

Ocena wyników leczenia pacjentek z przedinwazyjnym rakiem piersi (CDIS)

Zbigniew Jodkiewicz¹, Barbara Trzaska¹, Elżbieta Chmielewska¹,
Wojciech Michalski²

Wstęp. Dokonano analizy wyników leczenia chorych na przedinwazyjnego raka piersi, poddanych oszczędzającemu zabiegowi chirurgicznemu i następnej radioterapii.

Materiał i metoda. Materiał stanowią 64 chore w wieku od 29 do 69 lat, leczone w latach 1995–2008. Wszystkie chore poddano oszczędzającemu zabiegowi operacyjnemu i uzupełniająco napromieniano na zmienioną nowotworowo pierś w dawkach typowych. W celu porównania wyników leczenia zastosowano metodę Kaplana-Meiera.

Wyniki. W chwili obecnej żyje 61 chorych, bez nawrotu choroby 50, u 12 chorych wystąpiła wznova miejscowa, u 4 drugi nowotwór; 3 chore zmarły. Całkowite przeżycie po 5 latach w analizowanej grupie chorych wyniosło 98,1%, a bezobjawowe 89,9%. Większość nawrotów miejscowych wystąpiła w obszarze napromienianym, zwłaszcza w łożu po usuniętym guzie.

Wnioski. Leczenie oszczędzające przedinwazyjnego raka piersi jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym sposobem postępowania i pozwala uzyskać wysoki odsetek całkowitych i bezobjawowych przeżyć, z bardzo dobrym i dobrym efektem kosmetycznym.

Evaluation of the treatment results of patient with ductal carcinoma in situ

Introduction. We present an analysis of the results of treatment of patients with pre-invasive breast cancer treated by breast conserving surgery and subsequent radiotherapy.

Material and method. We analysed 64 women, (age: 29–64 years) treated between 1995 and 2008. All patients underwent breast conserving surgery and were subsequently irradiated to the preserved breast using typical doses. In order to perform a comparison of the results we applied the Kaplan-Meier method

Results. 61 patients remain alive (50 have no signs of relapse, 12 had local recurrence, 4 – another cancer); three died. Overall 5-year survival is 98.1% and disease-free survival is 89.9%. Most recurrences occurred within the irradiated area, mainly in the tumor bed.

Conclusions. Breast conserving surgery with radiotherapy is a safe and well tolerated method of treatment, it is associated with a high ratio of overall and disease-free survival and provides a very good cosmetic effect.

Słowa kluczowe: przedinwazyjny rak piersi, leczenie skojarzone

Key words: preinvasive breast cancer, combined treatment

Wstęp

Rak przedinwazyjny stanowi około 12% nowo diagnozowanych raków piersi. Upowszechnienie skryningu mamograficznego znacznie zwiększyło wykrywalność tych nowotworów. Terapia ma na celu nie tylko wyleczenie miejscowe, ale również zapobieganie przekształceniu się formy przedinwazyjnej w raka inwazyjnego.

Sposób leczenia wybiera się na podstawie indeksu Van Nuys, sumując punkty uwzględniające średnicę wyciętej zmiany, szerokość marginesu chirurgicznego, typ histopatologiczny i wiek chorej. U chorych z sumą punktów mniejszą niż 10 stosowane jest leczenie oszczędzające. W przypadku ilości punktów 10 lub powyżej stosuje się prostą amputację i procedurę węzła chłonnego wartowniczego (Tab. I).

Obecnie radioterapia jest zalecana u wszystkich chorych po leczeniu oszczędzającym.

Napromieniany jest cały gruczoł piersiowy w dawce frakcyjnej 2–2,5 Gy do 42,5–50 Gy/t.

¹ Zakład Teleradioterapii

² Biuro Badań Klinicznych i Biostatystyki
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

Tab. I. Indeks Van Nuys

Liczba punktów	1	2	3
Średnica (mm)	< 15	16-40	> 40
Szerokość marginesu chirurgicznego (mm)	> 10	1-10	< 1
Typ histologiczny	Inny niż wysoki stopień złośliwości bez martwicy	Inny niż wysoki stopień złośliwości z martwicą	Wysoki stopień złośliwości bez lub z martwicą
Wiek chorej	> 60	40-60	< 40

W niektórych zakładach radioterapii w przypadku nieradykalnego zabiegu operacyjnego lub mikroinwazji stosuje się dodatkowe napromienianie na łożę po usunięciu guza w dawce całkowitej 10-15 Gy/t.

