

Memenin Duktal Karsinoma İn Situ Hastalığı ve Güncel Tedavi Yaklaşımları

Ahmet Nuray Turhan

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul

ÖZET

Memenin duktal karsinoma in situ hastalığı ve güncel tedavi yaklaşımları

Meme lezyonları arasında duktal karsinoma in situ (DKIS) en çok tartışılan konudur. Görüntüleme teknolojilerindeki gelişmeler, patolojik alt tiplerinin daha iyi tanımlanması, tedavi seçeneklerinde yelpazenin çok geniş olmasıyla, standartların belirlenmesi kolay değildir. Meme kanseri bütün olarak gözönüne alındığında, bunların içinde en hızlı artan patolojinin DKIS olduğu görülür.

İnvaziv meme kanserinde öncü lezyon gibi görünse de, sadece biyopsi yapılmış ve tam olarak çıkarılmamış, sonrasında tedavi görmemiş hastalarda %40 oranında invaziv meme kanseri gelişir. Buna ilave olarak DKIS örneklerinde yaklaşık %10-25 oranında invaziv kanser bulunur. Tanı yöntemleri arasında mammografi değerini korurken, MR daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Core biyopsi öne çıkmakta ve izotop ile tümör işaretleme gündemdedir.

Tedavide mastektomi ve meme koruyucu tedavi (MKÇ) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir çok hasta için faydası kanıtlanmış olmasına rağmen, radyoterapi (RT) en çok tartışılan konulardan biri olmaya devam etmektedir.

Bu nedenle klinik, patolojik ve hasta ile ilgili risk faktörleri değerlendirilerek, DKIS de tanıdan tedaviye güncel yaklaşımlar gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Meme lezyonu, duktal karsinoma in situ, mastektomi, meme koruyucu cerrahi, radyoterapi

ABSTRACT

Ductal carcinoma in situ of breast and current management

Ductal carcinoma in situ (DCIS) is one of the most debatable entities among breast lesions. It is difficult to standardise the management due to improvements in imaging studies, better definition of pathological subtypes, wide spectrum of treatment modalities.

Although it seems to be a precursor lesion for invasive breast ca, in patients with merely biopsy performed or untreated after ineffectively resection, invasive breast cancer develops in 40%. Moreover, in 10-25% of patients with DCIS, invasive breast cancer is also defined.

Mamography is still the choice of diagnosis, although magnetic resonance imaging (MRI) has been widely used. Core biopsy and radioisotope/dye techniques for tumor identification is also gaining acceptance.

Mastectomy and breast conserving surgery (BCS) are widely used in treatment. Radiotherapy in treatment is still one of the most debatable subjects among authors although the benefits are proven.

Due to multimodality of treatment options current management of diagnosis and treatment of DCIS is reviewed with the light of the literature.

Key words: Breast lesion, ductal carcinoma in situ, mastectomy, breast conserving surgery, radiotherapy

Bakırköy Tıp Dergisi 2009;5:1-5

GİRİŞ

DKIS, memenin duktusları içinde çoğalan kanser hücrelerinin bazal membranı geçmeyerek oluşturdukları patolojidir. Ayrıca noninvaziv meme kanseri, intraduktal kanser, preinvaziv meme kanseri olarak da adlandırılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 60.000 yeni DKIS teşhis edilmektedir. Bu nedenle meme kanserinin en hızlı artan alt tipidir (1).

DKIS, invaziv meme kanserinin (İMK) öncü lezyonu ve-

ya belirteci olarak kabul edilir. Aynı risk faktörlerini taşırlar. Bununla birlikte postmortem çalışmalarla DKIS'in invazyon yapmadan kalabildiği gösterilmiştir. Her ikisi arasında ortak kromozomal değişiklikler bulunmuştur. DKIS gelişme modeline göre hiperplaziden invaziv meme kanserine (İMK) giden doğal bir süreç vardır. Bu süreç içinde DKIS'i bir sonraki adım İMK'dir (1,2,3).

