdekler görülür. Düzensiz dağılımlı veziküler kromatin, belirgin nükleol, yüksek mitotik aktivite görülür. Yüksek dereceli lezyonlar tipik olarak anöplidi sergiler, östrojen ve progesteron reseptörleri yoktur. Yüksek proliferatif bir hıza, Her-2 pozitifliğine ve p53 mutasyonlarına sahiptir. Yüksek dereceli DKİS sıklıkla komedo nekrozu ile beraber görülür (94).

### **2.6.2. Papiller Duktal Karsinoma İn Situ**

İntraduktal papiller karsinom olarak da adlandırılır. Papiller DKİS tüm lezyon boyunca papiller görünüme benzer görünümde neoplastik hücreler ile karakterizedir. Fibrovasküler çekirdekler sıklıkla ince, hassas görümdedir ve miyoepitelyal tabaka ise çekirdekler yerine lezyonun çevresinde bulunur (95).

### **2.6.3. Enkapsüle Papiller Karsinom**

İntrakistik papiller karsinom olarak da adlandırılır. Tipik olarak kistik bir boşluk içerisinde bulunur ve lezyonun etrafında kalın bir fibröz tabaka ile kapsülленir. Lezyonun içinde neoplastik epitel ile kaplanmış, genellikle düşük veya orta nükleer dereceli ince ve hassas fibrovasküler çekirdekler vardır. Lezyonun etrafında kalın bir fibröz kapsülün varlığı enkapsüle papiller karsinomun tanısal özelliğidir. Fibrovasküler çekirdeklerin içinde ve lezyonun etrafında miyoepitelyal tabaka çoğunlukla bulunmaz. Miyoepitelyal tabakanın bulunmaması ve nadir görülen lenf nodu metastazı yapmasına rağmen DKİS gibi iyi prognoza sahip, kendi kendini sınırlayan, yavaş seyirli bir lezyon olması nedeniyle DKİS gibi Tis evresinde kabul edilir (95).

### **2.6.4. Solid Papiller Karsinoma İn Situ**

Katı formda bir büyüme paternine ve ince, hassas görünümde fibrovasküler çekirdeklere sahip genişleyen nodüllere sahiptir. Neoplastik epitel fibrovasküler çekirdekler arasındaki boşlukları doldurarak katı, sağlam bir görünüm oluşturur. Enkapsüle papiller karsinomda olduğu gibi genellikle fibrovasküler çekirdekte ve lezyon periferinde miyoepitelyal tabaka bulunmaz. Solid papiller karsinoma in situda sitokeratin proliferatif neoplastik epitel hücrelerinde sitokeratin 5/6 kaybı ve güçlü tek tip ER ekspresyonu görülür. Prognozu oldukça iyidir (95).

## **2.7. Prognostik ve Prediktif Faktörler**

Prognostik faktörler tanı anında tedaviden bağımsız olarak klinik sonuç hakkında bilgi sağlanmasını sağlar. Prediktif faktörler ise belli bir tedavi seçeneğine verilecek yanıtın öngörülmesini sağlar. Hastanın tanı anındaki yaşı, ırkı, tümörün boyutu, hormon reseptör durumu ve Her 2 ekspresyonu, Ki-67 indeksi önemli prognostik faktörlerdendir (96).

**Hasta Faktörleri:** Hem daha genç hem daha yaşlı tanı yaşı meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (97). Yaş, 35 yaşın altındaki kadınlarda daha fazla nüks görülmektedir (98). Afroamerikalı kadınların beyaz kadınlara göre daha agresif tümör patolojilerine sahip oldukları görülmüştür (30, 99).

**Mamografik faktörler:** DKİS hastaların büyük bir çoğunluğunda mamografide mikrokalsifikasyonların saptanmasına bağlı olarak teşhis edilirken, vakaların oldukça küçük bir kısmı ele gelen kitle veya meme başı akıntı ile tanı almaktadır. Mamografi ile tanı alanlar klinik bulgular ile tespit edilenlere göre daha iyi prognoz ile ilişkilidir (100, 101). Tarama ile tespit edilen tümörler tanı anında daha küçük olması bunda etkili görünmektedir.

**Patolojik Özellikler:** Tümör boyutu, primer tümörün en büyük çapı olarak kabul edilir ve önemli bir prognosik faktördür. Tümör boyutu arttıkça ipsilateral nüks oranı artmaktadır (102). Komedo nekroz görülmesi, non komedo türe kıyasla daha fazla nüks ile ilişkili bulunmuştur (103). Histolojik derece önemli prognostik faktörlerden biridir. Tübül oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktiviteyi temel alarak tümör farklılaşmasını belirleyen Modifiye Bloom-Richardson sistemi kullanılır (104). Her değişken 1 ile 3 arasında değerler verilerek en fazla 9 olacak şekilde skorlanır. Toplam skor 3,4,5 ise grade 1 veya iyi diferansiye, 6,7 ise orta diferansiye, 8,9 ise kötü diferansiye olarak değerlendirilir. Nükleer derece arttıkça lokal nüks riski artmaktadır. Yüksek dereceli DKİS, düşük dereceli DKİS oran ile daha fazla ipsilateral nüks ile ilişkili bulunmuştur (85).

**Cerrahi Sınır:** Cerrahi sınırda tümör bulunması daha yüksek ipsilateral nüks riski ile ilişkilidir (98). Literatürde pozitif cerrahi sınırın nüksü artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmişken, negatif cerrahi sınırın ne kadar geniş olması gerektiği tartışmalıdır. Van Zee ve ark (105) yaptığı çalışmada pozitif cerrahi sınır olan DKİS hastalarda 10 yıllık takip sürecinde %31 oranında nüks görülürken, 1 cm ve daha büyük cerrahi sınır ile rezeksiyon yapılan hastalarda bu oranın %13 olduğu görüldü. Bu çalışmada daha geniş cerrahi sınırlar daha az lokal rekürrens ile ilişki bulundu. ( $p=0,0003 < 2$  mm için HR:0,78, 2-10 mm için HR:0,70,  $>10$  mm için HR:0,44). Buna karşılık olarak Solin ve ark (106) çalışmasında düşük-orta derece 2,5 cm boyutunda veya yüksek derece 1 cm boyutunda DKİS olan kadınlarda tek başına eksizyon ile en az 3 mm'den büyük eksizyon yapılan hastalarda 5 mm, 5-9 mm ve  $\geq 10$  mm eksizyon yapılan hastalar arasında nüks açısından anlamlı fark görülmemiş. Cerrahi sonrası RT alan

hastalarda 2 mmlik cerrahi sınır nüks riskini önemli ölçüde azaltmaktadır ama daha geniş cerrahi sınır ek fayda sağlamamaktadır.(107)

**Biyomarkır Özellikleri:** ER ve PR pozitifliği daha iyi prognoz ile ilişkilidir.(108, 109). ER pozitif tümörler histolojik olarak daha iyi diferansiyasyon, daha düşük mitotik aktivite görülmektedir (110, 111). ER negatif hastalarda daha fazla nüks görülmektedir. Östrojen reseptör pozitifliği, endokrin tedaviden fayda görecektir hastaların tahmin edilmesini sağlar. Endokrin tedavi alan hastalarda daha az ipsilateral ve kontralateral nüks görülmüştür. Her-2 pozitifliği daha fazla nüks ile ilişkilidir. Her-2 pozitif DKİS daha agresif tümör özellikleri ile birlikte görülmektedir (102, 112). Yüksek Ki-67 indeksi kötü prognoz ve daha fazla nüks riski ile ilişkilidir (113, 114). Oncotype DX meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilen hastalarda radyasyon tedavisinin faydasını ve lokal risk nüks riskini tahmin etmede yardımcı olur(115).

**Tümör infiltre eden lenfositler:** Tümör infiltre eden lenfositlerin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (116-118).

## 2.8. Tedavi

DKİS tedavisinde lokal tedavi mastektomi ve meme koruyucu tedavi; lumpektomi (meme koruyucu cerrahi, geniş eksizyon veya parsiyel mastektomi olarak da adlandırılır) ve çoğu durumda adjuvan radyoterapiden oluşur. Uygun tedavi seçeneği tümörün boyutuna, lokal nüks riskine ve hastanın tedavilerin risklerine ve yararlarına karşı tutumuna göre belirlenir. Düşük riskli hasta grubundaki uygun hastalarda radyoterapi ihmal edilebilir. Endokrin tedavinin ER pozitif DKİS’de hem ipsilateral hem de kontralateral hastalık gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir. Anti Her-2 tedavinin etkinliği ile ilgili çalışmalar sürmektedir. DKİS’de uzak metastaz riskinin düşük olması ve genel prognozun iyi olması nedeniyle kemoterapinin tedavide yeri yoktur.

### 2.8.1. Cerrahi

Cerrahi tedavide mastektomi veya meme koruyucu cerrahi (MKC) tercih edilir. Mastektomi çok düşük lokal nüks oranı ile oldukça başarılı uzun süreli sağkalım sağlar, tümör boyutu, görünüm ve derecesine bakılmaksızın %98 oranında küratif bir tedavidir. (119, 120). Mastektominin en önemli endikasyonu kozmetik olarak kabul edilecek şekilde negatif sınırlar ile eksize edilemeyecek büyük bir lezyon olmasıdır.



Mastektomi sonrası nüksler invaziv karsinomun tanınmaması, yetersiz cerrahi sınır veya meme sonrasının tam çıkarılamaması nedeniyle görülür. Meme koruyucu cerrahi memenin korunması, ameliyat ve iyileşme süresinin daha kısa olması nedeniyle hastalar tarafından tercih edilmektedir. MKC mastektomiye oranla daha az morbiditeye yol açar ama daha yüksek lokal nüks riski ile ilişkilidir. 2015 yılında SEER veritabanında yer alan DKİS tanısı almış 108.196 hastayı inceleyen bir çalışmada MKC ve mastektomi yapılan hastalar arasında 10 yıllık meme kanserine nedeniyle olan mortalitede anlamlı fark olmadığı görülmüştür (4). Farklı kadranlarda birden fazla odak olması, memeye oranla tümör boyutunun büyük olması, kasa veya fasyaya yakın olup negatif cerrahi sınırın elde edilmesi zor olan vakalarda, göğüse radyoterapi öyküsü ve gebelik gibi durumlarda MKC önerilmez. Bu hastalarda mastektomi daha uygun olan seçenektir. Memenin aynı kadranında birden çok odak olması ise MKC için kontrendikasyon oluşturmaz. Sentinel lenf nodu biyopsisi MKC veya mastektomi planlanan hastalarda rutin olarak önerilmez. Mastektomi sonrası radyoterapi rutin önerilmez ama geniş cerrahi sınır pozitifliği durumunda vaka bazında değerlendirilebilir. MKC ve RT ile yalnızca lumpektomi karşılaştırıldığında ipsilateral memede nüks daha az görülmüştür ama sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (121, 122). MKC ile tedavi edilen hastalarda 2 mm'lik cerrahi sınır düşük ipsilateral nüks oranları ile ilişkilidir ve tüm meme radyasyon tedavisi uygulanan hastalar için yeterli bir sınır olarak kabul edilmektedir. Cerrahi sınırın 2 mm'den yakın olduğu durumlarda ise yeniden cerrahi gerekliliği açısından değerlendirilmelidir (123).

