

İntraduktal Meme Karsinomunun Tedavisinde Lokal Eksizyon Yeterli Olabilir mi?

CAN LOCAL EXCISION BE ADEQUATE IN THE TREATMENT OF DUCTAL CARCINOMA IN SITU?

Dr.Emin YILDIRIM, Dr.Ersan SEMERCİ, Dr.Uğur BERBEROĞLU

Ankara Onkoloji Hastanesi Cerrahi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Amaç: Eksizyonel biyopsi ile intraduktal karsinom tanısı alan ve daha sonra mastektomi uygulanan olgularda mastektomi spesmenlerindeki rezidü olasılığını saptamak, biyopsi özellikleri ile rezidü arasındaki ilişkiyi değerlendirerek risk taşıyanları belirlemektir.

Durum değerlendirmesi: İntraduktal karsinomun tek başına total eksizyon ile tedavisi, bu olgularda rezidü ve dolayısı ile lokal rekürrens oranlarının yüksekliği nedeni ile halen tartışmalı bir konudur.

Yöntem: 1989-1999 tarihleri arasında tedavi edilen 46 hastanın biyopsi ve postoperatif patoloji kayıtları retrospektif olarak gözden geçirilerek rezidü ile ilişkili olabilecek ilk biyopsi özellikleri univariate ve multivariate lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Çıkarımlar: Yirmisekiz olguda (%60.9) rezidü odak saptandı. Biyopsi materyalinde cerrahi sınırı pozitif olan olgularda rezidü oranı %100 (15/15), cerrahi sınırı yakın (>2mm) olan olgularda %53.8 (7/13) ve cerrahi sınırı negatif (>2mm) olan olgularda ise %27.8 (5/18) idi. İstatistiksel analizde biyopsi materyalinde multifokal hastalık varlığı, komedo alt grup varlığı ve cerrahi sınırın durumu mastektomi materyalindeki rezidü ile ilişkili bağımsız faktörler olarak bulundu ($p<0.05$). Biyopside multifokal hastalık gözlenmeyen non-komodo alt gruptaki olgularda negatif cerrahi sınır durumunda rezidü odak olasılığı %10, yakın cerrahi sınır durumunda ise %20 iken cerrahi sınırı pozitif olan tüm olgularda veya diğer iki bağımsız parametrenin bir arada bulunduğu durumlarda rezidü olasılığı %100 idi.

Sonuç: Biyopside multifokal hastalık, komedo alt tip ve pozitif cerrahi sınır varlığı rezidüel intraduktal karsinom için yüksek risk olup bunların değişik kombinasyonlarında olasılık farklı olmakla birlikte tüm etkenlerin negatif olduğu durumda bile lokal eksizyondan sonra rezidü olasılığı bulunmaktadır. Tedavide lokal eksizyon planlanan olgularda bu özellikler dikkate alınmalıdır.

Anahtar sözcükler: İntraduktal karsinom, lokal eksizyon, rezidü

SUMMARY

In this study, the medical records of 46 patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) who were treated with mastectomy between 1989 and 1999 after excisional biopsy were reviewed retrospectively. The clinico-pathologic features at diagnosis which could be related to residual tumour in mastectomy specimens were evaluated by the univariate and multivariate statistical tests. There were residual tumours in mastectomy specimens of 28 cases (60.9%). The rates of residual tumour were 100% (15/15) for patients with positive surgical margin, 53.8% (7/13) for those with close margin (>2mm), and 27.8% (5/18) for those with negative margin (>2mm). In multivariate logistic regression analysis, multifocal disease, comedo subtype and surgical margin status were the most important independent factors related to residual tumors in mastectomy specimen. In the patients with unifocal DCIS who had non-

comedo subtype, the probability of residual tumour were 10% for negative margin, 20% for close margin, and 100% for positive margin. In those with multifocal disease and comedo subtype, this probability was 100% regardless of surgical margin status. We conclude that the probability of residual tumour related to the factors mentioned above must be taken into consideration where local excision for the treatment of ductal carcinoma in situ is planned.