Material i metody

W latach 1995-2008 w Zakładzie Radioterapii w Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie przy ul. Wawelskiej 15 leczono 64 kobiety z rozpoznaniem CDIS, co stanowi 4,6% wszystkich chorych leczonych w tym czasie z powodu raka piersi.

Wiek pacjentek wahał się od 29 do 69 lat (średnia 53,2 lata, mediana 54 lata). U 39 (60,9%) chorych zmianę wykryto przypadkowo w czasie badań kontrolnych w mammografii lub w USG, u pozostałych 25 (39,1%) chorych guz był wyczuwalny palpacyjnie. U 34 chorych nowotwór umiejscowiony był w piersi lewej, a u 30 w piersi prawej. Najczęściej guz obserwowany był w kwadrancie górnym zewnętrznym. U 61 chorych wykonano tumorektomię, a u 3 kwadrantektomię. Lymfangiektomię pachową wykonano u 13 chorych. W badaniu histopatologicznym u 14 pacjentek stwierdzono CDIS z 1 lub kilkoma ogniskami mikroinwazji.

W pozostałych przypadkach przeważało utkanie raka przedinwazyjnego o średnim (G2) i wysokim (G3) stopniu złośliwości.

Wszystkie chore były uzupełniająco napromieniane na gruczoł piersiowy, początkowo promieniami C0-60 z pół tangencjalnych, a od 2004 r. fotonami X 4-15 MeV, techniką 3D z zastosowaniem kolimatora wielolistkowego lub osłon indywidualnych, w dawce całkowitej 42,5-50 Gy/t.

U 11 kobiet z uwagi na nieradykalizm zabiegu operacyjnego podwyższono dawkę na łożę po guzie elektronami lub fotonami X, podając dodatkowo 10-15 Gy/t.

W celu porównania wyników leczenia zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Całkowite przeżycie zostało określone jako czas od zakończenia radioterapii do daty ostatniej obserwacji, a przeżycie bezobjawowe jako czas od zakończenia leczenia do daty wznowy lub pojawienia się przerzutów odległych. Różnice pomiędzy krzywymi były analizowane za pomocą testu log-rank, przy ustalonym poziomie ufności $p < 0,05$.

Wyniki

Tolerancja leczenia była dobra. Nie obserwowano powikłań i przerw w napromienianiu.

U 38 (59,6%) chorych uzyskano bardzo dobry efekt kosmetyczny, u 25 (39,1%) dobry, u 1 (1,6%) zadowalający.

Dwie chore z rozpoznaniem raka inwazyjnego, po weryfikacji badania histopatologicznego, wyłączono z obserwacji. W związku z tym analizowana grupa obejmowała 64 pacjentki. U 50 (78,2%) chorych w okresie

obserwacji od 17 do 173 miesięcy po zakończeniu leczenia nie stwierdzono cech nawrotu choroby.

U 12 (18,8%) chorych wystąpiła wznowa miejscowa w okresie 14-80 miesięcy po leczeniu, w tym u 10 w napromienianej piersi (5 w łożu po usunięciu guza, 5 w innym kwadrancie), a u 2 chorych poza obszarem napromienianym, w okolicy podobojczykowej i w terenie mostka. U tych pacjentek stwierdzono mikroinwazję lub wysoki stopień histologicznej złośliwości guza pierwotnego.

Wśród 12 chorych napromienianych dodatkowo na łożę po usunięciu guza wznowa miejscowa pojawiła się jedynie u jednej chorej.

Dziewięć nawrotów miało charakter raka inwazyjnego, a 3 przedinwazyjnego (Tab. II). Wszystkie chore były operowane. Mastektomię wykonano u 10 (83,3%) pacjentek. Jedna chora z nawrotem w okolicy podobojczykowej miała wykonaną tumorektomię z lymfangiektomią pachową. W przebiegu pooperacyjnym otrzymała chora ta sześć kursów leczenia chemicznego według schematu CMF, następnie była napromieniana elektronami 9 MeV na bliznę po wycięciu wznowy, która była umiejscowiona poza polem uprzednio napromienianym. Chora z nawrotem na powierzchni mostka, uprzednio napromieniana, otrzymała chemioterapię według programów: NF2, MV, Taxol.

