

Miejscowe leczenie chorej na przedinwazyjnego raka przewodowego piersi powinno być takie samo jak chorych na wczesnego raka inwazyjnego

Sylwia Grodecka-Gazdecka

Heterogenność przedinwazyjnego przewodowego raka piersi sprzyja powstawaniu przeciwstawnych propozycji dotyczących leczenia — od prób rekomendacji postawy aktywnej obserwacji w postaciach niskiego ryzyka nawrotu do obowiązujących zasad leczenia DCIS jak w leczeniu wczesnych raków inwazyjnych u chorych wysokiego ryzyka. Przedstawiono argumenty przemawiające za leczeniem chorych na przedinwazyjnego przewodowego raka piersi tak jak chorych na wczesnego raka inwazyjnego. Należą do nich: nieznana historia naturalna nielezonego raka przedinwazyjnego, duże ryzyko niedoszacowania komponentu inwazyjnego w materiale z biopsji gruboigłowej, wzrost ryzyka nawrotu z upływem czasu, brak sprawdzonych separatorów grup ryzyka niepomysłnego przebiegu choroby, wyniki badań klinicznych potwierdzające zasadność skojarzonego leczenia miejscowego, dowody na to, że przebieg kliniczny DCIS jest taki jak wczesnego raka inwazyjnego, a przede wszystkim brak wyników badań klinicznych uprawniających do ograniczenia zakresu leczenia.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 1: 76–80

Słowa kluczowe: DCIS — przedinwazyjny przewodowy rak piersi, heterogenność nowotworu, leczenie miejscowe, aktywna obserwacja, badania kliniczne

Przedinwazyjny przewodowy rak piersi (DCIS — *ductal carcinoma in situ*) charakteryzuje się złośliwą transformacją nabłonka przewodów, ograniczoną do nabłonków i warstwy mioepitelialnej, bez przekraczania błony podstawnej komórki. Jest uważany za etap pośredni pomiędzy prawidłową tkanką piersi a rakiem inwazyjnym. Charakteryzuje go znaczna różnorodność obrazu morfologicznego, immunohistochemicznego, molekularnego i klinicznego [1]. W zależności od architektury DCIS definiowany jest jako: lity, sitowaty, brodawkowaty i drobnobrodawkowaty; w zależności od stopnia złośliwości jako: nisko-, średnio- i wysokodojrzały oraz — zależnie od obecności martwicy typu *comedo* — jako czopkiasty (o bardziej agresywnym

przebiegu klinicznym) i nieczopkiasty. Wewnątrzprzewodowe szerzenie się choroby w połączeniu z nieregularnym przebiegiem przewodów i trudnością w makroskopowej ocenie zasięgu zmian wywołuje skojarzenie z krecią naturą schorzenia, a szeroko pojęta heterogenność DCIS wymaga znacznej indywidualizacji postępowania terapeutycznego [2]. Kluczowe znaczenie dla wyboru zakresu leczenia ma ryzyko rozwoju raka inwazyjnego, które — zależnie od podtypu DCIS — wynosi 20–30% w ciągu 10 lat i jest do 15 razy większe niż średnie ryzyko zachorowania na raka piersi w populacji ogólnej [3].

Skalę problemu obrazuje fakt, że od lat 70. XX wieku odnotowywany jest stały wzrost rozpoznań przedinwazyjnego

Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Artykuł w wersji pierwotnej:

Grodecka-Gazdecka S. Should local treatment of breast ductal carcinoma in situ be the same as the treatment of early invasive breast cancer. *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 74–78.

Należy cytować wersję pierwotną.

raka przewodowego jako efekt rozpowszechnienia badań przesiewowych i bardziej zaawansowanych technik diagnostycznych. Obecnie DCIS stanowi około 20–25% raków piersi w krajach Zachodnich, a w Polsce 7–10% nowych rozpoznań raka piersi w skali roku. [4]. Swoistym paradoksem jest fakt, że przy wzroście liczby rozpoznań DCIS i wczesnych raków inwazyjnych brak jest spadku rozpoznań zaawansowanych raków piersi [5].