Keywords: Intraductal carcinoma, local excision, residual disease

Intraduktal karsinom (İDK), meme duktus ve lobüllerinde bazal membranı aşmayan ve dolayısı ile stromal invazyon göstermeyen malign hücre proliferasyonu olarak tanımlanmaktadır (1) ve tüm yeni tanı konan meme kanserlerinin %2'sini oluşturmaktadır (2). Bu hastalık geçmişte mastektomi ile kesin kür sağlanan seyrek bir antite idi ve hastalığın doğal seyri ile tedavi seçenekleri üzerine çok az ilgi gösteriliyordu (3). Oysa günümüzde, tarama mammografilerinin geniş kullanımı ile intraduktal karsinomun tanı sıklığı artmış (4) ve invaziv meme karsinomunda bile meme koruyucu cerrahi uygulanırken, "minimal" bir hastalık için mastektomi gibi geniş işlemlerin yeri sorgulanmaya başlamıştır (5). Günümüzde mammografi rehberliğinde tanı konulan meme karsinomlarının %30-50'ini intraduktal karsinom oluşturmaktadır (3). Kaynaklarda İDK için meme koruyucu cerrahi oranının 1985'lerde %21 iken 1995'de %61'e ulaştığı bildirilmektedir (6). İzlem süreleri 38-124 ay olan retrospektif çalışmalarda, tek başına total eksizyonun %8-18 arasında lokal rekürensle sonuçlandığı rapor edilmektedir (1). Prospektif randomize bir çalışma olan NSABP-B17, total eksizyonda %16 lokal rekürens geliştiğini ve bunların da %83'ünün indeks tümör yatağında oluştuğunu göstermiştir (7). Bu sonuçlar intraduktal karsinomun sadece total eksizyonla tedavisi sonrası gelişen lokal rekürenslerin gerçekte bir lokal rekürens olmadığını tümör yatağında rezidü kalmasına bağlı olduğunu (persistans) düşündürmektedir (4,8).

Sunulan çalışmanın amacı, intraduktal karsinomda total eksizyonun güvenli bir tedavi yöntemi olup olmadığını ve bu işlem sonrası geride tümör bırakılma olasılığını klinik ve biyopsideki patolojik özelliklere göre belirleyebilenin olanaklı olup olmadığını saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde 1989-1999 tarihleri arasında önce biyopsi amaçlı total eksizyon yapıp intra-

duktal karsinom tanısı elde edilince mastektomi ile tedavi edilen olguların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların tanı sırasındaki klinik özellikleri ile biyopside saptanan histopatolojik bulguları belirlendi. Mastektomi materyallerinde rezidü varlığı ve daha sonra ilk biyopsi özellikleri ile rezidü olasılığı arasındaki ilişki araştırıldı.

Median lezyon çapı 1.5 (0.5-1.5) cm olan olgularda, yön tayini için kenarları ipekle işaretlenmiş total eksizyon materyalinin çini mürekkebi ile boyandıktan sonra yapılan parafin incelemesinde küçük büyütmede, cerrahi kenarlarda intraduktal tümör olmaması "negatif" cerrahi sınır; tümör odağı bulunması "pozitif" cerrahi sınır ve kenarda olmayıp 2 mm uzaklığa kadar olan mesafede tümör olması ise "yakın" cerrahi sınır olarak kabul edildi (3). Bir cm² alan ve 0.3 cm derinlik içeren birden fazla bloktan elde edilen kesitlerde, aralarında normal alanlar olan birden fazla intraduktal karsinom odağı gözlenmişse "multifokal" hastalık, tek odak gözlenmişse "unifokal" hastalık olarak kabul edildi (9). Komedo tip nekroz içeren yüksek grade lezyonlar "komedo" grubu içerisine alınırken, non-komedo tipler bazı olgularda miks özellikler taşıması nedeni ile kribriform, papiller ve solid özelliklerine göre rezidü olasılığına katkıları açısından ayrı ayrı değerlendirildi. Östrojen reseptör durumu parafin kesitlerde immüno-histokimyasal boyama ile ve %10'dan daha fazla boyanma pozitif kabul edilerek saptandı.

Rezidü ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli analizinde ve univariate odds oranlarının hesaplanmasında ki-kare testi kullanıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan faktörler backward stepwise işlemi ile multivariate logistik regresyon testine dahil edilerek nihai p-değerleri ve odds oranları ile bunların %95 güven aralıkları hesaplandı (10). Ek olarak genel ve hastalısız sağ kalım için Kaplan-Meier yöntemi ile belirlenen istatistiksel işlemler "SPSS 9.05 for Statistical Software" (SPSS Inc., Chicago 1998) ile gerçekleştirildi.

