



Duktal Karsinoma In Situ

Ductal Carcinoma In Situ

Şule KARABULUT GÜL, Ahmet Fatih ORUÇ, Alpaslan MAYADAĞLI

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

Özet

Duktal karsinoma in situ (DKİS) memenin non-invaziv bir tümörüdür. Tarama mamografisinin yaygın kullanılması ile son yıllarda insidansında belirgin ölçüde artış görülmüştür. Doğal davranışı tümörün derecesine ve histolojik tipine göre değişmektedir. Tedavisiz bırakıldığında düşük dereceli olanların üçte biri 30 yıl kadar sonra invaziv kansere dönüşmekte, yüksek dereceli olanlarda ise bu süre beş yıla kadar inmektedir. Lokal tedavide mastektomi uzun süre temel tedavi yaklaşımı olmuş, ancak meme koruyucu cerrahiye radyoterapinin eklenmesinin benzer sonuçları sağladığı gösterildikten sonra meme koruyucu cerrahi standart yaklaşım olmuştur. Son yıllarda DKİS insidansındaki artış ve invaziv kansere dönüşebilme özelliği nedeniyle bu derlemede DKİS'nin patolojik özellikleri, tanısı ve tedavisi ile ilgili gelişmeleri özetlemeyi amaçladık.

Anahtar sözcükler: Duktal karsinoma in situ; radyoterapi; tanı; tedavi.

Summary

Ductal carcinoma in situ (DCIS) is a non-invasive tumor of the breast. With widespread use of screening mammography, its incidence has increased significantly in recent years. Its natural behavior changes according to the histological type and tumor degree. When left untreated, about one-third of low-grade invasive cancers evolve into high grade 30 years later, while in the high-grade group, this period decreases to 5 years. In local treatment, mastectomy had long been the main treatment option, but as similar results can be obtained with the addition of radiotherapy after breast-conserving surgery, breast-conserving surgery has become the standard protocol. In recent years, because of the increased incidence of DCIS and its ability to evolve into invasive cancer, we aimed in this review to summarize the pathological features of DCIS and the developments in its diagnosis and treatment.

Key words: Ductal carcinoma in situ; radiotherapy; diagnosis; treatment.

Duktal karsinoma in situ (DKİS) memenin duktuslarından kaynaklanan ve bazal membranı aşmamış (invazyon yapmamış) kanserlerdir.^[1] DKİS insidansı 1980'lerde %2'lerde iken, tarama mamografilerinin özellikle son 10-20 yılda yaygınlaşması ile bugün için tüm meme tümörlerinin %20'sini, mamografik olarak saptanan tüm meme tümörlerinin ise %30'unu oluşturmaktadır.^[2-5] DKİS memenin non-invaziv bir tümörüdür ve doğal davranışı tümörün derecesine ve

histolojik tipine göre değişmektedir. Tedavisiz bırakıldığında düşük dereceli olanların üçte biri 30 yıl kadar sonra invaziv kansere dönüşmekte, yüksek dereceli olanlarda ise bu süre beş yıla kadar inmektedir.^[6-8] Tedavide mastektomi yerini meme koruyucu cerrahi (MKC) ve ardından radyoterapiye bırakmıştır.

Son yıllarda DKİS insidansındaki artış ve invaziv kansere dönüşebilme özelliği nedeniyle bu derlemede

İletişim: Dr. Şule Karabulut Gül,
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Cevizli, Kartal, İstanbul
Tel: 0216 - 441 39 00 / 2026

Başvuru tarihi: 17.10.2011
Kabul tarihi: 13.03.2012
e-posta: sulegul2003@yahoo.com

DKİS'nin patolojik özellikleri, tanısı ve tedavisi ile ilgili gelişmeleri özetlemeyi amaçladık.