### **2.8.2 Radyoterapi**

Radyoterapi operasyon sonrası ilk 8 hafta içinde tüm meme radyasyon tedavisi şeklinde 4-5 hafta boyunca günlük 1,8-2 Gy fraksiyonlardan oluşur ve toplam uygulanan doz 45-50 Gy'dir. Yapılan bir çalışmada adjuvan RT ilk 8 hafta içinde uygulanan hastalarda, 12 hafta ve sonrasında RT alan hastalara oranla yapılmasına oran ile daha düşük ipsilateral nüks görülmüştür (124). DKİS tanılı hastalarda nükslerin yaklaşık %50'si invaziv karsinomdur ve hem invaziv hem invaziv olmayan nükslerin azaltılmasında RT'nin faydası görülmüştür. Erken Meme Kanseri Araştırmacıları İşbirliği Grubu (EBCTCG) metaanalizinde 8,9 yıllık takip sürecinde RT'nin ipsilateral meme olaylarını yarı yarıya azalttığını göstermiştir (125). Radyoterapi, MKC ile tedavi edilen hastalar için rutin önerilir ama ileri yaş, yaygın

komorbidite ve 1 cm üstünde geniş negatif sınırlar ile rezeke edilmiş düşük dereceli, tümör boyutu 2,5 cm altında tümör odakları bulunan hastalarda uygulanmayabilir (106, 126). Gen analizini temel alan Oncotype DX DCIS nüks skoru cerrahi sonra RT'nin ihmal edebileceği hastaları belirlemek için kullanılmaktadır. Solin ve ark (12) çalışmasında ipsilateral nüks gelişme riski düşük skorlu grupta %12, orta risk grupta %25, yüksek risk grupta %27 olduğu görüldü. 1200 DKİS hastası ile yapılan bir çalışmada 10 yıllık takipte düşük riskli grupta %7,5, orta risk grupta %13,6, yüksek risk grupta %20,5 oranında nüks görüldü. (127). Yüksek risk DKİS hastalar düşük risk skoruna sahip hastalara oranla cerrahi sonrası RT'den büyük fayda gördüler. Yüksek risk grubunda 10 yıllık lokal nüks riski RT almayan hastalarda %33, RT alanlarda %20, düşük risk grubunda ise RT almayanlarda %16, RT alanlarda ise %9 şeklindeydi. Bununla beraber RT almayan düşük risk skorlu hasta grubunda ipsilateral nüks riski kontralateral nüks beklenen hastalardan fazla olduğu görüldü.

### **2.8.3 Endokrin Tedavi**

Östrojen reseptörü DKİS lezyonlarının %80'inde pozitifdir ve komedo olmayan DKİS'de daha sık görülür (128). İlerleyen dönemde kanser gelişme riskini azaltmak için hormon reseptör durumuna göre hasta endokrin tedavi açısından değerlendirilir. Endokrin tedavi nüks oranlarını azaltır fakat sağkalımı iyileştirdiği gösterilememiştir. MKC uygulanan östrojen reseptörü pozitif hastalarda tedavide ve sonraki dönem kanser riskini azaltmak amacıyla premenopozal hastalarda tamoksifen ve postmenopozal hastalarda tamoksifen veya anastrozol kullanımı 5 yıl süre ile önerilir. MKC yapılan hastalarda postoperatif dönemde tamoksifen kullanımının invaziv meme kanseri gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (122, 129, 130). Bir metaanalizde MKC sonrası tamoksifen kullanımı ipsilateral DKİS nüks (HR:0,75 %95GA:0,61-0,92) ve kontralateral DKİS nüks (RR:0,50 %95GA:0,28-0,87) riskini azalttığı gösterildi (131). NSABP-35 çalışması MKC uygulanan hormon reseptör pozitif postmenopozal hastalarda anastrozolün tamoksifene kıyasla 10 yıllık meme kanseri gelişme riskinde daha fazla azalmayı sağladı (132). Mastektomi uygulanmış hormon reseptör pozitif hastalarda kontralateral nüks riskinden korunmak için endokrin tedavi verilebilir. Hormon reseptör negatif tek taraflı meme için MKC veya mastektomi yapılmış hastalarda ipsilateral veya kontralateral meme kanseri gelişmesini önlemek için endokrin tedavi verilebilir. Bilateral mastektomi yapılan hastalarda endokrin tedavinin yeri yoktur.

**Anti-Her-2 Tedavi:** Güncel kılavuzlarda DKİS’de Her-2’nin rutin olarak test edilmesi önerilmemektedir. DKİS invaziv meme kanseri ile karşılaştırıldığında daha fazla Her-2 eksprese eder (133). Her-2 pozitif DKİS’de anti-Her-2 tedavinin yerini araştıran çalışmalar sürmektedir. Bu konudaki ilk prospektif, randomize çok merkezli çalışma olan NSABP-43’te yüksek riskli Her-2+ DKİS hastalarda cerrahi sonrası yalnızca RT alan hastalar ile cerrahi sonrası RT ve trastuzumab verilen hastaları karşılaştırmaktı.(134) 5 yıllık takipte 34’ü invaziv ve 76’sı in situ olmak üzere 114 ipsilateral nüks görüldü. Postoperatif RT’ye trastuzumab eklenmesi ipsilateral nüks oranında %19 oranında azalma sağlasa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (135). ABD Ulusal Kanser Veri Tabanındaki veriler incelenerek yapılan bir retrospektif çalışmada 1927 hastanın 430’u Her-2 yönelik tedavi alırken 1497 hasta anti Her-2 tedavi almadı. 5 yıllık sağkalım, anti Her-2 tedavi alanlarda %97,7 iken Her-2’ye yönelik tedavi almayanlarda %95,8’di (136). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,043$ ). Ancak bu sağkalım yararı NSABP-43 çalışmasında görülmemiştir. Mevcut veriler DKİS’de Her-2’ye yönelik tedavinin kullanımı desteklemek için yeterli değildir. Bu nedenle DKİS hastalarında tedavi planlanmasını değiştirmez.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2005 ile Aralık 2022 tarihleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde DKİS tanısı alan hastalar tarandı. Tespit edilen 407 hastanın içerisinde saf DKİS olan 179 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Tümör patolojisi invaziv duktal karsinom ile birliktelik gösteren DKİS tanılı hastalar, patoloji sonuçları ve dosya bilgilerinde eksik veriler bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların bilgileri; retrospektif olarak anamnez bilgileri, patoloji sonuçları, ameliyat raporları ve hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi. Hastaların tanı aldığı yaş ve tarih, menopoz durumu, operasyon türü, tümör boyutu, cerrahi sınır, nükleer derece, komedo nekroz varlığı, operasyon sonrası radyoterapi öyküsü, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi, MKC sonrası lokal nüks durumu, hastanın takip süresi ve lokal nükse kadar geçen süre kayıt altına alındı.

Tümör derecesi, tübül ve gland oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısına göre değerlendirme yapan Modifiye Bloom Richardson sistemindeki üç aşamalı nükleer derece sistemine uygun şekilde düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırıldı. Lokal hastalıksız sağkalım, primer cerrahiden ipsilateral lokal nüks tarihine kadar geçen süre ay cinsinden belirtildi. İmmünohistokimyasal değerlendirmede ER ve PR durumu için %1 ve üzeri pozitif olarak kabul edildi. Her-2 ekspresyonu 0, +1, +2 olanlar negatif, Her-2 +3 olanlar pozitif olarak değerlendirildi. Her-2 durumu şüpheli olan vakalar in situ hibridizasyon (ISH) sonuçlarına göre değerlendirildi. Ki-67 proliferasyon indeksi %15'ten küçük olanlar düşük, Ki-67 indeksi %15 ve üzeri olanlar yüksek olarak değerlendirildi.

Araştırma öncesinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan 29.5.23 tarih, B.30.2.ODM.0.20.08/235-256 sayılı ve 2023/158 karar numaralı yazısı ile onay alınmıştır.

Tanımlayıcı bulgular kategorik değişkenler için sayı ve yüzde dağılımları ile sunulmuştur. Çözümleyici analizlerde, kategorik değişkenlerin birbirleriyle ilişkisi Pearson ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. İkili analizlerde Her-2 pozitifliği ile ilişkili olduğu belirlenen değişkenlerden oluşturulan model ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Nüksüz sağkalım ile ilişkili değişkenlerin

belirlenmesinde Kaplan-Meier yöntemi ve Log-rank testi kullanılmıştır. İkili analizlerde nüksüz sağkalım ile ilişkili olduğu belirlenen değişkenlerden oluşturulan model ile çok değişkenli cox regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak belirlenmiştir. Verilerin girişı ve istatistiksel analizi IBM SPSS 24.0 paket programı ile gerçekleştirilmiştir.



#### 4.BULGULAR

179 hastadan 53 (%29,61) hastanın Her-2 pozitif, 126 (%70,29) hastanın Her-2 negatif olduğu görüldü. Ki-67 çalışılan 144 hastanın 43'ünde (%29,86) Ki-67 indeksi yüksek, 101 (%70,14) hastanın Ki-67 indeksi düşük olarak saptandı. 179 hasta içerisinde 27 (%15,08) hastanın takiplerde nüks ettiği görüldü. Bu hastalardan 15 hasta (%55,55) invaziv karsinom, 12 hasta (%44,44) ise DKİS şeklinde nüks etti. İnvaziv nükslerin lokorejyonel metastazlar olduğu görüldü ve uzak metastaz şeklinde nüks eden hasta görülmedi. Hastalar ile ilgili klinik ve patolojik özellikler Tablo-4 görülmektedir.

**Tablo 4.** Hastaların klinik ve patolojik özellikleri

|                      |             | Hasta Sayısı ve Yüzde |
|----------------------|-------------|-----------------------|
| Yaş                  | <40         | 16(8,94)              |
|                      | 40-60       | 118(65,92)            |
|                      | >60         | 45(25,14)             |
| Menopoz              | Var         | 89(49,72)             |
|                      | Yok         | 90(50,28)             |
| Tümör Boyutu         | ≤ 20 mm     | 66(36,87)             |
|                      | >20-≤ 50 mm | 68(37,98)             |
|                      | >50 mm      | 45(25,13)             |
| Komedo Nekroz        | Var         | 83(46,37)             |
|                      | Yok         | 96(53,63)             |
| Nükleer Derece       | Grade 1     | 9(5,03)               |
|                      | Grade 2     | 57(31,84)             |
|                      | Grade 3     | 113(63,13)            |
| Cerrahi Sınır        | <1 mm       | 63(35,20)             |
|                      | 1-10 mm     | 83(46,37)             |
|                      | >10 mm      | 33(18,44)             |
| Radyoterapi          | Var         | 77(43,02)             |
|                      | Yok         | 102(56,98)            |
| Östrojen Reseptör    | Pozitif     | 121(67,60)            |
|                      | Negatif     | 58(32,40)             |
| Progesteron Reseptör | Pozitif     | 103(57,54)            |
|                      | Negatif     | 76(42,46)             |
| Her-2                | Pozitif     | 53(29,61)             |
|                      | Negatif     | 126(70,39)            |
| Ki-67                | Düşük       | 101(70,14)            |
|                      | Yüksek      | 43(29,86)             |

Her-2 pozitif hastaların daha büyük tümör boyutu, daha yüksek nükleer derece, komedo nekroz varlığı, ER negatifliği, PR negatifliği ve daha yüksek Ki-67

proliferasyon indeksi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu saptandı. Bulgular tablo-5’de görülmektedir.