TABLO 1: DUKTAL KARSİNOMA İNSİTU'LU OLGULARDA KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERE GÖRE REZİDÜEL HASTALIK ORANLARI VE BU ÖZELLİKLERİN UNİVARIATE ANALİZDE REZİDÜEL HASTALIKLA İLİŞKİLERİ

| Değişken | Toplam(%) | Rezidüel hastalık | | Univariate analiz sonucu* | | |
|---------------------------|-----------|-------------------|-------|---------------------------|-----------------|----------|
| | | n | % | Odds oranı | OO'nun %95 GA** | p değeri |
| Prezentasyon | | | | | | |
| Mammografik | 7 (15.2) | 2 | 28.6 | 1.0 | - | - |
| Klinik bulgu | 39 (84.8) | 25 | 64.1 | 1.2 | 0.9-1.6 | 0.11 |
| Hastanın yaşı | | | | | | |
| ≥50 | 22 (47.8) | 10 | 45.5 | 1.0 | - | - |
| < 50 | 24 (52.2) | 17 | 70.8 | 1.7 | 0.9-3.3 | 0.15 |
| Hastalığın yaygınlığı*** | | | | | | |
| Fokal | 24 (52.2) | 8 | 33.3 | 1.0 | - | - |
| Multifokal | 22 (47.8) | 19 | 86.4 | 4.5 | 1.5-13 | 0.001 |
| Komodo alt tipi*** | | | | | | |
| Yok | 28 (60.9) | 12 | 42.9 | 1.0 | - | - |
| Var | 18 (39.1) | 15 | 83.3 | 3.5 | 1.2-10.5 | 0.002 |
| Kribriform alt tipi | | | | | | |
| Yok | 32 (58.7) | 17 | 53.1 | 1.0 | - | - |
| Var | 14 (41.3) | 10 | 71.4 | 1.7 | 0.6-4.7 | 0.40 |
| Papiller alt tipi | | | | | | |
| Yok | 33 (71.7) | 21 | 63.6 | 1.0 | - | - |
| Var | 13 (28.3) | 6 | 46.2 | 0.6 | 0.2-1.5 | 0.45 |
| Solid alt tipi | | | | | | |
| Yok | 38 (82.6) | 21 | 55.3 | 1.0 | - | - |
| Var | 8 (17.4) | 6 | 75.0 | 2.1 | 0.4-9.3 | 0.44 |
| Östrojen reseptörü | | | | | | |
| Var | 25 (54.3) | 16 | 64.0 | 1.0 | - | - |
| Yok | 21 (45.7) | 11 | 52.4 | 0.8 | 0.4-1.4 | 0.61 |
| Nükleer grade | | | | | | |
| Düşük grade | 15 (32.6) | 6 | 40.0 | 1.0 | - | - |
| Orta/Yüksek grade | 31 (67.4) | 21 | 67.7 | 1.5 | 0.9-2.4 | 0.14 |
| Cerrahi sınırın durumu*** | | | | | | |
| Negatif | 18 (39.1) | 5 | 27.8 | 1.0 | - | - |
| Yakın (< 2mm) | 13 (28.3) | 7 | 53.9 | 1.9 | 0.8-4.2 | 0.27 |
| Pozitif | 15 (32.6) | 15 | 100.0 | **** | - | 0.000 |

*Ki-kare testi ; ** Odds oranının %95 güven aralığı ; *** Multivariate analize alındı;

**** Hesaplanmadı.

SONUÇLAR

1989-1999 tarihleri arasında 46 olguda pür intraduktal karsinom saptandığı belirlendi. Bu olguların asemptomatik 7'sine olağan izlem için hastanemizde çekilen mammografilerindeki mikrokalsifikasyonlar nedeni ile; 23'ünde meme başı akıntısı, 8'inde meme başında egzematöz lezyonlar ve 8'inde memede kitle olmak üzere 39'una klinik semptomlarla başvurmaları nedeni ile

yapılan fizik muayene ve mammografik incelemeler sonucu biyopsi kararı alındığı saptandı. Semptomatik olguların mammografilerinde küme mikrokalsifikasyonlar veya spiküler dansite alanları vardı. Seriyeye alınan hiçbir olguda yaygın mikrokalsifikasyonlar yoktu. Total eksizyon materyalinin spesmen radyografileri ile kontrol edildiği saptandı. Histopatolojik tanıdan sonra tümüne mastektomi ve level-I aksilla disseksiyonu uygulandığı belirlendi. Olguların medyan yaşı 48.5 (40-74)