Rozpoznanie raka przedinwazyjnego przewodowego powstaje w 90% przypadków w trakcie mammografii przesiewowej; w badaniu klinicznym jest rzadkie i dotyczy sytuacji, w których stwierdza się obecność guza w piersi lub wydzieliny z brodawki. DCIS obejmuje szeroki wachlarz objawów, począwszy od niewielkich zmian o niskim stopniu ryzyka do zajęcia rozległych obszarów piersi przez zmiany o dużym potencjale do zezłośliwienia. Najczęstszym objawem choroby są zmiany widoczne w mammografii w postaci skupisk złośliwych mikrozwapnień — jedno- lub obustronnych, często wieloogniskowych. Większą czułością niż klasyczna mammografia cechuje się mammografia rezonansu magnetycznego, przydatna zwłaszcza dla oceny wieloogniskowości zmian nowotworowych i dokładniejszej oceny wielkości guza. Rozpoznanie mikroskopowe uzyskuje się zazwyczaj z materiału pobranego w procedurze biopsji mammotomicznej lub — rzadziej — w materiale operacyjnym, gdzie DCIS może występować samodzielnie lub współistnieć z rakiem inwazyjnym.

Zasadniczym celem leczenia przedinwazyjnego przewodowego raka piersi jest zmniejszenie liczby nawrotów DCIS oraz zmniejszenie liczby nawrotów z komponentem inwazyjnym raka. Kluczowe znaczenie dla wyboru optymalnego postępowania terapeutycznego w tej postaci nowotworu piersi ma określenie grup ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby. Heterogenność DCIS sprzyja powstawaniu przeciwstawnych stanowisk — od rekomendacji postawy aktywnej obserwacji w postaciach niskiego ryzyka nawrotu do leczenia DCIS jak wczesnych raków inwazyjnych u chorych wysokiego ryzyka [6].

Zakres leczenia DCIS oscyluje od wycięcia zmiany chorobowej poprzez wycięcie z uzupełniającą hormonoterapią, wycięcie z biopsją węzła wartowniczego i z uzupełniającą radioterapią, wycięcie z biopsją węzła wartowniczego i z uzupełniającą radioterapią oraz z hormonoterapią, mastektomię prostą, mastektomię prostą z biopsją węzła wartowniczego, mastektomię podskórną z biopsją węzła wartowniczego i jednoczasową rekonstrukcją do mastektomii podskórnej z biopsją węzła wartowniczego i jednoczasową rekonstrukcją oraz uzupełniającą hormonoterapią. Wybór optymalnego zakresu leczenia lokoregionalnego wspomagany jest zazwyczaj oceną wartości wskaźnika prognostycznego Van Nuysa (VNPI), opracowanego w 2002 roku, lub VNPI/SCI, skorygowanego w 2009 roku [7]. Wśród narzędzi rekomendowanych do dokładniejszego prognozowania przebiegu choroby

znajdują się także testy genetyczne, w tym Oncotype DX oraz badanie mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* [8, 9].

Najpowszechniejszym postępowaniem lokoregionalnym jest leczenie oszczędzające narząd, polegające na skojarzeniu wycięcia zmiany chorobowej z uzupełniającą radioterapią. Wskazania do biopsji węzła wartowniczego ograniczone są do chorych wysokiego ryzyka obecności komponentu inwazyjnego (duży obszar złośliwych mikrozwapnień, lokalizacja guza w ogonie Spence'a, planowana mastektomia) [10]. Pomimo dominacji leczenia oszczędzającego dane z literatury wskazują na duże zróżnicowanie wyborów terapeutycznych wynikające z postaw chorych i doświadczeń zespołów terapeutycznych [11, 12]. W Stanach Zjednoczonych po okresie spadku liczby mastektomii w latach 1998–2004 (z 36 do 28%) obserwowany jest od 2011 roku ponowny wzrost liczby amputacji piersi przy rozpoznaniu DCIS, korelujący dodatkowo ze wzrostem liczby amputacji piersi przeciwległej. Zjawisko to dotyczy głównie chorych młodszych, zwłaszcza nosicielek mutacji genu *BRCA1* oraz z rodzin z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku raka jajnika [9]. Dodatkowym argumentem jest niechęć do ewentualnych reoperacji niezbędnych do uzyskania marginesu wolnego od nowotworu, chimeryczny przebieg choroby mimo braku wykładników inwazji, możliwość uniknięcia radioterapii oraz dostępność do wysokiej jakości procedur jednoczasowej rekonstrukcji piersi [13–15]. Ta eskalacja zakresu leczenia chirurgicznego jest jednym z mechanizmów napędzających dyskusję o konieczności poszukiwania czynników decyzyjnych, pozwalających na optymalizację leczenia przedinwazyjnego przewodowego raka piersi.