**Tablo 5.** Hastaların Her-2 durumu ile klinik ve patolojik özellikler arasındaki ilişki

| Değişkenler    | Her-2 Durumu               |                        |                         | p değeri |
|----------------|----------------------------|------------------------|-------------------------|----------|
|                | Toplam hasta<br>n:179 n(%) | Pozitif<br>n:53(29,61) | Negatif<br>n:126(70,39) |          |
| Yaş            |                            |                        |                         | 0,111    |
| <40            | 16(8,94)                   | 3(5,66)                | 13(10,32)               |          |
| 40-60          | 118(65,92)                 | 41(77,36)              | 77(61,11)               |          |
| >60            | 45(50,28)                  | 9(16,98)               | 36(28,57)               |          |
| Tümör Boyutu   |                            |                        |                         | <0,001   |
| ≤ 20mm         | 66(36,87)                  | 11(20,75)              | 55(43,65)               |          |
| >20mm- ≤ 50 mm | 68(37,98)                  | 22(41,50)              | 46(36,50)               |          |
| >50 mm         | 45(25,13)                  | 20(37,73)              | 25(19,84)               |          |
| Nükleer Derece |                            |                        |                         | <0,001   |
| Grade 1        | 9(5,03)                    | 0(0)                   | 9(7,14)                 |          |
| Grade 2        | 57(31,84)                  | 8(15,09)               | 49(38,89)               |          |
| Grade 3        | 113(63,13)                 | 45(84,91)              | 68(53,97)               |          |
| Komodo Nekroz  |                            |                        |                         | 0,015    |
| Pozitif        | 83(46,37)                  | 32(60,38)              | 51(40,48)               |          |
| Negatif        | 96(53,63)                  | 21(39,62)              | 75(59,52)               |          |
| ER             |                            |                        |                         | <0,001   |
| Pozitif        | 121(67,60)                 | 24(45,28)              | 97(76,98)               |          |
| Negatif        | 58(32,40)                  | 29(54,72)              | 29(23,02)               |          |
| PR             |                            |                        |                         | <0,001   |
| Pozitif        | 103(57,54)                 | 18(33,96)              | 85(67,46)               |          |
| Negatif        | 76(42,46)                  | 35(66,04)              | 41(32,54)               |          |
| Ki-67          |                            |                        |                         | <0,001   |
| Düşük          | 101(70,14)                 | 17(37,78)              | 84(84,85)               |          |
| Yüksek         | 43(29,86)                  | 28(62,22)              | 15(15,15)               |          |

Çalışmamızda 179 hastanın 27’sinde nüks olduğu saptandı. Nüks görülen 27 hastanın 17’si Her-2 pozitif ve 10’u Her-2 negatifti. Her-2 pozitifliği ile nüks arasında anlamlı ilişki saptandı. 144 hasta Ki-67 açısından değerlendirildi ve nüks görülen 27 hastanın 25’inin Ki-67 sonucu mevcuttu. Bu 25 hastadan 21’inin Ki-67 indeksi yüksek, 4 hastanın ise Ki-67 indeksi düşüktü. Ki-67 indeksinin yüksek olması ile nüks arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. İlgili veriler tablo 6’de verilmiştir. Her-2 pozitifliği ve Ki-67 indeksi yüksekliği birlikte görülen hastalarda, bu birlikteliğin görülmediği hastalara oranla daha fazla lokal nükse neden olduğu görüldü. Bulgular tablo 6 ve tablo 7’de özetlenmiştir.

**Tablo 6.** MKC uygulanan Saf DKİS hastaların lokal nüksü ile ilgili faktörler

| Değişkenler    | Nüks                  |             |              | p değeri         |
|----------------|-----------------------|-------------|--------------|------------------|
|                | Toplam Hasta<br>n:179 | Var<br>n:27 | Yok<br>n:152 |                  |
| Yaş            |                       |             |              |                  |
| <40            | 16(8,94)              | 2(12,50)    | 14(87,50)    | 0,348            |
| 40-60          | 118(65,92)            | 21(17,80)   | 97(82,20)    |                  |
| >60            | 45(50,28)             | 4(8,89)     | 41(91,11)    |                  |
| Menopoz        |                       |             |              |                  |
| Var            | 89(49,72)             | 12(13,48)   | 77(86,52)    | 0,552            |
| Yok            | 90(50,28)             | 15(16,67)   | 75(83,33)    |                  |
| Tümör Boyutu   |                       |             |              |                  |
| ≤ 20mm         | 66(36,87)             | 4(6,06)     | 62(93,93)    | <b>0,024</b>     |
| >20mm- ≤ 50 mm | 68(37,98)             | 12(17,64)   | 56(82,35)    |                  |
| >50 mm         | 45(25,13)             | 11(24,44)   | 34(75,55)    |                  |
| Nükleer Derece |                       |             |              |                  |
| Grade 1        | 9(5,03)               | 0(0)        | 9(100)       | <b>0,003</b>     |
| Grade 2        | 57(31,84)             | 2(3,51)     | 55(96,49)    |                  |
| Grade 3        | 113(63,13)            | 25(22,12)   | 88(77,88)    |                  |
| Cerrahi Sınır  |                       |             |              |                  |
| <1 mm          | 63(35,20)             | 15(23,81)   | 48(76,19)    | <b>0,040</b>     |
| 1-10 mm        | 83(46,37)             | 10(12,05)   | 73(87,95)    |                  |
| >10 mm         | 33(18,44)             | 2(6,06)     | 31(93,94)    |                  |
| Komodo Nekroz  |                       |             |              |                  |
| Var            | 83(46,37)             | 20(24,10)   | 63(75,90)    | <b>0,002</b>     |
| Yok            | 96(53,63)             | 7(7,29)     | 89(92,71)    |                  |
| RT             |                       |             |              |                  |
| Var            | 77(43,02)             | 13(16,88)   | 64(83,12)    | 0,559            |
| Yok            | 102(56,98)            | 14(13,73)   | 88(86,27)    |                  |
| ER             |                       |             |              |                  |
| Pozitif        | 121(67,60)            | 19(15,70)   | 102(84,30)   | 0,738            |
| Negatif        | 58(32,40)             | 8(13,79)    | 50(86,21)    |                  |
| PR             |                       |             |              |                  |
| Pozitif        | 103(57,54)            | 14(13,59)   | 89(86,41)    | 0,516            |
| Negatif        | 76(42,46)             | 13(16,88)   | 63(82,89)    |                  |
| Her-2          |                       |             |              |                  |
| Pozitif        | 53(29,61)             | 17(32,08)   | 36(67,92)    | <b>&lt;0,001</b> |
| Negatif        | 126(70,39)            | 10(7,94)    | 116(92,06)   |                  |
| Ki-67 indeksi  |                       |             |              |                  |
| Düşük          | 101(70,14)            | 4(3,96)     | 97(96,04)    | <b>&lt;0,001</b> |
| Yüksek         | 43(29,86)             | 21(48,84)   | 22(51,16)    |                  |

**Tablo 7.** Her-2 pozitif ve Ki-67 indeksi yüksek hastaların Her-2 negatif ve Ki-67 düşük hastalar ile lokal nüks açısından karşılaştırılması

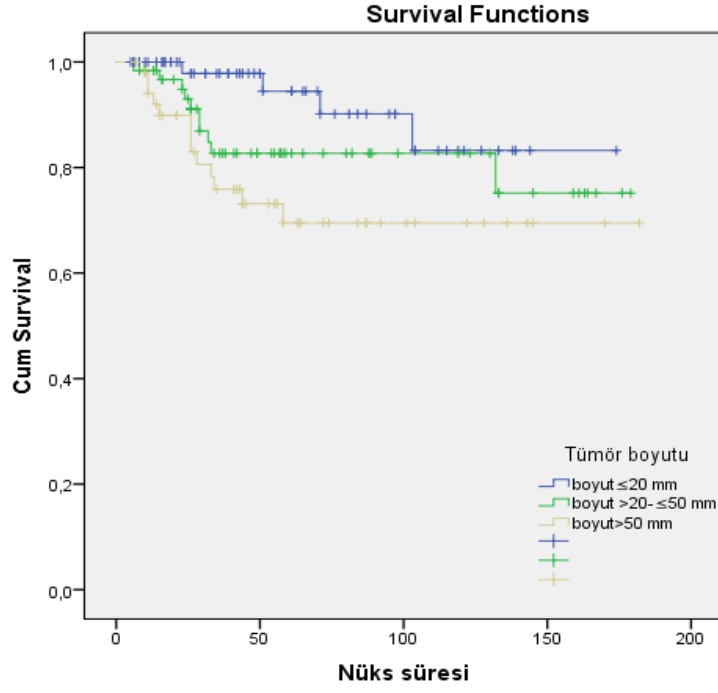
|                                  | Toplam<br>n:144(%) | Nüks var<br>n:25(%) | Nüks yok<br>n:119(%) | p değeri         |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|------------------|
| Her-2 pozitif ve<br>Ki-67 yüksek | 28(19,44)          | 14(50)              | 14(50)               | <b>&lt;0,001</b> |
| Her-2 negatif ve<br>Ki-67 düşük  | 84(58,33)          | 3(9,48)             | 105(90,52)           |                  |



Hastaların ortalama hastaliksız sağkalım süresi 149 aydı. Tümör boyutunun küçük olması, cerrahi sınırı >1 mm daha geniş olması, komedo nekroz bulunmaması, düşük nükleer derece, Her-2 negatifliği ve Ki-67 indeksinin düşük proliferasyon olması daha uzun hastaliksız sağ kalım ile ilişkili bulundu. Her-2 pozitif hastalarda hastaliksız sağkalımın ortalama 99 ay, Her-2 negatif hastalarda bu sürenin 165 ay olduğu görüldü ve Her-2 pozitifliği daha kısa hastaliksız sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki saptandı. Hastaliksız sağkalım tümör boyutu ≤20 mm olanlarda 153 ay, >20-≤50 mm olanlarda 145 ay, >50 mm olanlarda 133 aydı. Komedo nekroz var olan hastalarda hastaliksız sağkalım 134 ay, komedo nekroz olmayan hastalarda 163 aydı. Cerrahi sınır 1 mm'den yakın olan hasta grubunda hastaliksız sağkalım ortalama 107 ay olup diğer hasta grubuna göre kısaydı. Ki-67 yüksek grupta 71 ay, Ki-67 düşük grupta 166 aydı. Bulgular tablo 8'de özetlenmiştir.