Genel Özellikler ve Tanı

Duktal karsinoma in situ %70 postmenapozal kadınlarda ve ortalama 50 yaş civarında görülür. %2-46 olguda invaziv kanserle senkronize olabildiği gibi, %2-40 oranında multisentrisite ve %10-20 oranında da çift taraflılık gösterebilir. Genç yaş multisentrite için bir risk faktörüdür.^[9]

Duktal karsinoma in situ mamografinin sık kullanılmadığı dönemlerde memede kitle, meme başı akıntısı veya Paget hastalığı şeklinde tespit edilebilirken, hastaların çoğunda benign biyopsi örneklerinde tesadüfen rastlanırdı.^[10] Mikrokalsifikasyon DKİS hastalarının %85-98'inde bulunur.^[9] Tanıda mamografik değerlendirme temel yaklaşımdır. Mamografide çoğunlukla mikrokalsifikasyonlar izlenmekte ve kesin tanı biyopsinin histopatolojik değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Ultrasonografi mamografiye ek olarak sıklıkla kullanılmakla birlikte mikrokalsifikasyonun tanımlanmasında mamografi kadar etkin değildir. Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) etkinliği tartışmalıdır. MRG'de saptanan kalsifikasyonların %60-80'i benign ve MRG'de saptanan kalsifikasyonların değerlendirmesinde elde edilen sonuçlar MRG'nin klinik kullanımı için yeterli değildir.^[11] MRG DKİS'de rezidüel hastalık ya da multisentrik lezyonları göstermede yardımcıdır.^[12] Nonpalpabl lezyonlarda radyolojik bulgulara göre görüntüleme eşliğinde biyopsi yöntemlerinden biri seçilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve/veya Cor biyopsi, telle işaretleme ve açık eksizyon yapılabilir.^[9]

Biyopsi olarak önceleri eksizyonel biyopsi daha sık kullanılırken, son yıllarda yerini non-invaziv bir yöntem olan sterotaktik core biyopsiye bırakmaya başlamıştır. Cerrahi işlemleri azaltması ve daha salim cerrahi sınır elde edilmesi avantajları nedeni ile sterotaktik core biyopsi günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.^[13,14]

Patoloji

Histopatolojik olarak yapısal özelliklerine göre DKİS komedo, kribriiform, solid, mikropapiller tipler olarak değerlendirilse de, genellikle komedo tip ve non komedo tip olarak adlandırılırlar.^[15]

Prognoz

Prognozda en önemli faktör tümörün büyüklüğü, histolojik grad, cerrahi sınır, hasta yaşı ve histolojik

subtiptir. National Breast and Bowel Project (NSABP) çalışmasında lokal nüks gelişiminde en önemli prognostik faktör komedonekroz olarak saptanmıştır.^[16] Yine benzer bir çalışmada European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), MKC sonrası lokal nüks açısından genç yaş, semptomlu hastalık, cerrahi sınır pozitifliği ve tedavide sadece MKC ile yetinilmesinin en önemli prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir.^[17]

Komodo tip yüksek proliferasyon gösterir ve artmış nekroz ile birliktelik gösterir. DKİS için alt gruplar hastalığın prognozu hakkında yeterli bilgi vermemekte olup, bu nedenle daha çok nükleer derece (düşük, orta, yüksek) ve nekroz varlığı prognostik faktör olarak kullanılmaktadır.^[5]

Hastalığın doğal seyrinin heterojen olması ve prognozu etkileyen pek çok faktörün olması nedeniyle prognoz tayininde kullanılmak üzere çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

Bunlar arasında en fazla kullanım alanı bulan Silverstein ve ark. tarafından geliştirilen Van Nuys Prognostik İndekstir.^[18] Tümör boyutu, cerrahi sınır ile derece ve nekrozdan oluşan patolojik faktörlere dayanan bu skorlama sistemine daha sonrada yaş eklenerek University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index (USC/VNPI) şeklinde son şeklini almıştır.^[19] Skor dağılımı en düşük 4, en yüksek 12'dir. Lokal nüks açısından üç ayrı grup tanımlanmıştır (Tablo 1).