DKIS nin tanı ve tedavisinde kritik konulardan en önemlisi, yaklaşık %10-25 oranında eşlik eden İMK ortaya koymaktır. İkincisi ise erken tanı ve tedavi ile İMK gelişmesini engellemektir.

Tanı

Geçmiş yıllarda memede kitle, Paget hastalığı, kanlı meme başı akıntısı ile tespit edilebilen DKIS, 1978 yılında

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Ahmet N. Turhan
Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul

Telefon / Phone: +90-212-414-7159

Elektronik posta adresi / E-mail address: ahmetturhan@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 14 Aralık 2008 / December 14, 2008

Kabul tarihi / Date of acceptance: 5 Ocak 2009 / January 5, 2009

Yeni teşhis edilen meme kanserinin %1'inden azdı. Hastaların çoğunda benign biyopsi örneklerinde tesadüfen rastlanırdı. Kitle tespit edilen ve DKIS tanısı alan hastaların yaklaşık %2'ünde invaziv kanser saptanırdı. Günümüzde mammografinin yaygın kullanımı ile DKIS tanısı meme kanserleri içinde %20'den fazladır. Ayrıca klinik teşhiste farklılık oluşmuştur. Buna göre güncel DKIS teşhisinde %90-95 oranında mammografik mikrokalsifikasyon varken, %5-10 oranında memede kitle veya meme başı akıntısı bulguları ile teşhis konulur (1-4). Üstelik mammografik tarama ile meme kanserine bağlı ölümler %30 oranında azaltılabilmektedir. Meme kalsifikasyonlarının çoğu benign kalsifikasyonlardır, ancak özellikle 1mm'den küçük kalsifikasyonlar erken meme kanserinin en duyarlı bulgusudur. DKIS'ların %70-80'i sadece mikrokalsifikasyonlarla belirti vermektedir. Ayrıca mikrokalsifikasyonla birlikte meme kanseri bulunan hastaların %80'i DKIS'dir. Mammografide mikrokalsifikasyon saptanmış hastaların %80'inde yumuşak doku anormallığı bulunmaz. Mikrokalsifikasyon tipleri, fokal veya yaygın, düz ve dallanan veya ince granüler tipte olabilir (3,5).

Son zamanlarda DKIS tanısında MR kullanımı hızla artmaktadır. MR'da DKIS tanısı koyma oranları %67 ile %100 arasında değişmektedir. MR, DKIS tespit edebilmişse, hastalığın bulunduğu alanları göstermede MR'ın, mammografiden daha üstün olduğuna dair kısmi bir konsensus oluşmuştur (6,7,8).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), stereotaksik core biyopsi (SCB), ultrasound rehberliğinde biyopsi (UGB), vakum yardımcı biyopsi (VYB) ve tel ile işleme (TI) yaparak açık biyopsi gibi birçok biyopsi tekniği vardır. DKIS'de İİAB'nin değeri kısıtlıdır. Patolog kanser olduğunu söyleyebilir fakat invazyon olup olmadığını söyleyemez. Stereotaksik core biyopsi veya vakum yardımcı biyopsi ile daha iyi tanı konulabilir. Bununla birlikte mammografide silik olan veya göğüs duvarına yakın olan lezyonlarda işlem zor olabilir. Yukarıda bahsedilen teknikler ile tanı konulamamışsa TI yapılmalıdır. Lezyonun ilk denemede tamamının çıkarılmasının önemi kanıtlandığından, gerektiğinde birden çok tel kullanılmalıdır. Operasyon sürecinde lezyonun mammografisi çekilerek ve orjinal mammografi ile karşılaştırarak tam olarak çıkarıldığına emin olunmalıdır. Çıkarılan örnek patolojide incelenerek, gelen bilgilerle kanser tespit edilmişse veya daha önceki işlemlerde kanser tespit edilmişse ve lezyonun sınırlarında tümör bulunmamışsa işleme son verilir. Sınır

pozitif hastalarda yeniden rezeksiyon yapılmalıdır. Tümör kavitesine radyopak klip konulması tavsiye edilmektedir (3,5).