**TABLO 2: DUKTAL KARSİNOMA İN SİTULU OLGULARDA
REZİDÜEL HASTALIĞIN VARLIĞINI BELİRLEYEN BAĞIMSIZ
DEĞİŞKENLER İÇİN MULTİVARIATE LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI**

| Değişken | Odds Oranı | OO'nun %95 GA* | p değeri |
|-------------------------|------------|-------------------|-------------|
| Multifokal (yaygın) İDK | 9.7 | 1.7-56.5 | 0.01 |
| Komodo alt tipi | 9.5 | 1.2-67.5 | 0.03 |
| Cerrahi sınırın durumu | 10.9 | 1.7-70.5 | 0.01 |

*Odds oranının %95 güven aralığı

olup medyan izlem süresi 38.5 (12-140) aydı. Beş yıllık genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım olasılıkları sırası ile % 100 ve %96.4 (%95 Güven Aralığı %92.8-%100) idi. Yirmi sekiz (%60.9) olgunun mastektomi spesmenlerinde rezidü tümör varlığı saptandı. Olguların klinik ve histopatolojik özelliklerine göre rezidü dağılımı ve bu dağılımın tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 1'de görülmektedir. Buna göre multifokal hastalık, komodo alt tip ve cerrahi sınırın durumu rezidü olasılığı ile ilişkili anlamlı parametreler olarak bulundu. Pozitif cerrahi sınır durumunda rezidü oranı %100 iken negatif cerrahi sınır durumunda bu oran %27.8 idi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.0001$). Yakın cerrahi sınır durumunda rezidü oranı %53.9 ve negatif cerrahi sınır durumuna göre rezidü olasılığı 1.9 kat fazla olmakla birlikte gerek %95 GA ve gerekse p değerine göre bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.27$). Çok değişkenli analizde multifokal hastalık (rezidü riski 9.7 kat fazla), komodo alt tip (rezidü riski 9.5 kat fazla) ve pozitif cerrahi sınır durumu (rezidü riski 10.9 kat fazla) rezidü tümör olasılığını belirleyecek anlamlı bağımsız faktörler olarak belirlendi (Tablo 2). Bu bağımsız faktörlerin değişik kombinasyonlarına göre rezidü olasılıkları Tablo 3'de görülmektedir. Buna göre; cerrahi sınır pozitifliğinde multifokal hastalık ve komodo alt tip varlığından bağımsız olarak veya multifokal hastalık ve komodo alt tip varlığında da cerrahi sınır durumuna bakmaksızın rezidü olasılığı %100'dür. Unifokal hastalık ve non-komodo alt tip varlığında; eğer cerrahi sınır "pozitif" ise %100, "yakın" ise %20 ve "negatif" ise %10 rezidü olasılığı vardır.

TARTIŞMA

Yakın zamana kadar İDK'un tedavisinde mastektomi tek seçenek olarak görülüyor, bu seçenekte lokal-rejyonel rekürensler %0-4 (12-16) ve genel sağkalım %100 civarında (12,17-19) bildiriliyordu. Serimizdeki mastektomi sonuçları da bu kaynaklarla uyumludur. Son yıllarda invaziv meme kanserinde giderek artan ölçüde meme koruyucu cerrahi uygulanması eğilimine paralel olarak İDK'da da sınırlı girişimlerin sayısı artmış, ancak bu uygulamalar invaziv karsinomdakilere göre daha fazla oranda lokal rekürens problemini de birlikte getirmiştir (3,15). Total eksizyon sonrası lokal rekürenslerin hastada yarattığı psikolojik sorunlara ek olarak bunların yaklaşık %50'inin invaziv karsinom olarak ortaya çıkması (3,7) nedeni ile hastanın başlangıçta çok iyi seyirli bir hastalığı varken rekürensten sonra daha agresiv bir hastalığa sahip olacağı da açıktır (8). Diğer yandan kaynak veriler lokal rekürenslerin, radyoterapi ile yaklaşık %50 azalmakla birlikte yine de %7-18 arasında yani mastektomi sonrası gözlenenenden daha yüksek oranda saptandığını bildirmektedir (7,8). Bu nedenle İDK'da tedavi seçenekleri arasında tercih belirlemeye ve her bir seçenekten fayda görecektir alt grupları bulmaya yarayacak indeksler geliştirme çabaları devam etmektedir (5,6,15,20). Son yıllarda güncellenen Van Nuys prognostik indeksi tümör çapı, nükleer grade (nekrozla birlikte değerlendiriliyor) ve cerrahi sınır genişliğini içeren, lokal rekürens olasılığını belirlemeye yönelik, bir skorlama sistemi olup tedavi seçiminin hastadaki skora göre yapılması önerilmektedir (15). Ancak bu rapora metodolojik açıdan ciddi eleştiriler