University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index'e göre skor 4-6 olanlar düşük, 7-9 olanlar orta, 10-12 olanlar da yüksek riskli grubu oluşturmaktadır.^[20]

DKİS'da Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinin Yeri ve Güvenli Cerrahi Sınır

Teorik olarak memenin DKİS lezyonlarında aksiller metastaz beklenmemesine rağmen, saf DKİS'de aksiller diseksiyon yapılan olgularda %1-2 gibi çok düşük aksiller metastaz oranları saptanması nedeniyle bu hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB) yeri tartışma konusu olmuştur.^[21] SLNB'nin invaziv meme kanserinde standart kullanılmasını takiben bu yöntemin DKİS'de yeri araştırılmıştır.

Duktal karsinoma in situ'lu hastalarda SLNB pozitifliği çeşitli çalışmalarda %1.4-13 arası değişmektedir.^[22,23] Sentinel lenf nodu pozitifliğindeki bu farklılıkların patolojik değerlendirmedeki değişik teknik uygulamalar-

Tablo 1. Güney Kaliforniya Üniversitesi Van Nuys Prognostik Skorlama Sistemi

Skor	1	2	3
Büyüklik (mm)	≤15	16-40	≥41
Sınır genişliği (mm)	≥10	1-9	<1
Patolojik sınıflandırma	Yüksek dereceli değil, nekrozsuz	Yüksek dereceli değil, nekrozsuz	Yüksek dereceli, nekrozlu veya nekrozsuz
Yaş (yıl)	>60	40-60	<40

dan kaynaklandığı düşünülmektedir. Kimi çalışmalar sadece ince seri kesitlerde hematoksilen-eozin boyamalarıyla SLNB değerlendirirken, kimileri ek olarak sitokeratin antikolarıyla immünsitokimya da uygulamaktadırlar. DKİS'de sentinel lenf nodu metastazlarının çoğu mikrometastaz veya izole tümör hücresidir ve genelde tek metastatik tutulan lenf nodudur.^[24-26]

Bu sitokeratin pozitif tümör hücrelerinin biyolojik önemi bilinmemekte ve memede saptanamayan gizli bir invaziv odaktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.^[26,27] Sonuç olarak, SLNB pozitifliğinin düşük oranlarda bulunması nedeniyle saf DKİS'de rutin SLNB yapılması tavsiye edilmemektedir. Ancak seçici olarak invaziv odak şüphesi olan ve/veya mastektomi yapılacak (diffüz mikrokalsifikasyonlu multisentrik DKİS), solid kiteli, yüksek gradlı, geniş lezyonlu (>3-4 cm), nüks eden olgularda SLNB yapılması çok daha doğru bir yaklaşımdır.

Tedavi

Duktal karsinoma in situ tedavisinde geçmişte standart olarak kabul edilen simple mastektomi sonrası distal ve lokal nüks oranları %1-2 olarak bildirilmektedir.

Mastektomi, MKC ve meme koruyucu cerrahiye radyoterapi (RT) eklenerek yapılan tedavi sonuçlarını karşılaştıran metaanalizde Boyages ve ark.^[28] tarafından lokal nüks oranları sırası ile %1.4, %22.5 ve %9 olarak; Tunon-de-Lara ve ark.^[29] tarafından yapılan geriye dönük çalışmada da lokal nüks oranları total mastektomi, MKC sonrası radyoterapi ve sadece MKC için sırasıyla %2.6, %7.5 ve %14.5 olarak bildirilmiştir.

Mastektomi sonrası lokal nüks oranlarının çok düşük olması ve hastaliksız sağkalım oranlarının %100'e yakın olmasına karşın, ne genel sağkalım ne de meme kanserine spesifik sağkalım bakımından üstün oldu-

ğunu gösteren bir kanıt olmaması nedeni ile son yıllarda mastektomi yerini giderek meme koruyucu tedavi yaklaşımlarına bırakmıştır.^[30,31] Günümüzde DKİS tedavisinde hedef minimal nüks riski ve optimal kozmetik sonuçla memeyi koruyarak tedavi etmektir. Total mastektomi memede diffüz mikrokalsifikasyon varlığında, iki ve daha fazla eksizyona rağmen cerrahi sınır pozitif hastalarda, multisentrik tümörlerde, radyoterapi öyküsü bulunan hastalarda ve optimal RT uygulanmasını zorlaştıracak kollojen doku hastalığı varlığında önerilmektedir.^[5,30]