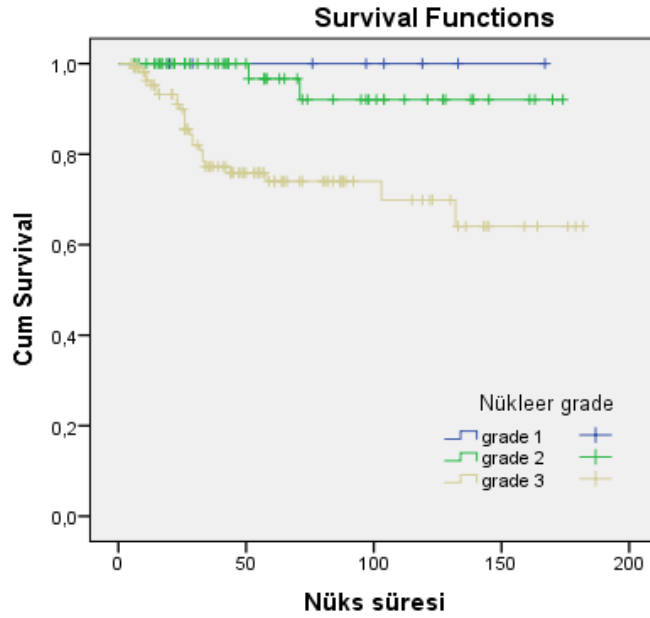
**Tablo 8.** Hastaliksız Sağkalım ile İlişkili Faktörler

|               | Hastaliksız Sağkalım |               |                   | p değeri         |
|---------------|----------------------|---------------|-------------------|------------------|
|               | Süre(ay)             | Standart Hata | %95 Güven Aralığı |                  |
| Yaş           | 154,98               | 15,88         | 123,85-186,12     | 0,215            |
| <40           | 145                  | 7,10          | 131,09-158,91     |                  |
| 40-60         | 144,96               | 6,66          | 131,91-158,01     |                  |
| >60           | 144,96               | 6,66          | 131,91-158,01     |                  |
| Tümör Boyutu  | 153,36               | 7,93          | 134,68-172,04     | <b>0,010</b>     |
| ≤ 20 mm       | 143,54               | 8,76          | 124,47-162,61     |                  |
| >20 mm        | 132,76               | 11,34         | 111,56-153,96     |                  |
| Cerrahi Sınır | 107,54               | 7,67          | 92,51-122,57      | <b>0,011</b>     |
| <1 mm         | 157,84               | 7,12          | 143,88-171,80     |                  |
| >1 mm         | 129,52               | 6,23          | 117,31-141,72     |                  |
| Komedo nekroz | 133,81               | 8,13          | 117,88-149,73     | <b>0,009</b>     |
| Var           | 162,60               | 7,16          | 148,16-176,24     |                  |
| Yok           |                      |               |                   |                  |
| RT            | 142,70               | 8,97          | 125,12-160,28     | 0,640            |
| Var           | 153,26               | 7,13          | 139,29-167,24     |                  |
| Yok           |                      |               |                   |                  |
| ER            | 147,42               | 6,52          | 134,65-160,20     | 0,985            |
| Pozitif       | 151,45               | 10,09         | 131,68-171,22     |                  |
| Negatif       |                      |               |                   |                  |
| PR            | 150,29               | 6,94          | 136,68-163,90     | 0,380            |
| Pozitif       | 147,44               | 8,67          | 130,44-164,44     |                  |
| Negatif       |                      |               |                   |                  |
| Her-2         | 99,33                | 8,49          | 82,70-115,96      | <b>&lt;0,001</b> |
| Pozitif       | 165,29               | 5,07          | 155,36-175,23     |                  |
| Negatif       |                      |               |                   |                  |
| Ki-67         | 166,30               | 6,67          | 153,23-179,36     | <b>&lt;0,001</b> |
| Düşük         | 71,34                | 9,47          | 52,78-89,89       |                  |
| Yüksek        |                      |               |                   |                  |



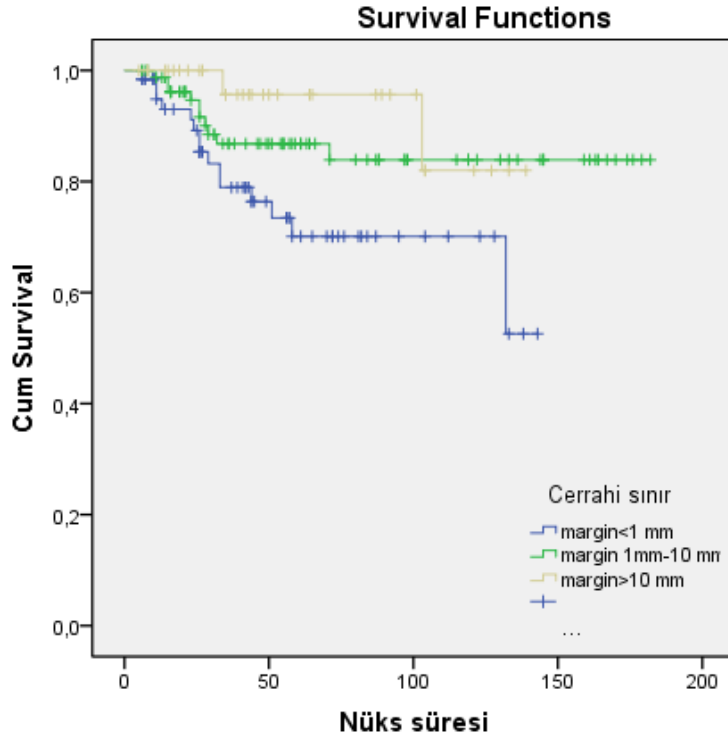
\*Takip süresi ay olarak verilmiştir.

**Şekil 1.** Tümör boyutu hastalıksız sağkalım ilişkisi



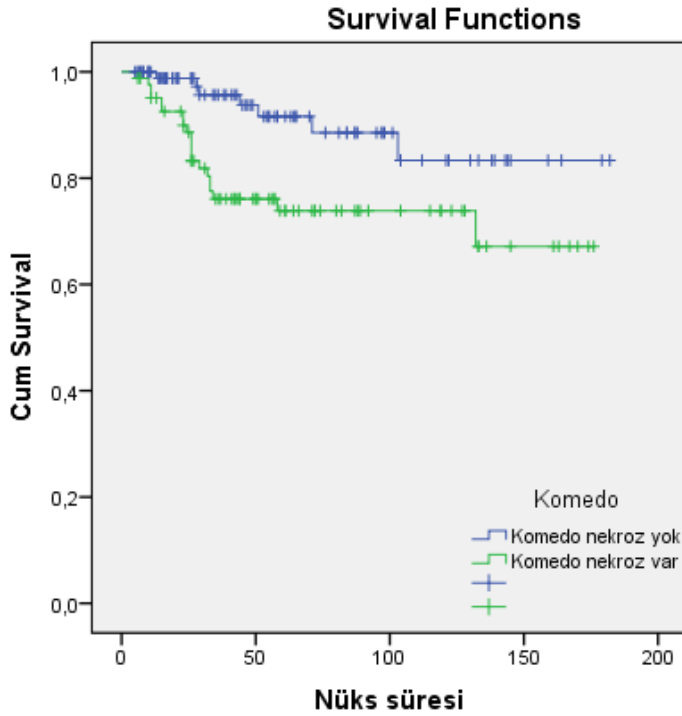
\*Takip süresi ay olarak verilmiştir.

**Şekil 2.** Nükleer derece ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki



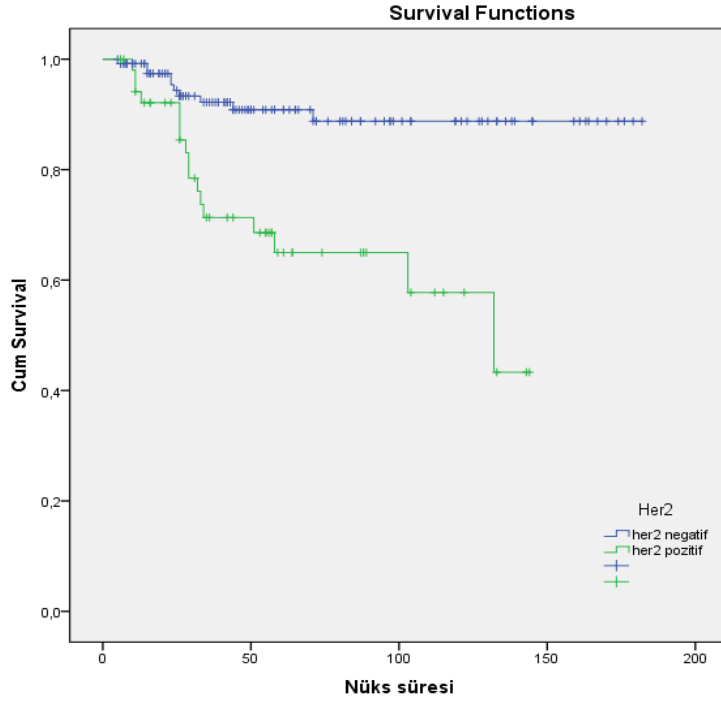
\*Takip süresi ay olarak verilmiştir.

**Şekil 3.** Cerrahi Sınır ve hastalıksız sağkalım ilişkisi



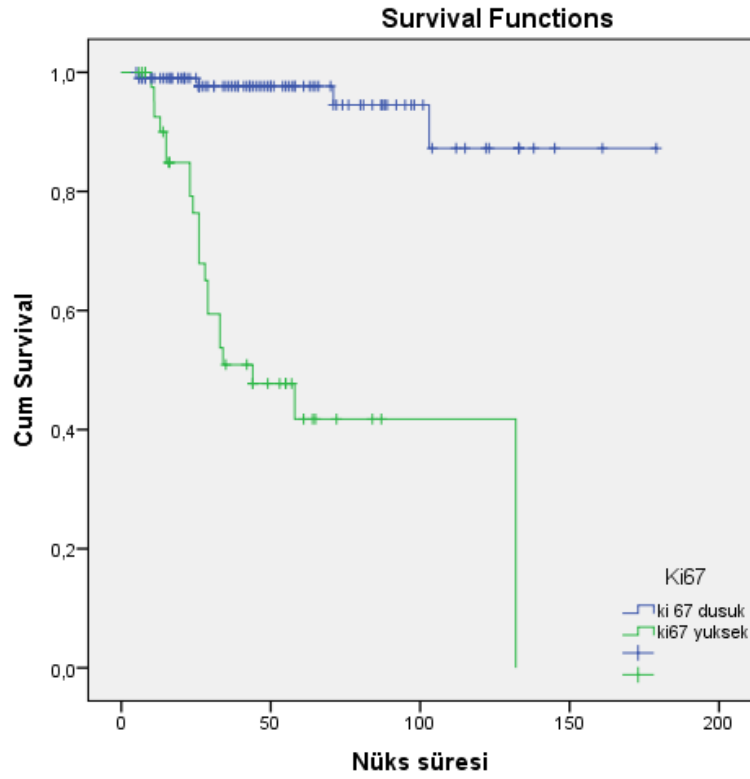
\*Takip süresi ay olarak verilmiştir.