TABLO 3: DUKTAL KARSİNOMA İN SİTUDA LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİNDE ANLAMLI ÇIKAN PARAMETRELERİN KOMBİNASYONLARINA GÖRE REZİDÜEL HASTALIK OLASILIKLARI

| İDK'un yaygınlığı | İDK alt tipi | Cerrahi sınırın durumu | | |
|-------------------|--------------|------------------------|-------|---------|
| | | Negatif | Yakın | Pozitif |
| Unifokal | non-komodo | % 10 | % 20 | % 100 |
| | komodo | % 33.3 | % 50 | % 100 |
| Multifokal | non-komodo | % 50 | % 50 | % 100 |
| | komodo | % 100 | % 100 | % 100 |

yöneltilmiş olup sistemin geçerliliğinin bağımsız gruplarca prospektif yeni çalışmalarla test edilmesi gerektiği ifade edilmiş (5), ayrıca İDK tedavisi yapılan için konsensus kararlarında da bu indeks tedavi seçim kriterlerine dahil edilmemiştir (6). Bir çok kaynakta primer lezyonun yetersiz eksizyonun meme koruyucu cerrahi sonrası lokal rekürenslerin en önemli nedeni olduğu belirtilmektedir (4). Oysa bu tür bir cerrahinin amacı tümörün hem makroskopik hem de mikroskopik olarak çevresinde sağlam doku ile birlikte komplet çıkarılması olmalıdır (21). İDK'un tek bir morfolojik antite değil, değişik histoloji ve büyüme paternine bağlı farklı biyolojik davranış gösteren heterojen bir spektrum içermesi (20) nedeni ile lezyonun, invaziv karsinomdaki gibi, tam eksizyonu her zaman mümkün olmamaktadır (20,22). Rezidüel hastalık veya tümör yatak biyopsilerinde pozitiflik prevalansı %9-56 arasında bildirilmektedir (22). Sunulan seride rezidü oranı %60.9 olup daha önceki verilerle uyumludur. İDK'da negatif cerrahi sınır rezidü olmamasının bir garantisi değildir (4,20,23) ve negatif cerrahi sınırla total eksizyon sonrası, başka faktörlere bakmaksızın, %14-43 rezidüel hastalık bildirilmiştir (4,24). Sunulan seride bu oran %27.8'dir. Duktal sistemin hayli kompleks ve kollara ayrılan yapısından dolayı duktusların tutulumu devamlılık göstermeyebilir ve tümör odakları arasında sağlam doku adacıkları olabilir (25,26); dolayısı ile cerrahi kesinin bu sağlam doku adacıklarından geçmesi durumunda cerrahi sınırın negatif olması gerçek durumu yansıtmayabilir (23). Bu kısıtlamalara karşın NSABP-B17 çalışması cerrahi sınır durumunun lokal rekürens en önemli belirleyicisi olduğunu ve