Duktal karsinoma in situ tedavisinde MKC sonrası RT etkisini araştıran dört randomize faz III çalışmada izlem süreleri 5-12 yıl olup, RT ile invaziv nüks riskinde %42-71, DKİS nüksleme riskinde %47-64 azalma gösterilmiştir. EORTC ve SweDCIS çalışmalarının altgrup analizlerinde tüm risk gruplarında RT'nin yararlı etkisi gösterilmiştir.^[29] 818 hastalık NSABP B-17 çalışmasında hastalar sadece MKC ve MKC sonrası 50 Gy RT eklenen hasta kollarına randomize edilmiş olup, 12 yıllık izlemde RT eklenen grupta noninvaziv lokal yinelemenin %15'ten %8'e, invaziv lokal yinelemenin %17'den %8'e düştüğü görülmüştür. Bu çalışmada sağkalımda ve uzak metastazda fark gözlenmemiş ve en yüksek yararlanma oranı komedonekrozlu hastalarda gözlenmiştir. Bu çalışma tümör boyutu ve cerrahi sınır tanımlamadaki eksiklik ve spesimen radyografisinin olmaması nedeniyle eleştirilmiştir. EORTC 10853 çalışmasına^[17,32] 1010 hasta dahil edilmiş olup, hastalar sadece MKC ile MKC ve 50 Gy RT kollarına randomize edilmiştir. Dört yıl izlemde RT eklenen grupta invaziv ve noninvaziv lokal yineleme oranı %16'dan %9'a düşmüştür. On yıllık izlemde non invaziv lokal nüksüz sağkalım %86'ya %93 ve invaziv lokal nüksüz sağkalım %87'ye %92 radyoterapi kolu lehinedir. Bu çalışmada da uzak metastaz ve genel sağkalımda fark bulunmamıştır. Çalışmanın sonucunda 40 yaş ve altı genç hastalarda, Grad 2-3 ve pozitif marjin varlığında

lokal yinelemenin arttığı bildirilmiştir. İngiltere, Avustalya, Yeni Zelanda (UK/ANZ) çalışmasında 1030 hasta MKC ve MKC ile RT kollarına randomize edilmiş olup, ayrıca her iki kol daha sonra tamoksifen alıp almamak üzere ayrılmıştır. Median 4.4 yıllık takip sonunda adjuvan RT uygulanan kolda hem invaziv (%55, p=0.01) hem de noninvaziv (%64, p=0.004) ipsilateral meme tümörü nüksünde anlamlı azalma görülmüştür. South Sweden çalışmasında 1046 hasta sadece MKC ve MKC sonrası 50 Gy RT kollarına randomize edilmiştir.^[33] Beş yıllık takip sonunda genel sağ kalım ve uzak metastaz açısından fark bulunmamıştır. İyi prognostik özelliklere sahip hastalarda adjuvan RT uygulanmadan yalnız meme koruyucu yapılabirliği tartışmalıdır. Çünkü bunu destekleyen ileriye dönük çalışmalara dayalı bir kanıt henüz yoktur. Meme koruyucu cerrahi uygulananlarda palpe edilemeyen tümörde, cerrahi sınırdaki tümör yoksa, komedonekroz yoksa, düşük nükleer grad ve bununla beraber 60 yaş üstü hastada RT uygulanmayabilir. Diğer bir görüş 1.5 cm ve altı tümör, cerrahi sınır 1 mm üzeri, komedonekroz yoksa ve grad I ise RT uygulanmayabilir.