**Şekil 4.** Komedo nekroz ve hastalıksız sağkalım ilişkisi



\*Takip süresi ay olarak verilmiştir.

Şekil 5. Her-2 ile hastalıksız sağkalım ilişkisi



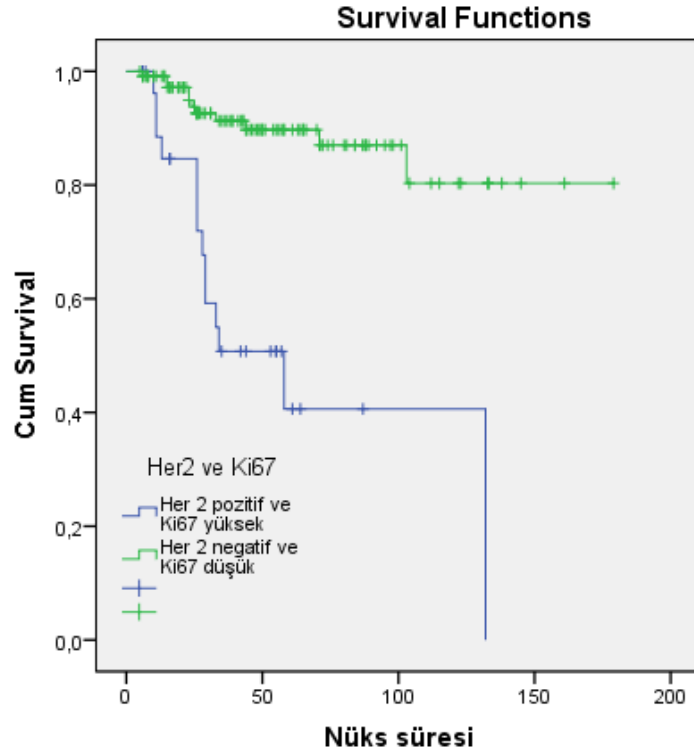
\*Takip süresi ay olarak verilmiştir.

Şekil 6. Ki-67 ile hastalıksız sağkalım ilişkisi

Her-2 pozitif/Ki-67 yüksek grup hastalar diğer gruplara göre daha kısa hastalıksız sağkalım ile ilişkili bulundu. Her-2 pozitif/Ki-67 grupta süre 71 ay, Her-2 negatif ve Ki-67 düşük grupta süre 155 aydı. Bulgular tablo 9'da özetlenmiştir.

**Tablo 9.** Her-2 pozitif ve Ki-67 indeksi yüksek hastaların Her-2 negatif ve Ki-67 indeksi düşük hastalar ile hastalıksız sağ kalım açısından karşılaştırılması

|                               | Hasta Sayısı<br>n:144 | Nüksüz Sağ Kalım Süresi |                |                   |                  |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------|-------------------|------------------|
|                               |                       | Süre(ay)                | Standart Sapma | %95 Güven Aralığı | p değeri         |
| Her-2 pozitif ve Ki-67 yüksek | 28(19,44)             | 71,01                   | 12,16          | 47,17-94,84       | <b>&lt;0,001</b> |
| Her-2 negatif ve Ki-67 düşük  | 84(58,33)             | 155,13                  | 7,35           | 140,73-169,53     |                  |



\*Takip süresi ay olarak verilmiştir.

**Şekil-9: Her-2/Ki-67 birlikteliği ile hastalıksız sağkalım ilişkisi**

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda DKİS hastalarda c-erb B2/Her-2 ekspresyonunun önemini, Her-2 ekspresyonun klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisini, MKC uygulanan DKİS tanımlı hastalarda lokal nüks ile ilişkili faktörler ve bunların hastalısız sağkalıma etkisini araştırmak amaçlandı.

Saf duktal karsinoma in situ tanısı almış ve meme koruyucu cerrahi yapılmış 179 hastada yaptığımız çalışmada Her-2 pozitif 53 (%29,7) hasta vardı. 27(%15,08) hastada ipsilateral nüks görüldü. Bu nükslerin içinde Her-2 pozitif 17 (%32,07) hasta, Her-2 negatif 10 (%7,9) hasta mevcuttu. İpsilateral nüks daha büyük tümör boyutu, cerrahi sınırın 1 mm'den yakın olması, yüksek nükleer derece, komedo tip nekroz varlığı, yüksek Ki-67 indeksi ile ilişkili bulundu. Hormon reseptör durumu ve yaş ile nüks arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. DKİS'de Her-2 pozitifliği kötü tümör özellikleri ile arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada gösterilse de Her-2 pozitifliği ile nüks arasındaki ilişki tartışmalıdır. Visser ve arkadaşlarının (137) 2.658 hastayı değerlendirdiği çalışmada Her-2 pozitifliği ile invaziv rekürrens arasında ilişki saptanmış. Nofech-Mozes ve ark. (112) yaptığı çalışmada Her-2 pozitif saf DKİS olan hastalarda daha fazla rekürrens olduğu görülmüş. Gong ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Her-2 pozitif hastalarda Her-2 negatif hastalara kıyas ile nüks riski 2,6 kat daha fazla bulunmuştur (138). Avrupa Onkoloji Enstitüsünün bir çalışmasında Her-2 pozitifliği invaziv nüksler ile ilişkilendirilmiştir. Toss ve ark. (139), Poulakaki ve ark. (140) ile Kim ve ark. (141) yaptığı çalışmalarda Her-2 durumu ile nüksler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği'nin Meme Çalışma Grubu'nun çok merkezli bir çalışmasında Her-2 durumu ile nüks arasında korelasyon görüldü ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (142). Curigliano ve ark. çalışmasında Her-2 pozitif DKİS vakalarının %50'si hormon reseptör negatif, yaklaşık %90'ında Ki-67 indeksi yüksek ve %60'ının nükleer derecesi yüksekti. Karsinoma in situ olan nükslere bakıldığında Her-2 pozitif olanlarda Her-2 negatif olanlara oran ile daha fazla nüks olduğu görüldü. Ancak bu çalışmada Her-2 durumu tüm nüksler ve invaziv nüksler ile ilişkili olarak bulunmadı (143). Di Cesare ve ark. (144) ve Noh ve ark. (145) yaptığı çalışmalarda da DKİS'de Her-2 overekspresyonu daha kötü klinik ve patolojik özellikler ile korele olmasına rağmen nüks riski ile ilişkili bulunmadı. Thorat ve ark. (146) çalışmasında ise Her-2 pozitif vakalarda lokal nüksün arttığı gösterildi ama

invaziv nüks ile Her-2 pozitifliği arasında anlamlı ilişki görülmedi. Borqguist ve ark. (7) ise bu bulguların aksine Her-2 pozitif hastalarda özellikle ilk 10 yılda benzer nüks oranları saptanmışken 10 yıldan sonra Her-2 pozitif olan hastalarda daha geç invaziv nükslerin olduğu belirtilmiştir ve daha uzun hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu sonucuna varılmış. DKİS Her-2 pozitifliğinin ipsilateral nüks ile ilişkisini belirlemek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda 144 hastanın Ki-67 verisi vardı. Bu hastaların %30'u Ki-67 indeksi  $\geq$ %15, %70'inin Ki-67 indeksi  $<$ %15'di. Her-2 pozitif hastaların %62'sinin Ki-67 indeksi  $\geq$ %15, %38'inin Ki-67 indeksi  $<$ 15'di. Her-2 pozitifliği ile Ki-67 yüksek proliferasyonu ile ilişkili bulundu ( $p<0,001$ ). Ki-67 çalışılan hastalardan 25'inde nüks görüldü ve bu hastaların 21'inin Ki-67 indeksi yüksekti. Ki-67 indeksi yüksek hasta grubunda hastalıksız sağkalım ortalama 71 ay, Ki-67 indeksi düşük grupta ise 166 aydı. Her-2 pozitif ve Ki-67 indeksi yüksekliği birlikte olan hastalarda ortalama 71 ay, diğer profildeki hastalarda 155 aydı. Curigliano ve ark. (143) çalışmasında Her-2 pozitif hastaların %90'ının Ki-67 indeksi yüksekti ve iki faktör arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,001$ ). Bu çalışmada Her-2 pozitifliği ile in situ nüks arasında ilişki saptanırken, invaziv lokal nüks ile anlamlı ilişki görülmedi. DKİS'de Her-2 pozitifliği ve Ki-67 indeksinin yüksekliğinin birlikteliğinin klinik önemi tam olarak belirlenmiş değildir. Rakovitch ve ark. (15) çalışmasında Her-2 pozitif/Ki-67 indeksi yüksek hasta grubunda lokal nüksün yaş ve tümör derecesinden bağımsız olarak arttığı görüldü (HR:3,22, %95 GA,  $p=0,003$ ). Toronto Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, Her-2 pozitif/Ki-67 indeksi yüksek DKİS hastalarında evre ve yaştan bağımsız olarak lokal nüks riski önemli ölçüde daha yüksekti (15). Davis ve ark. çalışmasında da Her-2 pozitifliği ile Ki-67 indeksinin yüksekliğinin beraber görülmesi DKİS nüksü için anlamlı bulunmuştur (18). Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile uyumludur.

Lari ve Kuerer'in 36 çalışmayı ele alarak yaptığı sistematik derlemede DKİS Her-2 pozitifliği ortalama %40 (%9-67) olduğu görülmüş (2). Miligy ve ark. (102) 30 yıllık zaman aralığındaki hastaları kapsayan 128 Her-2 pozitif hastanın bulunduğu çalışmasında erken döneminde Her-2 pozitif hastaların oranı %30 iken, zaman içerisinde Her-2 pozitif hasta sayısı %20 oranına gerilemiş. Literatürdeki erken dönem çalışmalarda DKİS'de Her-2 pozitifliği %60 ve üzerinde görülmüş (147, 148). Güncel çalışmalarda ise Her-2 pozitifliği daha düşük oranlarda görülmektedir.

Bu tarama mamografilerinin yaygınlaşması ile düşük-orta evre DKİS tanısının artması ile ilişkili görünmektedir.

