

## SYSTEMIC TREATMENT IN DUCTAL CARCINOMA IN SITU DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU'NUN SİSTEMİK TEDAVİSİ

**Bülent Karagöz, Oğuz Bilgi**

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ABSTRACT

The local therapy modalities such as radiotherapy and surgery are primary treatments of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). However, there is a risk of ipsilateral and contralateral new breast cancer as well as local recurrence. Therefore, systemic therapy is also important in the treatment of DCIS. NSABP B-24 and UK/ANZ DCIS studies have evaluated the efficacy of tamoxifen in DCIS. These studies demonstrate that tamoxifen reduced both the ipsilateral and contralateral breast events. The most important side effects of tamoxifen therapy are endometrial cancer and thromboembolic events. In this topic, studies of aromatase inhibitors and targeted therapy have continued.

**Key words:** Ductal carcinoma in situ, tamoxifen, aromatase inhibitor, trastuzumab

### ÖZET

Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS) tedavisinde radyoterapi ve cerrahi rezeksiyon gibi gerçek lokal nüksü azaltan tedavi modaliteleri ön planda kullanılmaktadır. Lokal nüks riski yanında DKİS hastalarında ipsilateral ya da kontrateral yeni meme kanser gelişim riski de vardır. Bu nedenle DKİS tedavisinde sistemik tedavi önem kazanmaktadır. DKİS sistemik tedavisinde etkisi olduğu kanıtlanan tek ilaç tamoksifendir. Bu konuda yapılan iki çalışma NSABP B-24 ve UK/ANZ DCIS çalışmalarıdır. Bu çalışmaların sonucunda hem ipsilateral hem de kontrateral meme kanser riski tamoksifen kullanımı ile azalmaktadır. Tamoksifen tedavisinin en önemli yan etkisi endometriyal kanser gelişimi ve tromboembolik olaylardır. Bu konuda aromataz inhibitörleri ve hedefe yönelik ajanlarla yapılan çalışmalar devam etmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Duktal karsinoma in situ, tamoksifen, aromataz inhibitörü, trastuzumab

Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS) tedavisinin aksine Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS) tedavisinde lokal tedavi yöntemleri etkin olarak kullanılmaktadır. Lokal nükslerin azaltılmasında cerrahi rezeksiyon ve radyoterapinin yararı gösterilmiştir ve cerrahi sınır pozitifliğinin prognostik etkisi vardır. Bunun yanı sıra DKİS hasta izlemlerinde gerçek lokal nüks gelişme riski kadar ipsilateral ya da kontrateral yeni meme kanser gelişim riskinin de olduğu saptanmıştır (1). Bu nedenle DKİS tedavisinde sistemik tedavi/hormonal tedavi de önem kazanmaktadır. Bu konuda sistemik tedavi olarak prospektif randomize çalışma ile etkinliği gösterilmiş tek ilaç tamoksifendir. Tamoksifenin DKİS tedavisinde etkinliğini araştıran iki çalışma: NSABP B-24 ve UK/ANZ DCIS çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda tamoksifen ile tüm nükslerde %3,5 oranında mutlak nüks riskinde azalma sağlanmıştır. Bu makalede bu çalışmalar ve DKİS tedavisinde devam eden diğer DKİS çalışmalarından bahsedilecektir.

### DKİS Sistemik Tedavisinde Tamoksifen

UK/ANZ DCIS çalışmasında lumpektomi uygulanan DKİS hastaları çalışmaya alınmıştır. Mastektomi uygulanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. İngiltere, Avustralya ve Yeni Zelanda'da yürütülen bu araştırmada 2x2 çalışma düzeninde lokal radyoterapi (RT)