Duktal karsinoma in situ'da östrojen reseptör (ER) ekspresyon oranı meme kanseri ile benzerlik göstermektedir (%50-60).^[5] Fakat ER ekspresyon oranı DKİS'nin agresif davranış şekline göre değişkenlik göstermektedir. Zafrani ve ark.^[34] ER ekspresyonunu iyi diferansiye DKİS'de %83 olarak bulurken, kötü diferansiye DKİS'de %74 ve benzer şekilde ER ekspresyonunun nekrozuz DKİS'de nekrozuzlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Progesteron reseptör ekspresyonunun durumu da ER ile benzer durumdadır.^[5] Adjuvan tamoksifen etkisini araştıran faz III NSABP B-24 çalışmasında 1804 hastaya MKC ve ardından 50 Gy RT uygulanmış olup, hastalar plasebo ve tamoksifen kollarına randomize edilmiştir. Tamoksifen beş yıl ve 20 mg/gün verilmiştir. 10.5 yıllık izlemde lokal yineleme tamoksifen grubu lehine %14.9'dan %11'e ve kontrolateral olayların oranı da %5.4'den %4.5'e düşmüştür. Fakat genel sağkalım ve uzak metastaz gelişiminde fark yoktur. Bu çalışmada tamoksifenin ipsilateral nüksü azaltıcı etkisi en belirgin olarak cerrahi sınır pozitif ve komedonekrozlu hastalarda izlenmiştir.^[35] Bu çalışmanın 2002 yılındaki ek raporunda tamoksifenin koruyucu etkisinin sadece östrojen reseptörü pozitif hastalarda sınırlı olduğu bildirilmiştir ve tamoksifen kolunda dokuz hastada, kontrol grubunda iki hastada derin ven trombozu (DVT) gelişmiştir. Yine pulmoner emboli tamoksifen kullananan kolda daha yüksektir

(2/1).^[36] Diğer faz III UKCCCR çalışmasında MKC sonrası negatif cerrahi sınırlı 1701 hasta dört kola randomize edilmiştir. Bir gruba 50 Gy RT, diğer gruba beş yıl tamoksifen kullanılmış, diğer gruba radyoterapi ve tamoksifen uygulanırken bir grup tedavisiz bırakılmıştır. 53 aylık izlemde tüm meme olayları sırasıyla %8, %18, %6, %22 olarak görülmüştür. RT alan ve almayan gruplar analiz edildiği zaman, RT ipsilateral memedeki lokal yinelemeyi (invaziv ya da noninvaziv) %14'den %6'ya düşürmüştür. Çalışmanın yorumu tamoksifen kontrolateral memede tümör nüksünü azaltır şeklindedir. DKİS'li premenapozal kadınlarda MKC sonrası lokal nüks postmenapozal kadınlara göre daha yüksek, tamoksifenin koruyucu etkisi premenapozal kadınlarda daha fazladır. Çalışmalar göstermiştir ki tamoksifen kullanımı lokal nüksü azaltmaktadır, ancak sağkalıma katkısı yoktur. Koruyucu etkinin sadece hormon reseptörü pozitif grupta görüldüğü ve ilacın toksisiteyi unutulmamalıdır. Tamoksifen endokrin duyarlı, yüksek riskli, genç hastalara toksisitesi de dikkate alınarak ve yarar/zarar oranı hastalarla tartışılarak önerilmektedir.^[36]

Endokrin duyarlı hastalarda tamoksifen ve aromataz inhibitörlerini karşılaştıran NSBP B-35 ve IBIS-II çalışmaları devam etmektedir.

Duktal karsinoma in situ'lu lezyonlarda güvenli cerrahi sınırın ne olduğu hep tartışma konusu olmuştur. DKİS'de 10 mm'den fazla cerrahi sınır temiz sınırdır, 1 mm altındaki sınırlar yetersiz kabul edilmektedir. 1-10 mm arası bilinmemektedir. 4660 hasta sayılı çalışmada MKC ve beraberinde radyoterapi uygulanan DKİS'li hastalarda minimum 2 mm'lik cerrahi sınırın 2 mm üzeri cerrahi sınırlar kadar etkin lokal kontrole sahip olduğu gösterilmiştir.^[37-39] DKİS meme kanserinde radyoterapi olmadan sadece lokal ekizyonu araştıran çalışmada risk tanımlanmış olup, seçilmiş düşük ve orta grade hastalarda, 3 mm veya daha fazla cerrahi sınır uzaklığı olanlarda kabul edilebilir oranda nüks gözlenmiştir. Yüksek grade'li hastalarda lokal nüks oranı daha yüksek olup bu sonuçlar tek başına lokal ekizyonun yeterli olmadığını göstermektedir.^[40]