Çalışmamızda Her-2 pozitif hastalarda daha büyük tümör boyutu, komedo nekroz varlığı, daha yüksek nükleer derece, ER ve PR negatifliği ve daha yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi ile anlamlı ilişki olduğu görüldü. Daha büyük tümör boyutu, yüksek nükleer derece, cerrahi sınırın <1 mm yakın olması, komedo nekroz varlığı, Her-2 pozitifliği ve Yüksek Ki-67 indeksi ipsilateral nüks ve daha kısa hastalıksız sağkalım ile ilişkili bulundu. Yaş ve hormon reseptör durumu ile anlamlı ilişki saptanmadı. Her-2 pozitif hastalarda Her-2 negatif hastalara göre ve Her-2 pozitif/Ki-67 indeksi yüksek hastalarda Her-2 negatif ve Ki-67 indeksi düşük hastalara oranla daha kısa hastalıksız sağkalım görüldü. Her-2 pozitif hastalarda hastalıksız sağkalımın ortalama 99 ay, Her-2 negatif hastalarda bu sürenin 165 ay olduğu görüldü. Noh ve ark. (145) yaptığı çalışmada Her-2 pozitifliği yüksek nükleer derece, komedo tip nekroz varlığı ve hormon reseptör negatifliği ile ilişkili bulunmuştur ( $p<0,0001$ ). Ama bu çalışmada lokal nüks ile ilişki saptanmamıştır ( $p=0,1764$ ). Miligy ve ark. (102) 651 hasta ile yaptığı çalışmada Her-2 pozitif DKİS hastalarda daha büyük tümör boyutu, yüksek nükleer derece, komedo tip nekroz varlığı, hormon reseptör negatifliği, yüksek Ki-67 indeksi ile ilişkili bulundu ( $p<0,001$ ). Williams ve ark. (149) 314 DKİS hastası ile yaptığı çalışmada Her-2 pozitifliği yüksek nükleer derece ve yüksek Ki-67 indeksi ile ilişkili olduğu gösterilmiş. Poulakaki ve ark. çalışmasında yüksek Ki-67 indeksi ile nüks arasından anlamlı ilişki saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda hasta yaşı ile Her-2 durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ( $p=0,111$ ). Di Cesare ve ark. (144) yaptığı çalışmada Her-2 pozitifliği ile genç hasta yaşı arasında anlamlı ilişki bulundu. Ama bu çalışmada hasta yaşının lokal nüks için prediktif faktör olmadığı görüldü. Poulakaki ve ark. (140) çalışmasında genç hasta yaşı ile nüks arasında ilişkili saptandı. Çalışmamızda ise 40 yaş altında olan hastalarda dahil olmak üzere hasta yaşı ile nüks arasında anlamlı ilişki görülmedi.

Çalışmamızda Her-2 pozitif hastalar tümör boyutu açısından değerlendirildiğinde Her-2 pozitifliği ile daha büyük tümör boyutu arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,001$ ). Beş cm'den büyük tümör boyutu olan hastalarda nüks riski açısından anlamlı risk artışı saptandı ( $p=0,024$ ). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Borgquist ve ark. (7) çalışmasında Her-2 overekspresyonunun daha büyük tümör boyutu ile



anlamli ilişkili olduğu göstermiştir. Tümör boyutu ile karsinoma in situ nüks arasında ilişki saptanırken invaziv nüks ile ilişki görülmedi. Her-2 pozitif DKİS tanısı alan hastalarda Her-2 negatiflere oran ile daha az ipsilateral nüks görüldü. Miligy ve ark. (102) çalışmasında tümör boyutu invaziv rekürrens ile ilişkili bulundu ( $p=0,024$ ). Tüm nüksler ve karsinoma in situ nüksler arasında ise tümör boyutu ile anlamlı ilişki görülmedi.

Her-2 pozitif hastaların %15'i grade 2 ve %85'i grade 3'tü. Her-2 pozitif grade 1 hasta yoktu. Her-2 pozitifliği yüksek nükleer derece ile ilişkili bulundu ( $p=0,001$ ). Nüks görülen 27 hastadan 25 hastanın grade 3 ve 2 hastanın grade 2 olduğu görüldü. Nükleer derece ile nüks arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,003$ ). Çalışmamıza benzer şekilde Di Cesare ve ark, Poulakaki ve ark, Borgquist ve ark. yaptığı çalışmalarda Her-2 pozitifliği ile yüksek nükleer derece arasında anlamlı ilişki bulundu. O'Keefe ve ark. (150) çalışmasında Her-2 pozitif DKİS tanıdan sonraki ilk beş yıl içinde artmış ipsilateral nüks riski ile ilişkili bulundu. Latta ve ark. (151) bulguları da çalışmamız ile uyumludur.

Her-2 pozitif DKİS hastalarda yüksek riskli hastalar olduğu ve daha agresif seyirli olduğu bilinmektedir. Her-2 pozitif hastaların 32'si komedo nekroz pozitif, 21'i komedo nekroz negatifti. Her-2 pozitifliği komedo tip nekroz varlığı ile ilişkili bulundu ( $p=0,015$ ). Çalışmamızda nüks görülen 27 hastanın içinde 20 hastada komedo nekroz görülürken 7 hastada ise komedo nekroz yoktu. Komedo nekroz varlığı ile lokal nüks arasında anlamlı ilişki görüldü ( $p=0,002$ ). Komedo nekroz var olan hastalarda hastalıksız sağkalım 134 ay, komedo nekroz olmayan hastalarda 163 aydı. Literatürdeki veriler çalışmamız ile uyumludur. Claus ve ark. (152) ve O'Keefe ve ark. çalışmalarında Her-2 pozitifliği komedo nekroz varlığı ile ilişkili bulundu. Hormon reseptör negatifliği ile Her-2 pozitifliği, yüksek nükleer derece, komedo nekroz varlığı ile ilişki görüldü. Miligy ve ark. (102) çalışmalarında da Her-2 pozitifliği ve komedo tip nekroz arasındaki ilişki gösterilmiştir ( $p=0,026$ ).

Çalışmamızda nüks görülen 27 hastanın 15'inde cerrahi sınır 1 mm altında iken, 10 hasta 1-10 mm arasında ve 2 hastada 10 mm'den büyük cerrahi sınır vardı. Cerrahi sınır 1 mm'den yakın olan hasta grubunda hastalıksız sağkalım ortalama 107 ay olup 1 mm'den büyük cerrahi sınıra sahip hastalarda 144 aydı. Cerrahi sınır yakınlığı ile nüks arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ( $p=0,004$ ). Literatürde pozitif cerrahi

sınırın nüksü artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmişken, negatif cerrahi sınırın ne kadar geniş olması gerektiği tartışmalıdır. Van Zee ve ark. (105) yaptığı çalışmada pozitif cerrahi sınır olan DKİS hastalarda 10 yıllık takip sürecinde %31 oranında nüks görülürken, 1 cm ve daha büyük cerrahi sınır ile rezeksiyon yapılan hastalarda bu oranın %13 olduğu görüldü. Bu çalışmada daha geniş cerrahi sınırlar daha az lokal rekürrens ile ilişki bulundu ( $p=0,0003$  <2 mm için HR:0,78, 2-10 mm için HR:0,70, >10 mm için HR:0,44). Buna karşıt olarak Solin ve ark. (106) yaptığı bir çalışmada düşük-orta derece 2,5 cm boyutunda veya yüksek derece 1 cm boyutunda DKİS olan hastalarda tek başına eksizyon ile en az 3 mm'den büyük eksizyon yapılan hastalarda 5 mm, 5-9 mm ve  $\geq 10$  mm eksizyon yapılan hastalar arasında nüks açısından anlamlı fark görülmemiş. Cerrahi sonrası RT alan hastalarda 2 mm'lik cerrahi sınır nüks riskini önemli ölçüde azaltmaktadır ama daha geniş cerrahi sınır ek fayda sağlamadığına dair görüşler belirtilmiştir (107).

DKİS invaziv nükslerin görülebildiği bir hastalık olduğu için nüks açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi önemlidir. Çalışmamız özellikle bu hastaların belirlenmesi açısından değerli veriler sağlamaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif bir çalışma olması, hasta sayısının az olması, nüks eden hasta sayısının az olmasından dolayı invaziv ve lokal DKİS nüksleri açısından ayırım yapılarak değerlendirme yapılamaması bulunmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir (1). Tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve toplumsal taramaların daha geniş popülasyonlarda yapılması ile DKİS tanısı alan hasta sayısı her geçen gün artmaktadır (23). Bu hastaların takibinde prognostik ve prediktif faktörlerin daha isabetli şekilde belirlenmesi hastalığın daha başarılı tedavisi, daha az nüks görülmesi ve hastalıksız sağkalım için önem arz etmektedir. Her-2 invaziv meme kanserinde önemli bir prognostik ve prediktif faktördür (12). DKİS’de Her-2 ekspresyonunun önemi ile ilgili çalışmalar ve bu hastaların tedavisi ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır ve devam eden çalışmalar mevcuttur. Her-2’nin DKİS’de daha agresif tümör özellikleri ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (6). Bu hastalarda Her-2 pozitifliğinin nüks riskini artırması ise tartışmalıdır. Her-2 pozitif DKİS’de ipsilateral nüks riskinin daha fazla görüldüğü çalışmalar olduğu gibi nüks ile anlamlı ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Tümör proliferasyon indeksi Ki-67, günlük pratikte rutin olarak kullanılmaktadır. Çalışmalar DKİS’de Her-2 pozitifliğinin ve yüksek Ki-67 proliferasyon indeksinin daha fazla ipsilateral nüks ve daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu ve bunun önemli bir prediktif faktör olarak kullanılabileceğini göstermektedir (18).

Bizim çalışmamızda saf DKİS tanısı almış, meme koruyucu cerrahi yapılmış 179 hastalarda Her-2 pozitifliğinin daha agresif tümör özellikleri ile beraber olduğu görüldü. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak daha büyük tümör boyutunun, yüksek nükleer derecenin, komedo tip nekroz varlığının, cerrahi sınırın 1 mm’den yakın olmasının, Her-2 pozitifliğinin, yüksek Ki-67 proliferasyon indeksinin daha fazla ipsilateral nükse ve daha kısa hastalıksız sağkalıma yol açtığı görüldü. Her-2 pozitif /Ki-67 indeksi yüksek hastalar birlikte değerlendirildiğinde daha fazla nüks ve daha kısa hastalıksız sağkalım olduğu saptandı.

Meme kanseri ile ilgili kılavuzlarda DKİS’de Her-2 ekspresyonunun rutin olarak test edilmesi önerilmemektedir (8). DKİS ile ilgili prognostik ve prediktif faktörlerin ortaya konması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. DKİS tanısı alan hastalarda hormon reseptör durumu, Her-2 ve Ki-67 indeksinin rutin değerlendirilmesinin hastalığın prognozunu ve hastalığın tedavisindeki etkinliğinin öngörülmesinde yardımcı olacağını düşünüyoruz. Bu konuda daha fazla hasta sayıları ve daha uzun takip sürelerinin olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Tarama programların

yaygınlaşması ve meme kanseri ile ilgili toplumsal farkındalığın artırılması ile hastaların daha erken tanı almaları sağlanacaktır.