Do zasadniczych argumentów przemawiających za leczeniem chorych na przedinwazyjnego przewodowego raka piersi tak jak chorych na wczesnego raka inwazyjnego należą:

- nieznaną historią naturalną nieleczzonego raka przedinwazyjnego [16];
- duże ryzyko niedoszacowania komponentu inwazyjnego w materiale z biopsji gruboigłowej [10, 16–18];
- wzrost ryzyka nawrotu z upływem czasu [3, 19–21];
- brak sprawdzonych separatorów grup ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby [1, 2, 20];
- wyniki badań klinicznych potwierdzające zasadność skojarzonego leczenia miejscowego [22–26];
- dowody na to, że przebieg kliniczny DCIS jest taki jak przebieg wczesnego raka inwazyjnego [27, 28];
- brak wyników badań klinicznych uprawniających do ograniczenia zakresu leczenia [28–30].

Biorąc pod uwagę fakt, że duży odsetek przewodowych raków przedinwazyjnych rozpoznawany jest w postaci niewielkiej zmiany widocznej tylko w obrazie mammograficznym, poddanej następnie biopsji mammotomicznej, zasadniczą część DCIS usuwana jest w trakcie tej procedury.

Tym samym naturalna historia nieleczzonego raka przedinwazyjnego jest nieznana [16].

Według danych z literatury u 10 do 50% chorych na przewodowego przedinwazyjnego raka piersi, rozpoznanego w trakcie biopsji gruboigłowej lub mammotomicznej, istnieje ryzyko niedoszacowania współlistnienia komponentu inwazyjnego, co uwidoczniają badania mikroskopowe przeprowadzone po chirurgicznym wycięciu zmiany chorobowej [2, 10, 17, 18]. W opinii autorów metaanalizy, która dotyczyła 7350 chorych z rozpoznaniem DCIS ustalonym na podstawie biopsji gruboigłowej, konsekwencją niedoszacowania ryzyka obecności komponentu inwazyjnego było opóźnienie prawidłowego rozpoznania i leczenia u co piątej chorej. Obecność raka inwazyjnego rozpoznano u 1738 chorych z analizowanej grupy [18]. W badaniach, w których komponent inwazyjny rozpoznano u około 40% chorych, za czynniki ryzyka współlistnienia inwazji uznano: obecność masy tkankowej w przedoperacyjnej mammografii rezonansu magnetycznego, zajęcie kompleksu otoczka-brodawka, dużą heterogenność zmiany chorobowej i nadekspresję HER2 [10, 17]. Ryzyko nawrotu wzrasta z upływem czasu, przy czym wobec nieznanej historii naturalnej nieleczzonego przedinwazyjnego przewodowego raka piersi obserwacje dotyczące wznowy choroby stanowią źródło informacji o biologii DCIS, jak i o efektach zastosowanej terapii. W retrospektywnym jednośrodkowym badaniu w trakcie 8-letniej obserwacji 200 chorych operowanych z powodu DCIS u 25 (12,5%) rozpoznano nawrót choroby, a czynnikami ryzyka nawrotu były: młody wiek, wielkość guza i stopień złośliwości histologicznej [3]. W prospektywnym wielośrodkowym badaniu ECOG-ACRIN E5194 ze średnim czasem obserwacji 12,3 roku, gdzie minimalny margines wolny od nowotworu wynosił więcej niż 3 mm, szczególną uwagę zwrócono na grupę chorych o potencjalnie małym ryzyku nawrotu, tzw. *low-grade* DCIS. Także w tej grupie, o liczebności 561 chorych, odnotowano 14,4% nawrotów (*vs* 24,6% w grupie *high-grade*), w tym 7,5% nawrotów inwazyjnych (*vs* 13,4% w grupie *high-grade*) [19]. W grupie chorych poddanych blisko 20-letniej obserwacji po leczeniu bezobjawowego DCIS, wykrytego w obrazie mammograficznym, odnotowano 16,3% nawrotów, z czego ¾ stanowił nawrót inwazyjny, a niezależnym czynnikiem ryzyka był wiek chorych poniżej 45 roku życia [24].