ortalama 48 aylık bir izlemde pozitif cerrahi sınırda %25, negatif cerrahi sınır durumunda ise %11 lokal rekürens gözlemlendiğini bildirmektedir (7,9). Bu çalışmaya hasta kabul kriteri olarak sağlam cerrahi sınır kabul edilmiş ancak sağlam cerrahi sınırın genişliği dikkate alınmamıştır (26). Oysa yakın cerrahi sınırın da intraduktal karsinomda rezidüel hastalık için bir risk faktörü olduğu ve bu durumda %19-30.6 rezidü (22,24), uzun izlemlerde ise %12 lokal rekürens gözlemlendiği bildirilmektedir (25). Kaynaklarda yanlışlıkla benign tanı ile sadece biyopsi yapılan yakın cerrahi sınırlı intraduktal karsinomlarda 15 yıllık izlem sonrasında %30 invaziv karsinom geliştiği belirlenmiştir (27). Bu da yakın cerrahi sınırın çok ciddi bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bizim serimizde de cerrahi sınırın durumu rezidü için bağımsız bir risk faktörüdür. Yukarıda sözü edilen çalışmalara benzer olarak olgularımızda yakın cerrahi sınır durumunda %53.9 oranında rezidü saptadık ve tek değişkenli analizde rölatif rezidü olasılığının yaklaşık iki kat arttığını ancak bu artışın, istatistiksel olarak önemli olmadığını belirledik. Bu nedenle total eksizyonda yakın cerrahi sınır durumunda, daha sonraki davranış biçimini belirlemede, diğer prognostik faktörlerin de gözönüne alınması uygun olabilir. Değişik serilerde İDK'da pozitif cerrahi sınır frekansı %33-71 (4,28,29) ve bu durumda rezidüel hastalık %39-76 olarak bildirilmektedir (4,24). Serimizdeki frekans kaynak verilere yakındır ve rezidü oranı ise %100'dür. Bu da İDK'da kabul edilebilir kozmetik sonuçlarla yeterli lokal eksizyonun zorluğunu göstermekte ve bir çalışmada olguların en az %23'ünde kadrantektominin de yetersiz olacağı ifade edilmektedir (30). Kay-

naklarda intraduktal karsinomun lokal eksizyonunda 10-20 mm sağlam cerrahi sınır genişliği genel kabul görmektedir (4,6,8,21,26). Daha önce de sözü edilen, intraduktal karsinomda normal meme dokusunun araya girmesiyle oluşan "atlama veya boş" alanların varlığı nedeni ile tek başına cerrahi sınır değerlendirilmesi uygun değildir ve preoperatif mammografi, post-biyopsi mammografileri ve diğer patolojik özelliklere bakılarak rezidü ve lokal rekürens riski değerlendirilmelidir (8). Örneğin iki seride rezidüel mikrokalsifikasyon varlığında %100 lokal rekürens riski belirlenmiştir (31,32). Şüpheli durumda, rezidüel mikrokalsifikasyonları görmek için, ilk cerrahiden 2-3 hafta sonra magnifikasyonla post-biyopsi mammogramın tekrarlanması önerilmektedir (8).

Diğer biyopsi özelliklerinden komedo tip intraduktal karsinom sıklıkla mikroinvazyon göstermeye ve daha yaygın lezyon olmaya eğilimlidir (1). Bu tip, yüksek nükleer grade ve multifokal olması ile non-komedo tiplere göre daha agresif bir seyir gösterir (8). Bazı çalışmalarda komedo tip lokal eksizyon sonrası yüksek lokal rekürens ile ilişkili bulunurken (33,34,35), bazılarında da komedo ve non-komedo tiplerin aynı rekürens oranlarına sahip olduğu ancak komedo tiplerin daha hızlı geliştiği dolayısı ile non-komedo rekürenslerin ancak 10 yıllık izlem sonrası komedo rekürens oranlarına yetiştiği vurgulanmıştır (4, 24,36). Bununla birlikte İDK'ü komedo, non-komedo olarak ikiye ayırmanın bu lezyonları aşırı basitleştirmek olacağı belirtilmekte ve bu tipler arasında nekroz gibi ek özelliklere bağlı olarak geçişler olduğu bildirilmektedir (8,15). Sunulan seride komedo ve non-komedo ayrımı ile yetinilmiş ve komedo tiplerde rezidü olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır, ayrıca bu alt tip rezidü açısından bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Diğer yandan bir çok çalışmada komedo tip veya nekrozla birlikte olan kribriiform ve papiller alt tipler gibi yüksek grade lezyonların yüksek lokal rekürens ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (8,21). Sunulan seride kribriiform ve papiller intraduktal karsinomların rezidü ile ilişkisi saptanmamıştır. Yüksek grade durumunda da, kaynak verilerle uyumsuz olarak (15), her ne kadar rezidü riski 1.5 kat artmış ise de bu artış marjinal olarak anlamsız bulunmuştur. Bu sonuç, bu serideki non-komedo tiplerin gerek grade açısından gerekse yapısal olarak miks özellikler içermesinden kaynaklanıyor olabilir. Diğer yandan kaynaklarda papiller alt tiplerin sıklıkla multisentrik ve nekroz varlığından bağımsız olarak rezidü olasılığının

yüksek olduğu belirtilirken (20,22), hastalarımızda bu özelliği de gözlemledik.