U jednej chorej po 5 latach od rozpoznania przedinwazyjnego raka w piersi lewej zdiagnozowano raka przedinwazyjnego z mikroinwazją w piersi prawej. Po początkowym leczeniu oszczędzającym, ze względu na liczne mikrozwapnienia i nieradykalny zabieg operacyjny, wykonano prostą mastektomię prawostronną z zaoszczędzeniem skóry i wszczepieniem endoprotezy. Chora żyje bez cech czynnej choroby 23 miesiące po leczeniu nawrotu. U następnej chorej po 7 miesiącach rozpoznano inwazyjnego raka drugiej piersi, pomimo leczenia pacjentka zmarła po 47 miesiącach.

Do chwili obecnej zmarły 3 chore (4,7%). Dwie z nich zmarły z powodu inwazyjnego raka piersi odpowiednio po okresie 47 i 113 miesięcy od zakończenia pierwotnego leczenia, trzecia zmarła z powodu drugiego uogólnionego nowotworu – raka pęcherzyka żółciowego po 69 miesiącach od zakończenia leczenia przedinwazyjnego raka piersi. Całkowite przeżycie po 5 latach w analizowanej grupie chorych wyniosło 98,1%, a bezobjawowe 89,9%.

Tab. II. Charakterystyka niepowodzeń u chorych na CDIS po leczeniu oszczędzającym

Wiek	Rozpoznanie hist-pat.	Index Van Nuys	Radioterapia	Wznowa	Hist-pat. wznowy	Czas wznowy miesiące	Przeżycie miesiące
51	CDIS G3 comedo cribriforme solidum	8	50 Gy/t bez boost-u	w polu	ca ductale in situ	14	62
57	CDIS papillare G2	7	50 Gy/t bez boost-u	poza polem	ca ductale invasivum G3 MBR5 pT1c	18	106
54	CDIS comedo G3 mikrozwapnienia	8	50 Gy/t bez boost-u	w polu	CDIS paritum invasivum G3 pT1a	30	80
48	CDIS G3 comedo solidum	9	50 Gy/t bez boost-u	wznowa rzeczywista	ca ductale invasivum G3 pT2N0	38	99
47	CDIS G2	9	50 Gy/t bez boost-u	poza polem	ca ductale invasivum G3 MBR5 pT2N0	28	47 zgon II nowotwór
69	CDIS G2	5	50 Gy/t bez boost-u	wznowa rzeczywista	ca ductale praecipue in situ paritum invasivum G2 pT1cN0	38	80
46	CDIS G2 solidum cribriforme	6	50 Gy/t bez boost-u	w polu	ca ductale invasivum G3 pT2	54	106
46	CDIS G2 solidum micropapillare microinvasione mikrozwapnienia	8	50 Gy/t bez boost-u	wznowa rzeczywista	ca ductale invasivum	65	153
39	CDIS cribriforme solidum G2	brak	50 Gy/t bez boost-u	w polu	ca ductale invasivum pT1a CDIS cribriforme	73	174
51	CDIS mixtum G3	9	50 Gy/t bez boost-u	w polu	CDIS cum microinvasione comedo G3	74	122
47	CDIS comedo cum microinvasione pT1aNx	brak	50 Gy/t +15 Gy/t boost-u	wznowa rzeczywista	ca microinvasivum CDIS G3	80	120
40	CDIS multicentricum comedocarcinoma G2	8	50 Gy/t bez boost-u	wznowa rzeczywista	ca ductale invasivum G3 pT1c	76	113 zgon przerzuty do wątroby

Dyskusja

W latach 80. odnotowano znaczny wzrost wykrywalności przedinwazyjnych raków piersi w związku z wprowadzeniem populacyjnych badań mammograficznych. Lagios i wsp. z Children Hospital of San Francisco w analizowanej grupie chorych stwierdzili wzrost ilości zachorowań na CDIS z 5% do 22% w okresie 10 lat obserwacji [1]. Podobne dane przedstawiają Stomper i Connolly, którzy w grupie 100 kobiet z bezobjawowym rakiem przedinwazyjnym u 72 znaleźli w obrazie mammograficznym mikrozwapnienia, wskazujące na lokalizację ogniska pierwotnego [2]. W Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie badania mammograficzne, w których uwidoczniły się mikrozwapnienia, pozwoliły na rozpoznanie niemych klinicznie raków przedinwazyjnych u 19 (29,6%) chorych. Wskazywały one lokalizację guza pierwotnego, a ich brak w obrazie pooperacyjnym potwierdzał całkowite wycięcie zmiany. Pojawienie się ponownie mikrozwapnień w okresie obserwacji po leczeniu pozwoliło u 3 (15,8%) chorych rozpoznać nawrót. Badania te stanowią bardzo cenny wskaźnik w monitorowaniu chorych po leczeniu.