Mimo prawdopodobieństwa odmiennego przebiegu choroby zależnie od przynależności do grupy niskiego i wysokiego stopnia złośliwości (*low- vs high-grade*) brak jest sprawdzonych i dobrze udokumentowanych separatorów ryzyka. Poznanie DCIS na poziomie molekularnym pozwoli na lepsze zrozumienie heterogenności tego nowotworu i jej znaczenia dla obrazu klinicznego choroby. Badania koncentrują się między innymi na analizie modyfikacji epigenetycznych w postaci metylacji DNA oraz zmian w miRNA, które odgrywają istotną rolę w zaburzeniach genetycznych.

Dodatkowo wzrost guza i inwazja ułatwiane są przez zaburzone mikrośrodowisko guza, którego fibroblasty i makrofagi wydzielają czynniki wzrostu oraz substancje promujące angiogenezę [1]. Inna grupa badań molekularnych dotyczy związku ekspresji wybranych biomarkerów z rokowaniem, gdzie tzw. potrójnie dodatni DCIS (p16, COX-2, Ki67) jest związany z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia inwazyjnego raka piersi [31].

Nie lekceważąc postępu badań, których wyniki mogą w przyszłości wpłynąć na modyfikację decyzji klinicznych, należy uznać, że aktualny stan wiedzy, dostarczający silnych dowodów na celowość miejscowego leczenia przedinwazyjnego przewodowego raka piersi tak jak wczesnego raka inwazyjnego, uzasadnia taką taktykę terapeutyczną [22]. Z uwagi na siłę argumentów pochodzących z badań klinicznych identyczne stanowisko zawarte jest w obowiązujących aktualnie rekomendacjach NCCN, AGO, ESMO czy zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej [32–34]. Argumentów na „tak” dostarczyły między innymi badania NSABP B-17 i B-24 w części dotyczącej DCIS. W trakcie trwającej ponad 15 lat obserwacji odnotowano 490 nawrotów, w tym 263 (53,7%) inwazyjnych, które były związane z wyższym ryzykiem zgonu. Potwierdzono istotną redukcję nawrotów w grupie chorych poddanych uzupełniającej radioterapii (a także leczonych tamoxifenem). 15-letni odsetek raka drugiej piersi wynosił 10% w badanych grupach, zredukowany do 7,3% po dodaniu do leczenia tamoxifenu. Udowodniono, że wieloletnia prognoza po leczeniu chirurgicznym jest bardzo dobra [23]. Czynnikiem ryzyka nawrotu w większości badań są młody wiek chorych i brak marginesu wolnego od nowotworu [23, 35].

Definicja adekwatnego marginesu pozostaje przedmiotem dyskusji. Nie budzi natomiast wątpliwości znaczenie marginesu wolnego od nowotworu jako najsilniejszego czynnika ryzyka nawrotu miejscowego [36–39]. Zgodnie z zaleceniami z St. Gallen pod pojęciem marginesu wolnego od nowotworu rozumiany jest brak komórek raka inwazyjnego lub przedinwazyjnego w linii cięcia „*no ink on invasive tumor or DCIS*” [40]. W opublikowanej w sierpniu 2016 roku metaanalizie 20 badań, dotyczących 7883 chorych ze średnim czasem obserwacji 78,3 miesiąca, sformułowano jednoznaczne stanowisko trzech opiniotwórczych amerykańskich towarzystw naukowych (SSO, ASTRO, ASCO), że standardem w leczeniu DCIS jest margines nie mniejszy niż 2 mm u chorych poddanych operacji i radykalnej radioterapii uzupełniającej (WBRT) [41].

Zastosowanie uzupełniającej radioterapii w leczeniu oszczędzającym pierś u chorych na przedinwazyjnego przewodowego raka piersi ma udowodnione znaczenie w zmniejszaniu ryzyka nawrotu choroby [26]. W prospektywnym badaniu klinicznym RTOG 9804 udowodniono korzyść z uzupełniającej radioterapii także w grupie chorych o dobrym rokowaniu (niskiego i średniego ryzyka nawrotu

u chorych z ujemnym marginesem chirurgicznym). W trakcie średniego czasu obserwacji 7,17 roku w grupie chorych bez uzupełniającego napromieniania odnotowano 42% nawrotów choroby, podczas gdy dodatek radioterapii spowodował redukcję ryzyka nawrotu z 6,7% do 0,9% [25]. Analiza danych pochodzących z rejestru SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), dotycząca populacji 56 968 kobiet leczonych z powodu DCIS ze średnim czasem obserwacji 91 miesięcy, potwierdziła korzystny wpływ uzupełniającej radioterapii na całkowity czas przeżycia w całej grupie badanej, ale najsilniej wyrażony w grupie chorych młodszych, bez zawartości lub z niską zawartością receptorów dla estrogenów w jądrach komórkowych raka [42].