Meme koruyucu cerrahi sonrası RT genelde tüm meme 50-54 Gy uygulanmakta ve bu yaklaşımla uzun dönemde nüks oranı %15 olarak bildirilmektedir.^[17,41,42] Tümör yatağına ek doz uygulaması için yeterli veri yoktur. Tümör yatağına ek doz uygulamasının lokal kontrole katkısının incelendiği Rare Cancer Network çalışmasında, özellikle cerrahi sınır pozitifliği var-

lığında lokal kontrol oranlarını anlamlı ölçüde artırdığı gösterilmiştir.^[43]

Sonuç olarak, günümüzde DKİS tedavisinde MKC sonrası RT standart bir yaklaşım olarak kabul görmüştür. RT yapılmayacak grubun belirlenmesi için ileriye yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır. Güvenli cerrahi sınır konusu DKİS için halen tartışmalıdır. Sistemik tedavide tamoksifen sağkalım avantajı sağlamasa da nüks riskini azaltmaktadır ve endokrin duyarlı hastalarda, yüksek riskli, genç hastalara toksisitesi de dikkate alınarak önerilmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Olivotto I, Levine M; Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: the management of ductal carcinoma in situ (summary of the 2001 update). *CMAJ* 2001;165(7):912-3.
2. Bölükbaşı Y, Demirci S, Özşaran Z, İşcan G, Karakoyun Çelik Ö, Haydaroglu A ve ark. Duktal karsinoma insitu tanılı olgularda meme koruyucu cerrahi ve adjuvan radyoterapi:Ege Üniversitesi deneyimi. *Meme Sağlığı Dergisi* 2009;5(1):13-7.
3. Di Saverio S, Catena F, Santini D, Ansaloni L, Fogacci T, Mignani S, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(3):405-16. [\[CrossRef\]](#)
4. Meijnen P, Oldenburg HS, Peterse JL, Bartelink H, Rutgers EJ. Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2008;15(1):235-43. [\[CrossRef\]](#)
5. Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(12):906-20. [\[CrossRef\]](#)
6. Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2005;103(9):1778-84. [\[CrossRef\]](#)
7. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* 2005;103(12):2481-4. [\[CrossRef\]](#)
8. Öztıp İ. Duktal karsinoma insitu: Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi 2005;15(4):219-28.
9. Cengiz A. İnsitu meme kanserinde cerrahi tedavi. Sempozyum dizisi No: 54. Aralık 2006; s. 79-85.
10. Turhan AN. Memenin duktal karsinoma insitu hastalığı

ve güncel tedavi yaklaşımları. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2009;5(1):1-5.

11. Bazzocchi M, Zuiani C, Panizza P, Del Frate C, Soldano F, Isola M, et al. Contrast-enhanced breast MRI in patients with suspicious microcalcifications on mammography: results of a multicenter trial. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(6):1723-32. [\[CrossRef\]](#)
12. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10(3):248-54. [\[CrossRef\]](#)
13. Verkooijen HM; Core Biopsy After Radiological Localisation (COBRA) Study Group. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer* 2002;99(6):853-9. [\[CrossRef\]](#)
14. Hoorntje LE, Schipper ME, Peeters PH, Bellot F, Storm RK, Borel Rinkes IH. The finding of invasive cancer after a preoperative diagnosis of ductal carcinoma-in-situ: causes of ductal carcinoma-in-situ underestimates with stereotactic 14-gauge needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003;10(7):748-53. [\[CrossRef\]](#)
15. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer* 1997;80(9):1798-802. [\[CrossRef\]](#)
16. Fisher ER, Land SR, Saad RS, Fisher B, Wickerham DL, Wang M, et al. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Clin Pathol* 2007;128(1):86-91. [\[CrossRef\]](#)
17. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeek I, Julien JP, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853-a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3381-7. [\[CrossRef\]](#)
18. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. *Cancer* 1996;77(11):2267-74.
19. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003;186(4):337-43. [\[CrossRef\]](#)
20. Silverstein MJ, Craig PH, Lagios MD, Waisman JK, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. Developing a prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Are we there yet? *Cancer* 1996;78(5):1138-40. [\[CrossRef\]](#)
21. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001;25(6):767-72. [\[CrossRef\]](#)
22. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, Salud C, Ku NN, Dupont E, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg* 2001;67(6):513-21.
23. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, Carlson DJ, Laidley A,