Bu çalışmada rezidü ile ilişkili bulunan bir diğer faktör multifokal hastalık olup İDK'un yaygınlığını gösteren bir parametredir (9). Bu kavram, aynı kadranda birden fazla bağımsız tümör odağı anlamına gelen multifokaliteden farklıdır (37). İDK'un invaziv kansere göre daha sık olarak multifokal gelişim paterni gösterdiği bilinmektedir (23,38). Çalışmamızda multifokal hastalık olguların %47'inde saptandı ve bunun varlığında da rezidü oranı kaynak verilere uygun olarak %86 idi (22). Çok değişkenli analizde de bu parametre rezidü ile ilişkili en anlamlı faktör olarak bulundu.

Bazı çalışmalarda klinik bulgu ile başvuran hastalarda daha yaygın hastalığın varolması nedeni ile rezidü olasılığının daha yüksek olduğu belirtilirken (4,22,24) çalışmamızda bunu saptamadık. Diğer yandan tümör boyutu bir diğer risk faktörü olup Van Nuys indeksinin de en önemli komponentidir (4). Ancak İDK tanısı son yıllarda daha çok mammografi rehberliğinde yapılan biyopsilerde mikroskopik düzeyde konulduğu için, boyutu belirlemek oldukça güçtür ve rutin patoloji raporlarında belirtilmemektedir, dolayısı ile bu, indeksin etkinliğini azaltan önemli bir unsurdur (22). Çalışmamızda tüm hastaların tümör boyutu 15 mm'in altında olduğu için bu parametre değerlendirmeye alınmadı. Rezidü açısından yaş ile ilişki saptanmadı.

Çok değişkenli analizde önemli çıkan bağımsız parametrelerin kombinasyonları değişik risk gruplarını ortaya çıkardı. Buna göre cerrahi sınır pozitif ise veya multifokal hastalık ve komedo alt tip bir arada bulunuyorsa, cerrahi sınırın durumuna bakmaksızın rezidü tümör kalacağını belirlemek olanaklı görünüyor. Diğer yandan iki olumsuz parametreden biri varken cerrahi sınır negatif bile olsa önemli ölçüde rezidü olasılığı bulunmaktadır. Unifokal hastalık, non-komedo alt tip ve negatif cerrahi sınır durumunda yani en olumlu üç faktörün birarada olduğu durumda bile %10 rezidü olasılığının varlığı İDK'da lokal eksizyonun tüm tümör dokusunu ortadan kaldırmakta yetersiz kalacağını göstermektedir. Bu konuda geniş çalışmalar planlanarak, İDK'un tedavi seçeneklerini ve hasta seçim kriterlerini yeniden gözden geçirmekte fayda olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada; multifokal hastalık, komedo alt tip ve cerrahi sınırın rezidü olasılığını belirlemede bağımsız parametreler olduğu, intraduktal karsinomun sadece lokal eksizyonla tedavisi