ve tamoksifenin etkinliği araştırılmıştır. 1694 hastanın verilerini içeren 12,7 yıllık sonuçları bildirilmiştir (2). 188 invazif olmayan, 154 invazif olarak toplam 342 meme kanseri saptanmıştır. DKİS açısından ipsilateral ve kontrateral nüks oranları adjuvan tedavi almayanlarda sırasıyla %16 ve %2 iken hem RT hem de tamoksifen alan hastalarda %3 ve %1'e indiği; invazif nükslerin ise %10 ve %4'den %3 ve %2'ye indiği gösterildi. RT tedavisi ile ipsilateral invazif ve invazif olmayan nükslerinde sırasıyla %68 ve %62 oranında azalma sağlanmış, kontrateral kanser nüksünde azalma olmamıştı. Tamoksifen tedavisi ile de ipsilateral tüm nükslerde %22, invazif olmayan nükslerinde %30 azalma olduğu ancak ipsilateral invazif nükslerdeki azalmanın istatistiksel anlama ulaşmadığı; bunun yanında kontrateral nükslerde %54 ve invazif nükslerinde %53 azalma sağladığı ancak kontrateral invazif olmayan nükslerde azalmanın anlamlı olmadığı gösterilmiştir (Tablo I).

Çalışmanın son bildirisinde 2x2 çalışma düzeni içinde tamoksifen kullanımının etkisi RT uygulanan ve uygulanmayan hastalarda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Yeni meme kanseri gelişimi ve 10 yıl beklenen kanser gelişme oranı açısından bakıldığında RT uygulanmayan hastalarda tamoksifen riski anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. Bunun yanında RT uygulanan hastalarda tamoksifen

tedavi kolu ile takip kolu arasında yeni meme kanseri gelişim oranı istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

UK/ANZ DCIS çalışmasında ortanca 12,7 yıl izlemde 179 hastanın öldüğü saptanmıştır. Hem meme kanserine bağlı ölümler hem de tüm ölümler değerlendirildiğinde tamoksifen tedavi kolu ile takip kolu arasında istatistiksel farklılık olmadığı görülmüştür.

NSABP B-24 çalışmasında ise lumpektomi yapılan ve RT alan 1804 DKİS tanılı hasta çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmaya da mastektomi uygulanan hastalar alınmamıştır. Açık etiketli bu çalışmada 5 yıl 20 mg/gün tamoksifen kullanımı plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın 74 aylık verilerinde tamoksifenin meme kanser (invazif + invazif olmayan) nüks oranını %13,4'den %8,3'e indirdiği, ipsilateral invazif nükste %44 ve kontrateral invazif ve invazif olmayan nükslerde %52 azalma sağladığı bildirilmiştir (3).

Bu çalışmanın NSABP B-17 çalışmasıyla birleştirilerek sunulan 163 aylık sonuçlarında nükslerin %46 sının DKİS olduğu %54'ünün de invazif meme kanseri olduğu kaydedilmiştir (4). Onbeş yıllık ipsilateral invazif nüks için kümülatif insidans lumpektomi ve RT tedavi kolunda %10 iken lumpektomi, RT ve tamoksifen tedavi kolunda %8,5 olarak bulunmuştur. Ipsilateral invazif nükslerdeki bu %32 oranındaki azalmanın yanında invazif olmayan nükslerde istatistiksel anlamlı azalma saptanmamıştır. Kontrateral nüksler değerlendirildiğinde tamoksifen kullanımı ile 15 yıllık kümülatif insidans %32 azalma ile %10,8'den %7,3'e indiği görülmüştür (Tablo 1).

NSABP B-17 ve B-24 çalışmalarında toplam 2612 hastanın 385'inin (%14,7) öldüğü bildirilmiştir. NSABP B-24 çalışmasında kümülatif tüm nedenlere bağlı mortalite yalnız RT tedavi kolunda %17,1, tamoksifenli tedavi kolunda %14,4 saptanmıştır. Sonuç olarak tamoksifen eklenmesinin mortaliteyi istatistiksel olarak azaltmadığı görülmüştür (HR:0,86, %95 CI:0,66-1,11). Aynı zamanda 15 yıllık meme kanserine bağlı mortalite ise tamoksifensiz kolda % 2,7 tamoksifen verilen kolda %2,3 saptanmış ve istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

NSABP B-24 çalışmasının altgrup analizleri değerlendirildiğinde tamoksifensiz kolda cerrahi sınır pozitifliği kötü prognostik faktör olarak saptanmasına karşın tamoksifen tedavi kolunda cerrahi sınır pozitifliğinin etkisinin olmadığı görülmüştür.