- Noyes RD, et al. Frequency of sentinel lymph node metastases in patients with favorable breast cancer histologic subtypes. *Am J Surg* 2002;184(6):492-8. [\[CrossRef\]](#)
24. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Sacchini V, et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg* 2003;138(3):309-13. [\[CrossRef\]](#)
 25. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, Kaptain S, Fey J, Borgen P, et al. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000;7(9):636-42. [\[CrossRef\]](#)
 26. Lara JF, Young SM, Velilla RE, Santoro EJ, Templeton SF. The relevance of occult axillary micrometastasis in ductal carcinoma in situ: a clinicopathologic study with long-term follow-up. *Cancer* 2003;98(10):2105-13. [\[CrossRef\]](#)
 27. Baxter NN, Virnig BA, Durham SB, Tuttle TM. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(6):443-8. [\[CrossRef\]](#)
 28. 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. [\[CrossRef\]](#)
 29. Tunon-de-Lara C, de-Mascarel I, Mac-Grogan G, Stöckle E, Jourdain O, Acharian V, et al. Analysis of 676 cases of ductal carcinoma in situ of the breast from 1971 to 1995: diagnosis and treatment--the experience of one institute. *Am J Clin Oncol* 2001;24(6):531-6. [\[CrossRef\]](#)
 30. Mokbel K. Contemporary treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Med Sci Monit* 2005;11(3):86-93.
 31. Park S, Park HS, Kim SI, Koo JS, Park BW, Lee KS. The impact of a focally positive resection margin on the local control in patients treated with breast-conserving therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(5):600-8. [\[CrossRef\]](#)
 32. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000;355(9203):528-33. [\[CrossRef\]](#)
 33. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arneson LG, Sandelin K, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1247-52. [\[CrossRef\]](#)
 34. Zafrani B, Leroyer A, Fourquet A, Laurent M, Trophilme D, Validire P, et al. Mammographically-detected ductal in situ carcinoma of the breast analyzed with a new classification. A study of 127 cases: correlation with estrogen and progesterone receptors, p53 and c-erbB-2 proteins, and proliferative activity. *Semin Diagn Pathol* 1994;11(3):208-14.
 35. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9169):1993-2000. [\[CrossRef\]](#)
 36. Allred DC, Bryant J, Land S, Paik S, Fisher E, Julian T, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from the NSABP Protocol B-24. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(Suppl 1):A30.
 37. Tjalma WAA. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ. *Lancet* 2003;362(9390):1156. [\[CrossRef\]](#)
 38. Azu M, Abrahamse P, Katz SJ, Jaggi R, Morrow M. What is an adequate margin for breast-conserving surgery? Surgeon attitudes and correlates. *Ann Surg Oncol* 2010;17(2):558-63. [\[CrossRef\]](#)
 39. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1615-20. [\[CrossRef\]](#)
 40. 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. [\[CrossRef\]](#)
 41. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, Sandelin K, Arneson LG, Nordgren H, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006;45(5):536-43. [\[CrossRef\]](#)
 42. 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. [\[CrossRef\]](#)
 43. Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole BF, Fournieret P, Poortmans P, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006;7(8):652-6. [\[CrossRef\]](#)