Patolojik sınıflandırmada komedo, solid, kribriform, mikropapiller, papiller alt gruplar vardır. Tedavide önemli bir öngörü olan tümör grade'i ayrıca belirtilmelidir. Buna göre düşük, orta derecede ve yüksek grade olarak sınıflandırılır (9).

Tedavi

Tarihsel olarak bakıldığında mastektomi %100'e yakın lokal kontrol sağlanmasıyla altın standart olarak kabul edilmişti. Bugün bu bakış büyük oranda değişmiştir. İnvaziv kanserin tedavi seçenekleri olan mastektomi, meme koruyucu cerrahi (MKC), MKC ve radyoterapi (RT) DKIS hastalığı için de geçerlidir. DKIS invaziv meme kanserinin öncüsü olarak görülmekle birlikte, hangi DKIS'nin invaziv kanser olacağı bilinemez. Fakat belirli durumlarda invazyon ve nüks tümör için belirli risk faktörleri vardır (6,10).

Mastektomi:

Mastektomi ortalama %98 tam kür sağlar. Bu durum DKIS'nin büyük ve muayene veya sadece mammografi ile tespit edilmiş olsun veya olmasın, DKIS'nin hangi patolojik tipi olursa olsun geçerlidir. Mastektomi sonrası lokal nüks iki şekilde açıklanabilir: 1. İnvaziv kanser gözden kaçmıştır. DKIS'nin çapı büyüdükçe ve nonkomedo kanserlere göre komedo tiplerde invazyon daha sık görülmektedir. 2. Mastektomi flepleri altında kalan meme dokusundan kanser gelişmiştir (11). Mastektomi savunuların bir diğer dayanakları ise hastalığın multifokal ve multisentrik olma özelliğidir. Ayrıca yukarıda bahsedildiği gibi yakalanmamış gizli invazyon alanlarının bulunabileceğidir (6).

MD Anderson Kanser Merkezi'nin mastektomi seçimi; memede diffüz malign kalsifikasyonlar, MKC sonrası yeniden rezeksiyon yapılmasına rağmen dirençli sınır pozitifliği, yüksek grade tümördür. Tümörün büyüklüğü kesin mastektomi endikasyonu olarak görülmemektedir (6).

MKC: Tek başına lokal eksizyon

MKC'de ilk hasta serilerini çıkaranlardan biri olan Lajos, klinik muayenede kitle tespit edilmemiş ve mammografik olarak bulunmuş, 25 mm ve daha küçük ve postoperatif mammografide mikrokalsifikasyon kalma-

miş hastalara sadece eksizyon uygulamıştır. Beş yılda %12, 10 yılda %16 lokal nüks bulmuştur. Hastalardan meme kanserine bağlı ölüm olmamıştır (12,13). Daha sonra yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuş olmakla beraber, lokal nüks oranları genelde daha yüksek bulunmuştur.

2007 yılında Silverstein lokal eksizyon yapılan hastaların hepsine RT vermenin gerekmediğini söyleyerek, düşük risk grubu DKİS'de sadece eksizyon yaparak tedavi ettikleri 500'den fazla hastanın bir tanesinde meme kanserine bağlı ölüm gördüklerini bildirmiştir (14). Düşük riskli DKİS'de sadece lokal eksizyonu savunanlar mantıklı sebepler öne sürmektedirler. Buna göre NSABP 2001 raporunda sadece lokal eksizyon ile eksizyon+RT alanların kansere bağlı ölümlerde istatistiksel fark bulunmaması ve EORTC çalışmalarının her iki kolunda da farklılığı görünmemesi ile desteklenmektedir. Ayrıca RT'nin kalp, akciğer dokusuna verdiği hasar ile memede oluşturduğu durum nedeniyle hastaları takip etmenin güçleştiği söylenmektedir. Bununla birlikte RT almışlarda nükslerin daha çok invaziv olduğu ve düşük riskli DKİS'de RT alanlarda daha sonra kanser gelişirse RT alamayacakları için hastaya zarar verildiği gibi öngörü sunmaktadırlar (5,14). Birçok çalışmada tek başına MKC yapılacak hasta grubunun iyi seçilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Küçük tümör, düşük tümör gradı, komedonekrozun olmaması ve hastalığın tanısının semptomlar ile konulmadığı hastalara RT'siz MKC yapılabilir (6,11).