ECOG E5194 çalışması da tamoksifen etkinliğini göstermek için kurgulanmış olmamasına karşın düşük risk hastalarda tamoksifen etkisini ortaya koyan çalışmalardan biridir. Lokal eksize edilen, 3 mm üzerinde cerrahi sınırı sağlam olan ve düşük risk hastalar (düşük/orta grad 2,5 cm altı ve yüksek grad 1 cm altı hastalar) çalışmaya alınmıştır. Hastalar cerrahi sonrası RT verilmeden izlenmiştir. Çalışma devam ederken tamoksifen kullanımına (hasta ve/veya hekim kararı ile olacak şekilde) izin verilmiştir ve bu şekilde hastaların yaklaşık %30'unda tamoksifen kullanılmıştır. Tamoksifen kullanımı ile hastalarda ipsilateral nüks gelişiminde %40 azalma sağlandığı bildirilmiştir (5).

**Tamoksifen kullanımı yan etkileri:** En önemli yan etki endometrial kanser gelişimidir. Meme kanseri için yüksek riskli hastalarda

**Tablo 1.** DKİS tamoksifen çalışmaları.

**UK/ANZ Çalışması**

	Takip Kolu		Tamoksifen Tedavi Kolu		p
	İnsidans %	İnsidans %	HR (%95 CI)		
İpsilateral	19,6	15,7	0,78 (0,62-0,99)	0,04	
İnvazif	6,9	6,8	0,95 (0,66-1,38)	0,79	
DKİS	12,1	8,6	0,70 (0,51-0,86)	0,03	
Kontrateral	4,2	1,9	0,44 (0,25-0,77)	0,005	
İnvazif	2,7	1,5	0,36 (0,11-1,12)	0,03	
DKİS	1,3	0,3	0,78 (0,62-0,99)	0,08	

**NSABP B-24 Çalışması**

	Takip Kolu		Tamoksifen Tedavi Kolu		p
	15 yıllık kümülatif insidans%	15 yıllık kümülatif insidans%	HR (%95 CI)		
İpsilateral					
İnvazif	10	8,5	0,68 (0,49-0,95)	0,025	
DKİS	8,3	7,5	0,84 (0,6-0,1,19)	0,33	
Kontrateral	10,8	7,3	0,68 (0,48-0,95)	0,023	
İnvazif					
DKİS					

HR: Risk oranı, DKİS: Duktal Karsinoma in Situ

tamoksifen ile yapılan kemoprovensiyon çalışmalarının (Royal Marsden, NSABP P01, İtalyan ve IBIS alışmaları) toplu değerlendirmelerinde endometriyal kanser gelişme için rölatif risk (RR) 2,4 (%95 CI, 1,5-4,0; p: 0,0005) olarak yüksek bulunmuştur (6). NSABP B-24 çalışmasında 163 aylık değerlendirmede 15 tamoksifen alan hastaya ve 7 plasebo alan hastaya endometriyum kanseri tanısı konulmuştur (4).

Bir diğer önemli yan etki ise tromboembolik (TE) süreçlerdir. Yine tamoksifenin kemoprovensiyon çalışmalarının toplu değerlendirmesinde TE olaylar için RR: 1,9 (%95 CI, 1,4-2,6; p< 0,0001). UK/ANZ ve NSABP B-24 alışmalarında TE riski ile ilgili veri bildirilmemiştir.