planlanırken bu özelliklerin dikkate alınması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Sharma S, Hill ADK, McDermott EW, O'Higgins NJ: Ductal carcinoma in situ of the breast-current management. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:191-197.
2. Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, Rose MR: Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases and short-term treatment failures. *Cancer* 1982;50:1309-1314.
3. Harris J, Morrow M, Norton L: Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 1557-1616.
4. Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, Cope LM, Furmanski M, Senofsky GM, Gamagami P, Waisman JR: Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? *Cancer* 1994;73:2985-2989.
5. Schnitt SJ, Harris JR, Smith BL: Developing a prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Are we there yet? *Cancer* 1996; 77:2189-2192.
6. Schwartz GF, Solin LJ, Olivetto IA, Ernster VL, Pressman PI, the Consensus Conference Committee: *Cancer* 1999;88:946-954.
7. Fisher B, Constantino J, Redmont C, et al: Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Eng J Med* 1993;328:1581
8. Boyages J, Delaney C, Taylor R: Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ. A meta-analysis. *Cancer* 1999; 85:616-628.
9. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E, for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. *Cancer* 1995;75:1310-1319.
10. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A. Logistic Regression Analysis. In: Kleinbaum DG, et al, ed. *Applied Regression Analysis and Other Multivariable Methods*. Pacific Grove-California: Brooks/Cole, 1998;656-686.
11. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.
12. Ashikari R, Huvos AG, Snyder RE: Prospective study of non-infiltrating carcinoma of the breast. *Cancer* 1977;39:435-439.
13. Von Rueden DG, Wilson RE: Intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:105-111.
14. Winchester DP, Menck HR, Osteen RT, et al: Treatment trends for ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 1995;2:207-213.
15. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, Poller DN: A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77:2267-2274.
16. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, et al: Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996;14:754-763.
17. Fisher B: Breast-cancer management: Alternatives to radical mastectomy. *N Eng J Med* 1979; 301:326-328.
18. Temple WJ, Lindsay RL, Magi E, Urbansky SJ: Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer. *Am J Surg* 1991;161:4123-4125.
19. Fowble B, Hanlon AL, Fein DA, et al: Results of conservative surgery and radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997;38:949-957.
20. Badve S, A'Hern RP, Ward AM, Millis RR, Pinder SE, Ellis IO, Gusterson BA, Sloane JP: Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classifications: A comparative study with long follow-up. *Human Pathol* 1998;29:915-923.
21. Holland PA, Gandhi A, Knox WF, Wilson M, Baidam AD, Bundred NJ: The importance of complete excision in the prevention of local recurrence of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg* 1998;77:110-114.
22. Ratanawichitrasin A, Rybicki LA, Steiger E, Grundfest-Broniatowski S, Hermann RE, Crowe JP: Predicting the likelihood of residual disease in women treated for ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 1999;188:17-21.
23. Schnitt SJ: Ductal carcinoma in situ: Factors to consider in selecting treatment options. In: *Educational Book. ASCO-32. yıllık toplantısı*, 1996; 151-153.
24. Cheng L, Al-Kaisi NK, Gordon NH, Liu AY, Gebrail F, Shenk RR: Relationship between the size and margin status of ductal carcinoma in situ of the breast and residual disease. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1356-1359.
25. Holland R, Hendricks JHCL, Verbeek ALM, Mravunac M, Schurmans, Stekhoven JH: Extent, distribution, and mammographic/histologic correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990;335:519-522.
26. Sibbering DM, Blamey RW: Nottingham Experience. In: Silverstein MJ, ed. *Ductal Carcinoma In*

- Situ of the Breast*. Baltimore: Williams-Wilkins, 1997:367-372.
27. Frykberg ER, Bland KI: Overview of the biology and management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1994;74:350-361.
 28. Solin LJ, Yeh IT, Kurtz J, et al :Ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation: Correlation of pathologic parameters with outcome of treatment. *Cancer* 1993;71:2532-2542.
 29. Tartter PI, Bleiweiss IJ, Levchenko SL: Factors associated with clear biopsy margins and clear re-excision margins in breast cancer specimens from candidates for breast conservation. *J Am Coll Surg* 1997;185:268-273.
 30. England DW, Chan SY, Stonelake PS, Lee MJR: Assessment of excision margins following wide local excision for breast carcinoma using specimen scrape cytology and tumour bed biopsy. *Eur J Surg Oncol* 1994;20:425-429.
 31. McCormick B, Rosen PP, Kinne D, Cox L, Yahalom J: Duct carcinoma in situ of the breast: An analysis of local control after conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:289-292.
 32. Sneige N, McNeese MD, Atkinson EN, Ames FC, Kemp B, Sahin A, et al: ductal carcinoma in situ treated with lumpectomy and irradiation: Histopathological analysis of 49 specimens with emphasis on risk factors and long term results. *Hum Pathol* 1995;26:642-649.
 33. Kuske RR, Bean JM, Garcia DM, Perez CA, Andriole D, Philipott C, et al : Breast conservation therapy for intraductal carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:391-396.
 34. Schwartz GF, Finkel GC, Garcia JC, Patchefsky AS: Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast: Treatment by local excision and surveillance alone. *Cancer* 1992;70:2468-2474.
 35. Page DL, Lagios MD: Pathologic analysis of the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-17 Trial. *Cancer* 1995;75:1219-1222.
 36. Silverstein MJ, Cohlan BF, Gierson ED, Furmanski M, Gamagami P, Colburn WJ, et al: Duct carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. *Eur J Cancer* 1992;28:630-634.
 37. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Mamounas E: Editorial. Response-blunting the counterpoint. *Cancer* 1995;75:1223-1227.
 38. Schwartz GF, Patchefsky AS, Finklestein SD, et al: Nonpalpable in situ carcinoma of the breast. Predictors of multicentricity and microinvasion and implications for treatment. *Arch Surg* 1989;124:29-32.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Emin YILDIRIM
Konutkent-2 A/4 Blok 44
06530, Çayyolu, ANKARA