MKC + RT:

Silverstein ve ark. Van Nuys prognostik indeksini (VNPI) kullanarak tedavide hasta seçim standartı önermişlerdir (14). Buna göre lokal nüksün istatistiksel olarak önemi kanıtlanmış üç parametresi; 1. Tümör büyüklüğü 2. Negatif sınır uzaklığı 3. Patolojik sınıflama kullanılmıştır. Herbirine birden üçe kadar puanlar verilir. Toplamda 3 ile en düşük, 9 ile en yüksek puan verilmiş olur (Tablo 1).

Tablo 1: Van Nuys Prognostik skorlama (15)

Skor	1	2	3
Büyüklik (mm)	≤15	16 - 40	≥ 41
Sınır (mm)	≥ 10	1 -9	< 1
Patoloji	Yüksek grade yok nekroz yok	Yüksek grade yok nekroz var	Yüksek grade var ± nekroz

Silverstein ve ark. sadece DKİS olan 333 hastaya MKC uyguladıktan sonra, 195 hastayı sadece takip etmiş ve 138 hastaya ek olarak RT uygulamışlardır. VNPI skorları ile

hastalarda sonuçları değerlendirmişlerdir. Skoru 3-4 olan hastalarda, RT eklenmiş olanlarla, sadece eksizyon yapılanlar arasında hastalısız sağ kalım arasında farklılık saptanmamıştır. Bu hastalarda eksizyonun tek başına yeterli olduğunu savunmuşlardır. VNPI skoru 5-6 veya 7 olanlarda RT nin lokal nüste etkili olduğunu ve %17'lik bir fark oluşturduğuna dikkat çekmişlerdir. Bu grup hastalarda MKC+RT'nin uygun tedavi olduğunu söylemişlerdir. Skoru 8-9 olanlar, RT'den en fazla fayda gören hasta grubu olmuştur. Bu grupta RT almayanlarda %60 daha fazla lokal nüks görülmüştür. Bu grupta yüksek lokal nüks nedeni ile mastektomiye önermişlerdir (6,15). Lokal nüksün yaklaşık %50'si invaziv kanser olarak ortaya çıkmakta ve uzak metastaz riski taşımaktadır. Lokal nükse neden olan risk faktörleri büyük bir tartışmanın konusu olmuştur. Avrupa kaynaklı olan ve 1010 DKİS'li hastanın randomize edilerek, MKC sonrası radyoterapi alan ve almayan hastaların değerlendirildiği EORTC 10853 programına dayanarak, Bijker ve ark. lokal nüks ve uzak metastazlarda risk faktörlerini araştırmışlardır. Hasta yaşının ≤40 olması, semptomatik tanı almış olması, tümörün büyüme özelliği (solid ve kribriform), tümör sınırının pozitif olması, tek başına lokal eksizyon, artmış lokal nüksle ilgili bulunmuştur. Histolojik tip invaziv nükste risk oluşturmazken, uzak metastazda kötü diferansiye tümör yüksek riskli, iyi diferansiye tümör düşük riskli bulunmuştur. Sonuç olarak en önemli faktörün tümörün sınırı olduğunu belirtmişlerdir (16).