Katarakt gelişimi de tamoksifen tedavisindeki önemli morbidite nedenidir. Bu yan etkilerin yanında sıcak basması, menstruel değişiklikler, trombostopeni, anemi, lökopeni, bulantı gibi daha az görülen ve daha az yakınmaya yol açan yan etkileri de vardır.

**Tamoksifen kullanımında prediktif faktörler:** DKİS tedavisinde tamoksifen etkinliği için en iyi tanımlanmış prediktif faktör östrojen reseptörü (ER) varlığıdır. NSABP B-24 alışması bazında yapılan bir traslasyonel çalışmada ER (-) olan hastalarda tamoksifen kullanımının invazif /invazif olmayan ipsilateral ya da kantrilateral meme kanser nükslerinde azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir (7). Yine aynı çalışmada Progesteron reseptörü (PgR) varlığının tamoksifen tedavisi için ek bir prediktif değeri olmadığı görülmüştür. İnvazif meme kanserinde prognostik ve prediktif değeri olmasına karşın yapılan çalışmalarda HER2 pozitifliğinin DKİS için prognostik değerinin ya hiç olmadığı ya da çok zayıf olduğu bildirilmiştir (8-10).

**Cerrahi sınır pozitifliği** olan hastalarda tamoksifen kullanımının daha ön planda düşünülmesi uygun olacaktır. NSABP B-24 çalışmasında tamoksifen kullanan hastalarda cerrahi pozitifliğinin kötü prognostik etkisinin kalmadığı gösterilmiştir (4).

DKİS sistemik tedavisinde prediktif daha fazla faktöre ve moleküler, genetik testlere gereksinim vardır. ECOG E5194 çalışmasındaki hastalar Oncotype Dx moleküler testindeki 21 gende 12'sini içeren bir panel ile değerlendirilmeye alındığı bir alışma 2012 San Antonio Meme Kanseri Sempozyumunda bildirilmiştir. Oncotype DCIS adı verilen bu testte elde edilen skorlara göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplara ayrılan hastalarda ipsilateral nüks oranları yönünden farklılık olduğu saptanmıştır. Yine 2012 ASCO yıllık toplantısında Oncotype DCIS'in diğer klinikopatolojik parametrelerden bağımsız olarak ipsilateral nüks riskini gösterdiği bildirilmiştir. Bu testin DKİS sistemik tedavisi için prediktif bir belirteç olarak ortaya konulması için pros-

pektif çalışmaya ihtiyaç olmakla beraber veriler arttıkça DKİS sistemik tedavi kararında Oncotype DCIS'in olası etkisi ortaya çıkacaktır.

### DKİS Sistemik Tedavisinde Diğer Hormonal Ajanlar

**Aromataz inhibitörleri:** İnvazif meme kanserinin adjuvan tedavisinde anastrozol, letrazol ve eksemestan etkin olarak kullanılmaktadır. Bu ajanların adjuvan zeminde ilk tedavi olarak başlanmasının (upfront kullanım) tamoksifene üstünlüğü, 2-3 yıl tamoksifen kullanımı sonrası aromataz inhibitörlerine geçilmesinin (switch kullanımı) stnlğ ve tamoksifen tedavisi sonrası uzatılmış tedavi olarak aromataz inhibitör kullanımının üstünlüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11-15). İnvazif meme kanseri adjuvan tedavisinde sağlanan bu etkinlik üstünlüğü olasıdır ki DKİS adjuvan tedavisinde de elde edilebilir. Bu platformda yapılan ve devam etmekte olan bazı alışmalar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Eksemestan tedavisinin araştırıldığı meme kanseri için yüksek riskli hastalarda yapılan MAP3 adındaki kemoprovensiyon çalışması yapılmıştır (16). Çalışmaya postmenapozal 60 yaşın üzerinde, Gail skoru 5 yıllık 1,66 üzerinde olan ya da LKİS, atipik duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi tanısı olanların yanında 112 mastektomi yapılmış DKİS hastası da dahil edilmiştir. Beş yıl eksemestan kullanımını plasebo ile karşılaştırılmıştır. 35 aylık izlemde invazif meme kanseri gelişimi eksemestan ile %65 oranında azaldığı bildirilmiştir (HR:0,35 %95 CI:0,18-0,70).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanseri Enstitüsünün (NCI) 04-C-0044 çalışmasında ise eksemestan tedavisine bir siklooksijenaz-2 (COX2) inhibitörü olan selekoksib eklenmesi araştırılmaktadır. Yüksek strojen düzeyi ve yoğun meme dokusunun meme kanser riskini artırması temeli ile hastaların meme dansitesindeki azalma araştırılmakta olup sonuçları henüz açıklanmamıştır.