DKİS tanısı alan hastalarda tedavi değişiklik göstermekle birlikte lokal eksizyon sonrası radyoterapi ve hormonoterapiyi kapsamaktadır. Her-2 pozitif DKİS hastalarda Her-2 hedefli tedavi için yeterli kanıt yoktur. Yine de özellikle bizim çalışmamızda da belirlemiş olduğumuz nüks açısından yüksek riskli seçilmiş hastalar için Her-2 hedefli tedavilerin DKİS'in invaziv meme kanserine dönüşümünü engelleyecek ve meme kanserine bağlı gelişen morbidite ve mortaliteyi azaltacağı kanaatine varılmıştır. Ancak bu hasta grubunda geniş çaplı prospektif, randomize daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Lari SA, Kuerer HM. Biological Markers in DCIS and Risk of Breast Recurrence: A Systematic Review. *J Cancer*. 2011;2:232-61.
3. Bartlett JM, Nofech-Moses S, Rakovitch E. Ductal carcinoma in situ of the breast: can biomarkers improve current management? *Clin Chem*. 2014;60(1):60-7.
4. 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(7):888-96.
5. Lagios MD. Duct carcinoma in situ: A personal perspective. *Breast J*. 2020;26(6):1132-7.
6. Akrida I, Mulita F. The clinical significance of HER2 expression in DCIS. *Med Oncol*. 2022;40(1):16.
7. Borgquist S, Zhou W, Jirström K, Amini RM, Sollie T, Sørli T, et al. The prognostic role of HER2 expression in ductal breast carcinoma in situ (DCIS); a population-based cohort study. *BMC Cancer*. 2015;15:468.
8. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(6):594-608.
9. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):193-6.
10. Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JI, Wynveen CA, Brogi E, Patil S, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3762-9.
11. Punglia RS, Jiang W, Lipsitz SR, Hughes ME, Schnitt SJ, Hasset 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(3):751-9.
12. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(10):701-10.
13. Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne CK, et al. HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol*. 1992;10(4):599-605.
14. DiGiovanna MP, Chu P, Davison TL, Howe CL, Carter D, Claus EB, et al. Active signaling by HER-2/neu in a subpopulation of HER-2/neu-overexpressing ductal carcinoma in situ: clinicopathological correlates. *Cancer Res*. 2002;62(22):6667-73.

15. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Narod S, Thiruchelvam D, Saskin R, et al. HER2/neu and Ki-67 expression predict non-invasive recurrence following breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer*. 2012;106(6):1160-5.
16. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *The Breast*. 2016;29:181-5.
17. Yang L, Shen M, Qiu Y, Tang T, Bu H. Molecular subtyping reveals uniqueness of prognosis in breast ductal carcinoma in situ patients with lumpectomy. *Breast*. 2022;64:1-6.
18. Davis JE, Nemesure B, Mehmood S, Nayi V, Burke S, Brzostek SR, et al. Her2 and Ki67 Biomarkers Predict Recurrence of Ductal Carcinoma in Situ. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016;24(1):20-5.
19. WHO International Agency for Research on Cancer: Cancer Today Globocan 2020. Turkey Fact Sheets 2020 [
20. Kerlikowske K. Epidemiology of Ductal Carcinoma In Situ. *JNCI Monographs*. 2010;2010(41):139-41.
21. de Gelder R, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy. *Int J Cancer*. 2015;137(1):165-72.
22. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):d1v048.
23. Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):139-41.
24. Roses RE, Arun BK, Lari SA, Mittendorf EA, Lucci A, Hunt KK, et al. Ductal carcinoma-in-situ of the breast with subsequent distant metastasis and death. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(10):2873-8.
25. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33.
26. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV, Jr., Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1564-9.
27. Braithwaite D, Miglioretti DL, Zhu W, Demb J, Trentham-Dietz A, Sprague B, et al. Family History and Breast Cancer Risk Among Older Women in the Breast Cancer Surveillance Consortium Cohort. *JAMA Intern Med*. 2018;178(4):494-501.
28. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389-99.

29. Richardson LC, Henley SJ, Miller JW, Massetti G, Thomas CC. Patterns and Trends in Age-Specific Black-White Differences in Breast Cancer Incidence and Mortality - United States, 1999-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(40):1093-8.
30. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Jama*. 2006;295(21):2492-502.
31. Tun NM, Villani G, Ong K, Yoe L, Bo ZM. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet*. 2014;85(1):43-8.
32. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama*. 2017;317(23):2402-16.
33. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):812-22.
34. Ferla R, Calò V, Cascio S, Rinaldi G, Badalamenti G, Carreca I, et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol*. 2007;18 Suppl 6:vi93-8.
35. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1190-6.
36. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Brinton LA, Helzlsouer KJ, et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: Reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids*. 2015;99(Pt A):49-55.
37. Farhat GN, Cummings SR, Chlebowski RT, Parimi N, Cauley JA, Rohan TE, et al. Sex hormone levels and risks of estrogen receptor-negative and estrogen receptor-positive breast cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(7):562-70.
38. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, Barricarte A, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):1009-19.
39. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. *Int J Cancer*. 2013;132(11):2619-29.
40. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1141-51.
41. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1):36-47.
42. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-27.
43. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in

- healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Jama*. 2003;289(24):3243-53.
44. Burchardt NA, Eliassen AH, Shafrir AL, Rosner B, Tamimi RM, Kaaks R, et al. Oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk by subtype in the Nurses' Health Study II: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(6):821.e1-.e26.
  45. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228-39.
  46. Pan K, Nelson RA, Wactawski-Wende J, Lee DJ, Manson JE, Aragaki AK, et al. Insulin Resistance and Cancer-Specific and All-Cause Mortality in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(2):170-8.
  47. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):530-42.
  48. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol*. 2005;6(2):103-11.
  49. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794-8.
  50. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(16):1218-26.
  51. Neuhaus ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):611-21.
  52. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and Breast Cancer Review of Epidemiologic and Experimental Evidence and Potential Mechanisms. *JAMA*. 2001;286(17):2143-51.
  53. Schütze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *Bmj*. 2011;342:d1584.
  54. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *Jama*. 2011;306(17):1884-90.
  55. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(2):301-8.
  56. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, Maskarinec G, Wilkens LR, Henderson BE, et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. *Am J Epidemiol*. 2015;182(11):917-25.



57. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(3):229-37.
58. Page DL, Kidd TE, Jr., Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol*. 1991;22(12):1232-9.
59. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5534-41.
60. Vachon CM, Van Gils CH, Sellers TA, Ghosh K, Pruthi S, Brandt KR, et al. Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. *Breast Cancer Research*. 2007;9(6):217.
61. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(3):227-36.
62. Yaghjian L, Colditz GA, Collins LC, Schnitt SJ, Rosner B, Vachon C, et al. Mammographic Breast Density and Subsequent Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women According to Tumor Characteristics. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(15):1179-89.
63. Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, Brinton LA, Farhat GN, Vacek PM, et al. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(16):1218-27.
64. Elkin EB, Klem ML, Gonzales AM, Ishill NM, Hodgson D, Ng AK, et al. Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2466-73.
65. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med*. 2010;152(7):444-55; w144-54.
66. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360(9328):187-95.
67. Hardefeldt PJ, Penninkilampi R, Edirimanne S, Eslick GD. Physical Activity and Weight Loss Reduce the Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis of 139 Prospective and Retrospective Studies. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(4):e601-e12.
68. Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Wiley A, Chung GG, et al. Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the Yale Exercise and Survivorship study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(1):306-13.

69. Ligibel JA, Campbell N, Partridge A, Chen WY, Salinardi T, Chen H, et al. Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):907-12.
70. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, Simon MS, Manson JE, Neuhaus ML, et al. Association of Low-Fat Dietary Pattern With Breast Cancer Overall Survival: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):e181212.
71. Chlebowski RT, Luo J, Anderson GL, Barrington W, Reding K, Simon MS, et al. Weight loss and breast cancer incidence in postmenopausal women. *Cancer*. 2019;125(2):205-12.
72. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(3):170-8.
73. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, Knauer M, Retèl VP, Mook S, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(3):725-34.
74. Moy L, Heller SL, Bailey L, D'Orsi C, DiFlorio RM, Green ED, et al. ACR Appropriateness Criteria(®) Palpable Breast Masses. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5s):S203-s24.
75. Lehman CD, Lee CI, Loving VA, Portillo MS, Peacock S, DeMartini WB. Accuracy and value of breast ultrasound for primary imaging evaluation of symptomatic women 30-39 years of age. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(5):1169-77.
76. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Radiology*. 1989;170(2):411-5.
77. Gorringer KL, Fox SB. Ductal Carcinoma In Situ Biology, Biomarkers, and Diagnosis. *Front Oncol*. 2017;7:248.
78. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(1):35-40.
79. Yankaskas BC, Klabunde CN, Ancelle-Park R, Renner G, Wang H, Fracheboud J, et al. International comparison of performance measures for screening mammography: can it be done? *J Med Screen*. 2004;11(4):187-93.
80. Ciatto S, Ambrogetti D, Risso G, Catarzi S, Morrone D, Mantellini P, et al. The role of arbitration of discordant reports at double reading of screening mammograms. *J Med Screen*. 2005;12(3):125-7.
81. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995;196(1):123-34.
82. Keymeulen K, Geurts SME, Lobbes MBI, Heuts EM, Duijm LEM, Kooreman LFS, et al. Population-based study of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg*. 2019;106(11):1488-94.

83. Hwang ES, Kinkel K, Esserman LJ, Lu Y, Weidner N, Hylton NM. Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma-in-situ: value in the diagnosis of residual disease, occult invasion, and multicentricity. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(4):381-8.
84. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet*. 2007;370(9586):485-92.
85. Salvatorelli L, Puzzo L, Vecchio GM, Caltabiano R, Virzi V, Magro G. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: An Update with Emphasis on Radiological and Morphological Features as Predictive Prognostic Factors. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3).
86. Pisano ED, Fajardo LL, Caudry DJ, Sneige N, Frable WJ, Berg WA, et al. Fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: results from the radiologic diagnostic oncology group V. *Radiology*. 2001;219(3):785-92.
87. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):134-8.
88. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(4):212-36.
89. Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet*. 1990;335(8688):519-22.
90. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer*. 1985;55(11):2698-708.
91. Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases). Clinical factors influencing treatment choice. *Cancer*. 1990;66(1):102-8.
92. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer*. 1999;86(3):429-38.
93. Pinder SE, Duggan C, Ellis IO, Cuzick J, Forbes JF, Bishop H, et al. A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. *Br J Cancer*. 2010;103(1):94-100.
94. Pinder SE. Ductal carcinoma in situ (DCIS): pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation. *Modern Pathology*. 2010;23(2):S8-S13.
95. Wang Y, Song EC. Papillary neoplasm of the breast – A review and update. *Human Pathology Reports*. 2021;26:300581.
96. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-7.