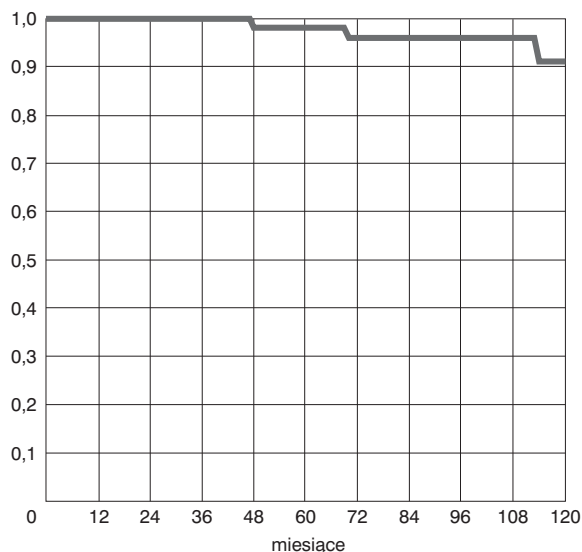
Standardem leczenia przedinwazyjnego raka piersi w latach 80. była mastektomia, po której obserwowano 98-100% wieloletnich przeżyć i około 1-2% wznów miejscowych [1]. Cutuli i wsp. w grupie chorych na raka przedinwazyjnego stwierdzili 10-letnie przeżycie wolne od choroby po leczeniu oszczędzającym u 85%, a po mastektomii u 95% chorych [3]. Solin i wsp. podają 92% 10-letnich przeżyć u chorych z CDIS po leczeniu oszczędzającym i radioterapii [4]. W naszym materiale 10-letnie przeżycie całkowite było podobne i wynosiło 91%. Leczenie oszczędzające jest mniej okaleczające i obciążające psychicznie, jednak obarczone jest większym odsetkiem wznów miejscowych. Silverstein i wsp. opisują 7% wznów miejscowych po 5 latach i 19% po 10 latach obserwacji [5]. Fisher i wsp. (Trial NSABP B – 17) wykazują 10% wznów po leczeniu oszczędzającym po 5 latach. Po

8 latach w ramieniu z radioterapią, zanotowali oni 3,9% nawrotów o charakterze CDIS i 8,2% nawrotów o charakterze raka inwazyjnego, a w ramieniu bez radioterapii odpowiednio 13,4% i 13,4% [6]. Cutuli i wsp. opisują 60 (13,8%) wznów po leczeniu oszczędzającym z powodu CDIS, w tym raków przedinwazyjnych u 24 chorych (5,5%) oraz inwazyjnych u 36 (8,3%) chorych [3]. W ostatnich latach pojawiły się liczne badania randomizowane, potwierdzające skuteczność pooperacyjnej radioterapii u chorych na przedinwazyjnego raka piersi, a przeprowadzona metaanaliza wykazała obniżenie o 60% nawrotów miejscowych [7]. Większość tych badań charakteryzowała się konwencjonalnym sposobem frakcjonowania. W retrospektywnym badaniu holenderskim Meijnen i wsp. porównali konwencjonalne frakcjonowanie z hypofrakcjonowaniem, nie uzyskując znaczących różnic w kontroli miejscowej i przeżyciach [8]. Podobne wyniki uzyskali w badaniu Williamson i wsp. [9]. W Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie przy ul. Wawelskiej 15 obserwowano 12 (18,8%) nawrotów w ciągu 13 lat. Dziesięć z nich (15,6%) wystąpiło w obszarze napromienianym, w tym 5 w łoży po usuniętym guzie. Można więc ocenić, że pooperacyjna radioterapia obniża ryzyko nawrotu miejscowego, bez wpływu na całkowity czas przeżycia.

Wśród czynników ryzyka wznowy wymienia się: wielkość guza powyżej 15 mm, szerokość marginesu chirurgicznego poniżej 1 mm, wysoki stopień złośliwości – G3, oraz wiek chorej poniżej 40 lat.

Wznowa miejscowa zwykle charakteryzuje się wyższym stopniem złośliwości histologicznej niż ognisko pierwotne lub przekształca się z postaci przedinwazyjnej w raka inwazyjnego. W naszym materiale wśród 12 chorych z nawrotem u 6/7 z rozpoznaniem CDIS, w stopniu złośliwości histologicznej G2, pojawiły się wznowy o charakterze raka inwazyjnego, zaś u 4/12 o wyższym stopniu złośliwości histologicznej G3. W pozostałych przypadkach wznowa miejscowa miała charakter raka przedinwazyjnego lub z cechami mikroinwazji i charakteryzowała się wzrostem złośliwości histologicznej z G1 lub G2 do G3.