Benzer şekilde MacDonald ve arkadaşları DKİS hastalığında en önemli değerlendirme kriterinin tümörün sınırı olduğunu belirterek, çıkarılan tümörde tümörsüz alanın büyüdükçe lokal nüksün azaldığına değinmişlerdir (17). Sınır 10 mm. den büyükse 8 yıllık lokal nüksü olmayan hasta oranını %91 bulmuşlardır. Buna karşın 1.0-1.9 mm arasında olanlarda %49 lokal nüks gelişmiştir. Lokal nükslerin %90'ının orjinal lezyonla aynı kadranda olması temiz cerrahi sınırın önemini ortaya koymaktadır (17).

Silverstein ve ark. 1999 yılı çalışmalarında, MKC uygu-

lanan hastalarda tümörün her yönde 10 mm'den fazla temiz sınır ile çıkarılmışsa, eklenen RT'nin gereksiz olduğunu ve 1mm'den daha yakın sınırdaki ise RT'nin gerekli

olduğunu göstermişlerdir (18).

MKC±RT üstünde çalışılmış 3 önemli randomize çalışma vardır. NSABP B06 çalışmasında, 83 ay ortalama takip süresiyle, mastektomi yapılmış DKIS hastalarda tam lokal kontrol sağlanmış, MKC+RT yapılanlarda %7 ve sadece MKC yapılanlarda %43 lokal nüks saptanmıştır (19).

NSABP B17 çalışması 818 kadını lumpektomi ve lumpektomi+RT (50 Gy) ile randomize ederek, RT'nin önemini ortaya koyan önemli bir çalışma yapılmıştır. Hastalar 90 ay takip edilmişlerdir. RT ile yıllık aynı taraf kanser nüksü %59 azaltılmıştır. İnvaziv olmayan kanserde %47, invaziv kanserde %71 azalma sağlamıştır. Sekiz yılda RT ile invaziv nüks %13.4 den %8.2'ye düşmüştür (20).

Üçüncü randomize çalışma ise EORTC 10853 çalışmasıdır. 1010 kadın randomize edilerek, 5 cm'den küçük, tümör negatif sınırı olan hastalara MKC ve MKC+RT uygulanmıştır. Dört yıl sonunda RT alanlarda %91, sadece MKC yapılanlarda %84 hastaliksiz sağkalım bulunmuştur. Bu çalışmada NSABP'den farklı olarak, RT ile invaziv kanser riskinde azalma düşük (%40) bulunmuştur (21).

Aksillanın Tedavisi

DKIS noninvaziv bir hastalık olduğu için aksiller metastaz beklenmez. Aksiller lenf bezlerine metastaz tespit edilememiş mikroinvazyon ile ilgilidir.

Sakr ve ark. DKIS ve DKIS+mikroinvazyon olan 140 hastaya sentinel lenf nodu biyopsi (SLNB)+aksilla diseksiyonu yapmışlardır (22). Lenf bezleri hematoksilen eozin ve immünohistokimyasal metodlarla değerlendirilmiştir. Lenf bezlerinde mikrometastaz saptananlarda, meme

tekrar incelenerek mikroinvazyon aranmıştır. Sonuç olarak sadece DKIS olanlarda %10, DKIS+mikrometastaz olanlarda %7 mikrometastaz saptanmıştır. Mastektomi planlananlarda SLNB yapılmasını önermişlerdir (22).

Intra ve ark. sadece DKIS'li 223 hastaya yapılan SLNB ile %3.1 metastaz tespit etmişlerdir (23). Yorumlarında, metastaz oranı düşük olduğu için her DKIS hastaya SLNB yapılmamalıdır. Mastektomi tercih edilen hastalarda, sonuç patolojilerinde invazyon saptananlarda, büyük solid tümörlerde, yaygın mikrokalsifikasyonu olan hastalarda yapılabilir. Bu hastalarda mikrometastaz saptanırsa, aksillanın diseksiyonu zorunlu değildir (23). Sonuç olarak %4'ün altında aksilla metastazı yapan DKIS'de aksillanın rutin diseksiyonu gerekmez.