Anastrozoln DKİS tedavisinde etkinliğini göstermeyi amaçlayan çalışmalar da devam etmektedir. IBIS-II alışması iki bölümde sürdürülmektedir. IBIS-II Prevensiyon çalışmasında 40-70 arası meme kanseri için yüksek riskli kadınlar çalışmaya alınmış ve 5 yıl anastrozol kullanımı plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya hormon reseptör pozitif DKİS tanılı mastektomi yapılan ya da RT alan hastalar da dahil edilmiştir. Hasta alımı bitmiştir ve araştırma devam etmektedir. IBIS-II DCIS çalışmasında ise postmenapozal hormon reseptör pozitif DKİS hastaları çalışmaya alınmıştır. Beş yıl anastrozol ile 5 yıl tamoksifen kullanımı ipsilateral ve kontrilateral meme kanser nüksü yönünden karşılaştırılmaktadır. Ocak 2012 tarihinde hasta alımı tamamlanan çalışmanın sonuçları beklenmektedir.

Tablo 2. DKİS sistemik tedavisindeki diğer çalışmalar.

Çalışma	İlaç	Karşılaştırılan İlaç	alışma Popülasyonu
IBIS II-DCIS	Anastrozol	Tamoksifen	Postmenapozal cerrahi yapılan hormon reseptör + DKİS hastaları
IBIS II-Prevensiyon	Anastrozol	Tamoksifen	Postmenapozal yüksek riskli hastalar (Mastektomi yapılan DKİS hastaları dahil)
NSABP B-35	Anastrozol	Tamoksifen	Postmenapozal lumpektomi yapılan ve RT alan hormon reseptör + DKİS hastaları
CALGB 40903	Letrazol	(Faz II)	Postmenapozal biyopsi sonrası tm yanıtı araştırılan DKİS hastaları
MAP3	Eksemestan	Tamoksifen	Postmenapozal yüksek riskli hastalar (Mastektomi yapılan DKİS hastaları dahil)
NSABP B-43	Trastuzumab	Plasebo	Postmenapozal lumpektomi yapılan ve RT alan HER2 reseptör + DKİS hastaları
Indiana . 0812-11	Lapatinib	(Faz II)	ER negatif hastalar

Anastrozolün tamoksifen ile karşılaştırıldığı bir diğer araştırma da NSA-BP B-35 çalışmasıdır. ER ya da PgR pozitif DKİS tanılı hastaların dahil edildiği bu çalışmada hastalara lumpektomi ve RT uygulandıktan sonra 5 yıl hormonal tedavi verilmiştir. Lokal, rejyonel, uzak nüks ile kontrlaterale meme kanser nüksü yönünden iki ajan karşılaştırılmaktadır. Çalışmanın ilk sonuçlarının 2014 yılında açıklanması beklenmektedir.

Letrazol tedavisinin invazif meme kanseri adjuvan tedavisinde etkinliği bilinmesine karşın DKİS tedavisinde çalışması yoktur. Halen devam etmekte olan bir Faz II çalışmada (CALGB 40903) postmenapozal ER pozitif biyopsi ile tanı konulmuş DKİS hastalarında neoadjuvan 3-6 aylık letrazol kullanımındaki tümör yanıtı değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Araştırma devam etmektedir.