Silnymi argumentami przemawiającymi za leczeniem DCIS tak jak wczesnego inwazyjnego raka piersi są także publikacje, w których analiza danych z rejestru SEER 108 196 kobiet z rozpoznaniem DCIS potwierdza fakt, że kliniczny przebieg choroby jest podobny w obu grupach chorych [27, 28]. Jednym z zasadniczych kontrargumentów dla ograniczenia leczenia miejscowego, nawet w grupie definiowanej jako *low risk* DCIS, jest brak wyników takich randomizowanych badań klinicznych jak LORIS w Wielkiej Brytanii, prospektywne badanie porównujące leczenie operacyjne (z uzupełniającą radioterapią lub hormonoterapią) z aktywną obserwacją, które ma pomóc także w lepszym zrozumieniu naturalnej historii nieleczzonego przedinwazyjnego przewodowego raka piersi niskiego ryzyka [29]. W 2015 roku rozpoczęto także badanie o akronimie LORD (badanie III fazy EORTC-BCG 1401/BOOG 2014-04), w którym u 1240 chorych z rozpoznaniem DCIS niskiego ryzyka w trakcie 10-letniej kontroli porównana zostanie aktywna obserwacja vs leczenie uznane dotychczas za standard [30].

W świetle przedstawionych faktów podtrzymuję swoje stanowisko, że miejscowe leczenie chorej na przedinwazyjnego raka przewodowego piersi powinno być takie samo jak leczenie chorych na wczesnego raka inwazyjnego, ponieważ istnieją mocne dowody na skuteczność leczenia miejscowego DCIS, a rezygnacja z leczenia chirurgicznego skojarzonego z radioterapią jest przedwczesna bez danych z prospektywnych badań klinicznych, potwierdzających bezpieczeństwo takiego postępowania.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Prof. dr hab. n. med. Sylwia Grodecka-Gazdecka

Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 82/84
60-569 Poznań
tel. 61 854 90 29
e-mail: sylwia.grodecka-gazdecka@skpp.edu.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 6 września 2016 r.

Na podstawie wystąpienia podczas IV Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory*, „Debaty onkologiczne”, Warszawa, 8–9 kwietnia 2016 r.