Hormon Tedavisi

NSABP B-24 çalışmasında tamoksifenin DKIS'li hastalarda etkisi çalışılmıştır. Bu çalışmada 1804 hasta MKC+RT sonrasında iki gruba ayrılarak birinci gruba 20 mg/gün tamoksifen verilmiş, ikinci grup plasebo almıştır. Yetmiş dört aylık takip sonrasında tamoksifen alan grupta %8.2 kanser gelişmiş, plasebo grubunda ise bu oran %13.4 olmuştur (24).

Tamoksifen aynı memede invaziv kanser gelişimini %44 azaltır fakat nüks DKIS'i belirgin ölçüde azaltmaz. DKIS'de östrojen reseptörünün önemi bilinmemektedir. Komodo alt tipinde daha az olmak üzere %80 DKIS'li hastada östrojen reseptörü pozitifdir. Genel kanı tamoksifenin mevcut olan DKIS'nin süpresyonundan daha çok, tümör gelişimini önleyebileceğidir (11).

KAYNAKLAR

1. Boughey JC, Gonzalez RJ, Bonner E, Kuerer HM. Current treatment and clinical trial developments for ductal carcinoma in situ of the breast. *Oncologist* 2007; 11: 1276-1287.
2. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochran Database Syst Rev* 2009, 21; 1: CD000563.
3. Robinson EK, Hunt KK. Noninvasive breast cancer. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM (Eds) *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook*. 3rd edition. Lippincot William Wilkins: Philadelphia 2003: p.1-12.
5. Donegan WL, Spratt JS (Eds). *Cancer of the breast*. Saunders: Missouri 2002: p. 507-534.
6. Meijnen P, Gilhuijs KG, Rutgers EJ. The effect of margin on the clinical management of ductal carcinoma in situ of breast. *J Surg Oncol* 2008; 98: 579-584.
7. Soderstrom CE, Harms SE, Copit DS, et al. Three dimensional RODEO breast MR imaging of lesions containing ductal carcinoma in situ. *Radiology* 1996; 201: 427-432.
8. Westerhof JP, Fischer U, Moritz JD, Oestmann JW. MR imaging of mammographical detected clustered microcalcifications: Is there any value? *Radiology* 1998; 207: 675-681.
9. Jaffer S, Bleiweiss IJ. Histologic classification ductal carcinoma in situ. *Microsc Res Tech* 2002; 59: 92-101.
10. Carrera C, Payne S. Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: The need for psychosocial research. *Psychooncology* 1999; 8: 538-545.
11. Nakhli F, Morrow M. Ductal carcinoma in situ. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 821-839.
12. Lagios M. Duct carcinoma in situ: Pathology and treatment. *Surg Clin North Am* 1990; 70: 853-871.
13. Lagios M. Controversies in diagnosis, biology and treatment. *Breast J* 1995; 1; 68-78.
14. Silverstein MJ, Cohan BF, Gierson ED, et al. Duct carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. *Eur J Cancer* 1992; 28: 630-634.
15. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77: 2267-2274.
16. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2263-2271.
17. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg* 2005; 190: 521-525.

18. Silverstein MJ, Lagios DM, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *New Engl J Med* 1999; 340: 1455-1461.
19. Fisher E, Leeming R, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Conservative management of intraductal carcinoma (DCIS) of the breast. Collaborating NSABP investigators. *J Surg Oncol* 1991; 47: 139-147.
20. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1581-1586.
21. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, 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: 528-533.
22. Sakr R, Barranger E, Antoine M, Prugnotte H, Darai E, Uzan S. Ductal carcinoma in situ: value of sentinel node biopsy. *J Surg Oncol* 2006; 94: 426-430.
23. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg* 2003; 138: 309-313.
24. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, 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.