### DKİS Sistemik Tedavisinde Hedefe Yönelik Ajanlar

DKİS hastalarında HER2 pozitifliğinin prognostik ve prediktif değeri tam olarak gösterilmiş olmasa da Trastuzumab adjuvan tedavisinin etkisi devam etmekte olan NSABP B-43 çalışmasında araştırılmaktadır. Çalışmaya hem postmenapozal hem de premenapozal olan, immünohistokimyasal olarak HER2 pozitif olduğu gösterilen DKİS hastaları alınmıştır. Lumpektomi ve RT sonrası 2 doz trastuzumab verilmesi plasebo ile ipsilateral meme kanser nüksü yönünden karşılaştırılmaktadır.

### Kaynaklar

1. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Olivetto IA, Haffty B, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005; 103: 1137-46. (PMID: 15674853) [CrossRef]
2. 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: 21-29. (PMID: 21145284) [CrossRef]
3. 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: 1993-2000. (PMID: 10376613) [CrossRef]
4. 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: 478-88. (PMID: 21398619) [CrossRef]
5. 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: 5319-24. (PMID: 19826126) [CrossRef]
6. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296-300. (PMID: 12559863) [CrossRef]
7. 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: 1268-73. (PMID: 22393101) [CrossRef]
8. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, Berman HK, Waldman F, Bennington J, et al. Biomarker expression and risk of subsequent

Lapatinib invazif meme kanseri metastatik hastalığında etkin olarak kullanılmaktadır. İndiana Üniversitesinin 0812-11 çalışmasında DKİS hastalarında lapatinib kullanımının etkinliğinin araştırılması planlanmıştır. Özellikle ER negatif hastaların hedeflendiği çalışma hasta alın sayısına ulaşılamaması nedeniyle erken kapatılmıştır.

### Sonuç

DKİS sonrası sistemik tedavi verilmeyen hastalarda ipsilateral ve kontrlaterale invazif ve invazif olmayan nüks oranı ayrı ayrı yaklaşık %10 oranındadır. Halen DKİS sistemik tedavide genel sağkalım avantajı gösterilememiştir. İpsilateral ve kontrlaterale nüks azalımı sağladığı prospektif randomize çalışma ile gösterilmiş tek ajan tamoksifendir. Tamoksifen kullanımı ile tüm nükslerde %3,5 oranında mutlak fark sağlanmaktadır. Tamoksifen etkinliği için en iyi prediktif faktör hormon reseptör pozitifliğidir. Aromataz inhibitörleri ve yeni hedefe yönelik ajanlar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edildiğçe DKİS tedavisinde yeni seçenekler ortaya çıkacaktır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

- tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 627-37. (PMID: 20427430) [CrossRef]
9. Stackiewicz R, Paran H, Bernheim J, Shapira M, Weisenberg N, Kaufman T, et al. Prognostic significance of HER-2/neu expression in patients with ductal carcinoma in situ. *Isr Med Assoc J* 2010; 12: 290-5. (PMID: 20292083)
10. Zhou W, Jirstrom K, Johansson C, Amini RM, Blomqvist C, Agbaje O, et al. Long-term survival of women with basal-like ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2010; 10: 653. (PMID: 21118480) [CrossRef]
11. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-9. (PMID: 12090977) [CrossRef]
12. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-92. (PMID: 15014181) [CrossRef]
13. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-802. (PMID: 14551341) [CrossRef]
14. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455-62. (PMID: 16084253) [CrossRef]
15. BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Gødhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 766-76. (PMID: 19692688)
16. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011; 364: 2381-91. (PMID: 21639806) [CrossRef]

### Correspondence / Yazışma Adresi

Bülent Karagöz  
Phone : +90 (216) 542 20 20 (3303)  
E-Mail : bulentkaragoz1968@yahoo.com