Piśmiennictwo

1. Mardekian SK, Bombonati A, Palazzo JP. Ductal carcinoma in situ of the breast: the importance of morphologic and molecular interactions. *Hum Pathol* 2016; 49:114–123.
2. Pang JM B, Goringe KL, Fox SB. Ductal carcinoma in situ — update on risk assessment and management. *Histopathology* 2016; 68: 96–109.
3. van Mackelenbergh MT, Lindner CM, Heilmann T i wsp. Impact of histopathological factors, patient history and therapeutic variables on recurrence-free survival after ductal carcinoma in situ: 8-year follow-up and questionnaire survey. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76: 46–52.
4. Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory piersi w Polsce i Europie — populacyjny punkt widzenia. *Nowotwory J Oncol* 2013, 63: 111–118.
5. DeSantis C, Howlader N, Cronin KA i wsp. Breast cancer incidence rates in U. S. women are no longer declining. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 733–739.
6. Kuerer HM. Ductal carcinoma in situ: treatment or active surveillance? *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15: 777–785.
7. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003; 186: 337–343.
8. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W i wsp. A population-based validation study of the DCIS score predicting recurrence risk in individuals treated by breast conserving therapy alone. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 152: 389–398.
9. Elsayegh N, Kuerer HM, Lin H i wsp. Predictors that influence contralateral prophylactic mastectomy election among women with ductal carcinoma in situ who were evaluated for BRCA genotyping testing. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3466–3472.
10. Tunon-de-Lara C, Chauvet MP, Baranzelli MC i wsp. The role of sentinel lymph node biopsy and factors associated with invasion in extensive DCIS of the breast treated by mastectomy: the Cinnamome Prospective Multicenter Study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3853–3860.
11. Worni M, Akushevich I, Greenup R i wsp. Trends in treatment patterns and outcomes for ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv 263.
12. Manuu GS, Bettencourt-Silva JH, Ahmed F i wsp. A nationwide cross-sectional survey of UK breast surgeons' views on management of ductal carcinoma in situ. *Int J Breast Cancer* 2015; 104231. doi:10.1155/2015/104231.
13. Rutter CE, Park HS, Killelea BK i wsp. Growing use of mastectomy for ductal carcinoma in situ of the breast among young women in the United States. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 2378–2386.
14. Ashfaq A, McGhan LJ, Pockaj BA i wsp. Impact of breast reconstruction on the decision to undergo contralateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2934–2940.
15. Habermann EB, Thomsen KM, Hieken TJ i wsp. Impact of availability of immediate breast reconstruction on bilateral mastectomy rates for breast cancer across the United States: data from the nationwide inpatient sample. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3290–3296.
16. Virnig BA, Tuttle TM, Shamlivan T i wsp. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 170–178.
17. Lee CW, Wu HK, Lai HW i wsp. Preoperative clinicopathological factors and breast magnetic resonance imaging features can predict ductal carcinoma in situ with invasive components. *Eur J Radiol* 2016; 85: 780–789.
18. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S i wsp. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 2011; 260: 119–128.
19. Solin LJ, Gray R, Hughes LL i wsp. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3938–3944.
20. Dereere E, Papadimitriou K, Tjalma W i wsp. Ductal carcinoma in situ: a disease entity that merits more recognition. *Minerva Chir* 2015; 70: 231–239.
21. Cheung S, Booth ME, Kearins O i wsp. Risk of subsequent invasive breast cancer after diagnosis of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast* 2014; 23: 807–811.
22. Merrill AL, Esserman L, Morrow M. Clinical decisions. Ductal carcinoma in situ. *N Engl J Med* 2016; 374: 390–392.

23. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B i wsp. 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: 478–488.
24. Wilkinson JB, Vicini FA, Shah Ch i wsp. Twenty-year outcomes after breast-conserving surgery and definitive radiotherapy for mammographically detected ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3785–3791.
25. McCormick B, Winter K, Hudis C i wsp. RTOG 9804: A prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015; 33: 709–715.
26. Early Breast Cancer Trialists', Correa C, McGale P, Taylor C i wsp. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010: 162–177.
27. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V i wsp. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol* 2015; 1: 888–896.
28. Lebeau A, Kuhn T. Updates in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Curr Opinion Obstet Gynecol* 2016; 28: 49–58.
29. Francis A, Fallowfield L, Rea D. The LORIS Trial: addressing overtreatment of ductal carcinoma in situ. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015; 27: 6–8.
30. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L i wsp. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ — The LORD study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1497–1510.
31. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML i wsp. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 627–637.
32. Gradishar WJ, Anderson BO, Balssanian R i wsp. NCCN guidelines insights breast cancer, Version 1. 2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 1475–1485.
33. Friedrich M, Kuhn T. Ductal carcinoma in situ. W: Diagnosis and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer. *AGO Guidelines Breast Version 16. 1.* 2016; 401–450. www.ago-online.de.
34. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S i wsp., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): v8–v30.
35. Mitchell KB, Kuerer H. Ductal carcinoma in situ: treatment update and current trends. *Curr Oncol Rep* 2015; 17: 48–53.
36. Van Cleef A, Altintas S, Huizing M i wsp. Current view on ductal carcinoma in situ and importance of the margin thresholds: A review. *Facts Views Vis Obgyn* 2014; 6: 210–218.
37. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C i wsp. Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. *Ann Surg* 2015; 262: 623–631.
38. Subhedar P, Olcese C, Patil S i wsp. Decreasing recurrence rates for ductal carcinoma in situ: analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery over 30 years. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3273–3281.
39. Shaikh T, Li T, Murphy CT i wsp. Importance of surgical margin status in ductal carcinoma in situ. *Clin Breast Cancer* 2016; 16: 312–318.
40. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A i wsp. Tailoring therapies — improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533–1546.
41. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ i wsp. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4040–4046.
42. Qian GW, Ni XJ, Wang Z i wsp. Effect of radiotherapy on survival of women with locally excised ductal carcinoma in situ of the breast: a Surveillance, Epidemiology, and End Results population-based analysis. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 1407–1418.