97. Adami HO, Malaker B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med*. 1986;315(9):559-63.
98. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer*. 1999;85(3):616-28.
99. Keenan T, Moy B, Mroz EA, Ross K, Niemierko A, Rocco JW, et al. Comparison of the Genomic Landscape Between Primary Breast Cancer in African American Versus White Women and the Association of Racial Differences With Tumor Recurrence. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3621-7.
100. Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, Elomaa L, Turpeenniemi-Hujanen T, Kataja V, et al. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *Jama*. 2004;292(9):1064-73.
101. Barnes NL, Dimopoulos N, Williams KE, Howe M, Bundred NJ. The frequency of presentation and clinico-pathological characteristics of symptomatic versus screen detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(3):249-54.
102. Miligy IM, Toss MS, Gorringer KL, Lee AHS, Ellis IO, Green AR, et al. The clinical and biological significance of HER2 over-expression in breast ductal carcinoma in situ: a large study from a single institution. *Br J Cancer*. 2019;120(11):1075-82.
103. Visser LL, Groen EJ, van Leeuwen FE, Lips EH, Schmidt MK, Wesseling J. Predictors of an Invasive Breast Cancer Recurrence after DCIS: A Systematic Review and Meta-analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(5):835-45.
104. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-10.
105. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, Patil S, Morrow M. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated With Breast-conserving Surgery for 30 Years. *Ann Surg*. 2015;262(4):623-31.
106. 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.
107. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? *Cancer*. 2018;124(7):1335-41.
108. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1474-81.
109. Bartlett JM, Brookes CL, Robson T, van de Velde CJ, Billingham LJ, Campbell FM, et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered

- pathology study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1531-8.
110. Ferrero-Poüs M, Trassard M, Le Doussal V, Hacène K, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Comparison of enzyme immunoassay and immunohistochemical measurements of estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2001;9(3):267-75.
  111. Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, Vendely P, et al. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1993;28(1):9-20.
  112. Nofech-Mozes S, Spayne J, Rakovitch E, Kahn HJ, Seth A, Pignol JP, et al. Biological Markers Predictive of Invasive Recurrence in DCIS. *Clin Med Oncol*. 2008;2:7-18.
  113. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr., Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 2007;96(10):1504-13.
  114. Poulakaki N, Makris GM, Papanota AM, Marineli F, Marinelis A, Battista MJ, et al. Ki-67 Expression as a Factor Predicting Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(2):157-67.e6.
  115. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Haffty B, Taylor M, McCormick B, et al. Mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive breast irradiation: long-term outcome and prognostic significance of patient age and margin status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(4):991-1002.
  116. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):40-50.
  117. Pruneri G, Lazzaroni M, Bagnardi V, Tiburzio GB, Rotmensz N, DeCensi A, et al. The prevalence and clinical relevance of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Oncol*. 2017;28(2):321-8.
  118. Campbell MJ, Baehner F, O'Meara T, Ojukwu E, Han B, Mukhtar R, et al. Characterizing the immune microenvironment in high-risk ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;161(1):17-28.
  119. Rosner D, Bedwani RN, Vana J, Baker HW, Murphy GP. Noninvasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1980;192(2):139-47.
  120. 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(4):400-18.
  121. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. *Breast*. 2009;18(3):143-9.

122. 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(6):478-88.
123. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(5):287-95.
124. Shurell E, Olcese C, Patil S, McCormick B, Van Zee KJ, Pilewskie ML. Delay in radiotherapy is associated with an increased risk of disease recurrence in women with ductal carcinoma in situ. *Cancer.* 2018;124(1):46-54.
125. 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.
126. Hughes LL, Wang M, Page DL, Gray R, Solin LJ, Davidson NE, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5319-24.
127. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Sutradhar R, Baehner FL, Miller DP, et al. Multigene Expression Assay and Benefit of Radiotherapy After Breast Conservation in Ductal Carcinoma in Situ. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(4).
128. 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.
129. 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(1):21-9.
130. 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(2):441-52.
131. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:Cd007847.
132. 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.* 2016;387(10021):849-56.
133. Allred DC, Clark GM, Molina R, Tandon AK, Schnitt SJ, Gilchrist KW, et al. Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of in situ to invasive breast cancer. *Hum Pathol.* 1992;23(9):974-9.

134. Siziopikou KP, Anderson SJ, Cobleigh MA, Julian TB, Arthur DW, Zheng P, et al. Preliminary results of centralized HER2 testing in ductal carcinoma in situ (DCIS): NSABP B-43. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(2):415-21.
135. Cobleigh MA, Anderson SJ, Siziopikou KP, Arthur DW, Rabinovitch R, Julian TB, et al. Comparison of Radiation With or Without Concurrent Trastuzumab for HER2-Positive Ductal Carcinoma In Situ Resected by Lumpectomy: A Phase III Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(21):2367-74.
136. Lewis GD, Haque W, Farach A, Hatch SS, Butler EB, Niravath PA, et al. The impact of HER2-directed targeted therapy on HER2-positive DCIS of the breast. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2021;26(2):179-87.
137. Visser LL, Elshof LE, Schaapveld M, van de Vijver K, Groen EJ, Almekinders MM, et al. Clinicopathological Risk Factors for an Invasive Breast Cancer Recurrence after Ductal Carcinoma In Situ-A Nested Case-Control Study. *Clin Cancer Res.* 2018;24(15):3593-601.
138. Gong DH, Ge JY, Chen YY, Ding KF, Yu KD. HER2 overexpression in ductal carcinoma in situ is associated with ipsilateral breast cancer recurrence after conservative surgery. *Transl Cancer Res.* 2020;9(6):3787-93.
139. Toss A, Palazzo J, Berger A, Guiles F, Sendekci JA, Simone N, et al. Clinical-pathological features and treatment modalities associated with recurrence in DCIS and micro-invasive carcinoma: Who to treat more and who to treat less. *Breast.* 2016;29:223-30.
140. Poulakaki N, Makris GM, Battista MJ, Böhm D, Petraki K, Bafaloukos D, et al. Hormonal receptor status, Ki-67 and HER2 expression: Prognostic value in the recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast? *Breast.* 2016;25:57-61.
141. Kim JY, Park K, Kang G, Kim HJ, Gwak G, Shin YJ. Predictors of Recurrent Ductal Carcinoma In Situ after Breast-Conserving Surgery. *J Breast Cancer.* 2016;19(2):185-90.
142. Ozkaya Akagunduz O, Ergen A, Erpolat P, Gultekin M, Akkus Yildirim B, Parvizi M, et al. Local recurrence outcomes after breast conserving surgery and adjuvant radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast and a comparison with ECOG E5194 study. *Breast.* 2018;42:10-4.
143. Curigliano G, Disalvatore D, Esposito A, Pruneri G, Lazzeroni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Risk of subsequent in situ and invasive breast cancer in human epidermal growth factor receptor 2-positive ductal carcinoma in situ. *Ann Oncol.* 2015;26(4):682-7.
144. Di Cesare P, Pavesi L, Villani L, Battaglia A, Da Prada GA, Riccardi A, et al. The Relationships between HER2 Overexpression and DCIS Characteristics. *Breast J.* 2017;23(3):307-14.
145. Noh JM, Lee J, Choi DH, Cho EY, Huh SJ, Park W, et al. HER-2 overexpression is not associated with increased ipsilateral breast tumor recurrence in DCIS treated with breast-conserving surgery followed by radiotherapy. *Breast.* 2013;22(5):894-7.
146. Thorat MA, Levey PM, Jones JL, Pinder SE, Bundred NJ, Fentiman IS, et al. Prognostic and Predictive Value of HER2 Expression in Ductal Carcinoma In

- Situ: Results from the UK/ANZ DCIS Randomized Trial. Clin Cancer Res. 2021;27(19):5317-24.
147. van de Vijver MJ, Peterse JL, Mooi WJ, Wisman P, Lomans J, Dalesio O, 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. 1988;319(19):1239-45.
  148. Lodato RF, Maguire HC, Jr., Greene MI, Weiner DB, LiVolsi VA. Immunohistochemical evaluation of c-erbB-2 oncogene expression in ductal carcinoma in situ and atypical ductal hyperplasia of the breast. Mod Pathol. 1990;3(4):449-54.
  149. Williams KE, Barnes NLP, Cramer A, Johnson R, Cheema K, Morris J, et al. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. Ann Oncol. 2015;26(5):1019-25.
  150. O'Keefe TJ, Blair SL, Hosseini A, Harismendy O, Wallace AM. HER2-Overexpressing Ductal Carcinoma In Situ Associated with Increased Risk of Ipsilateral Invasive Recurrence, Receptor Discordance with Recurrence. Cancer Prev Res (Phila). 2020;13(9):761-72.
  151. Latta EK, Tjan S, Parkes RK, O'Malley FP. The role of HER2/neu overexpression/amplification in the progression of ductal carcinoma in situ to invasive carcinoma of the breast. Mod Pathol. 2002;15(12):1318-25.
  152. Claus EB, Chu P, Howe CL, Davison TL, Stern DF, Carter D, et al. Pathobiologic findings in DCIS of the breast: morphologic features, angiogenesis, HER-2/neu and hormone receptors. Exp Mol Pathol. 2001;70(3):303-16.



## 8.EKLER

### Ek 1.Etik Kurul Onayı



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/235-256

29.05.2023

Sayın Doç. Dr. Bahiddin Yılmaz

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Meme duktal karsinoma in situ tanılı hastalarda c-erb B2(her2-neu) ekspresyonunun prognostik değeri başlıklı OMÜ KAEK 2023/158 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 10.05.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

## Ek 2 Orijinallik Raporu

### ORJİNALLİK RAPORU

|                   |                     |            |                  |
|-------------------|---------------------|------------|------------------|
| % <b>7</b>        | % <b>6</b>          | % <b>2</b> | %                |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR   | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

|          |                                                                                                                                                                                                                                        |             |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>1</b> | <b>acikbilim.yok.gov.tr</b><br>İnternet Kaynağı                                                                                                                                                                                        | % <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</b><br>İnternet Kaynağı                                                                                                                                                                            | % <b>1</b>  |
| <b>3</b> | <b>acikerisim.omu.edu.tr</b><br>İnternet Kaynağı                                                                                                                                                                                       | % <b>1</b>  |
| <b>4</b> | <b>tez.sdu.edu.tr</b><br>İnternet Kaynağı                                                                                                                                                                                              | % <b>1</b>  |
| <b>5</b> | <b>dergipark.org.tr</b><br>İnternet Kaynağı                                                                                                                                                                                            | <% <b>1</b> |
| <b>6</b> | <b>www.selcukmedj.org</b><br>İnternet Kaynağı                                                                                                                                                                                          | <% <b>1</b> |
| <b>7</b> | Sean M. Hacking, Kara-Lynne Leonard, Dongling Wu, Mara Banks, Theresa Graves, Lijuan Wang, Evgeny Yakirevich, Yihong Wang. "Microinvasive breast cancer and the role of sentinel lymph node biopsy", Scientific Reports, 2022<br>Yayın | <% <b>1</b> |