Wyniki te są zbieżne z obserwacjami Gupty i wsp., którzy zauważyli, że dobrze zróżnicowany CDIS daje początek wznowie inwazyjnego G1, a nisko zróżnicowany CDIS wznowie raka inwazyjnego G3. Wśród guzów z mieszanym stopniem złośliwości histologicznej komórek G1 i G2 powstają wznowy raka inwazyjnego G2, a w przypadku G2 i G3 lub G1 i G3 – wznowy raka inwazyjnego G3 [10]. Ważną rolę w powstawaniu wznów odgrywa szerokość marginesu chirurgicznego. W badaniu EORTC, w którym u większości chorych osiągnięto marginesy chirurgiczne 10 mm, zaobserwowano 7% wznów, w porównaniu z badaniem NSABP B-17, w którym przy marginesach 5-10 mm stwierdzono 12% wznów [6, 11]. W metaanalizie Dunne C. i wsp. potwierdzono znaczenie wielkości marginesu w uzyskaniu optymalnej kontroli miejscowej. Autorzy uważają, że 2 mm margines jest dostateczny w uzyskaniu dobrej kontroli miejscowej [12]. Wśród chorych leczonych w naszym Zakła-



Ryc. 1. Przeżycie całkowite pacjentek chorych na raka piersi z rozpoznaniem CDIS

dzie wznowy wystąpiły u 12 kobiet, u 2 z nich w obrazie histopatologicznym stwierdzono cechy mikroinwazji w bezpośrednim sąsiedztwie jednej z linii cięcia chirurgicznego, w pozostałych 10 przypadkach marginesy wynosiły 2-20 mm. W literaturze opisywane są zasadniczo 2 typy mikroinwazji [13]. Typ 1 przypominający charakterem CDIS i tak jak CDIS leczony oraz typ 2, bardziej agresywny niż typ CDIS, w przebiegu którego obserwuje się w 10% przypadków zajęcie węzłów chłonnych pachowych (przez niektórych histopatologów klasyfikowany jako T1a – rak inwazyjny). Wśród opisywanych przez nas 14 chorych z guzami z mikroinwazją, u 4 ustalono stopień zaawansowania na T1a. U żadnej z nich nie zaobserwowano wznowy po leczeniu. U pozostałych 10 chorych z ogniskami mikroinwazji nie określanej jako T1a opisano 2 wznowy w okresie 69 i 80 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Wiek chorych może być również istotnym czynnikiem prognostycznym. W analizowanej przez Boyages i wsp. grupie chorych, u osób w wieku poniżej 50 lat, stwierdzono 25% wznów regionalnych, w porównaniu z 14% u osób w wieku powyżej 50 lat [14]. W naszym materiale wśród 25 kobiet wieku poniżej 50 lat obserwowano 7 wznów w okresie od 62 do 174 miesięcy od zakończenia leczenia, co sugeruje bardziej agresywny przebieg choroby u pacjentek w młodszym wieku. Typ histologiczny CDIS może mieć także znaczenie rokownicze. Niektórzy autorzy sugerują częstsze wznowy wśród chorych na przedinwazyjnego raka o typie litym, sitowatym, czopiasnym lub mikrobroadawkowatym [14, 15]. W analizowanej przez nas grupie chorych wznowa miejscowa wystąpiła u 5 kobiet z rozpoznaniem CDIS o typie litym i u 4 o typie czopiasnym. Szczególnie CDIS o typie czopiasnym (*comedocarcinoma*) częściej charakteryzuje się obecnością większych guzów, o wyższym stopniu złośliwości, z mikroinwazją i większym ryzykiem nawrotów miejscowych.

Wnioski

1. Skojarzone leczenie przedinwazyjnego raka piersi, obejmujące oszczędzający zabieg chirurgiczny i radioterapię, jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym sposobem postępowania i pozwala uzyskać wysoki odsetek całkowitych i bezobjawowych przeżyć, z bardzo dobrym i dobrym efektem kosmetycznym.
2. Większość nawrotów miejscowych była obserwowana w obszarze napromienianym, zwłaszcza w łożu po usunięciu guzie.
3. Wznowa miejscowa pojawiała się najczęściej u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w obrazie histopatologicznym materiału pooperacyjnego (wysoki stopień złośliwości histologicznej G3 oraz mikroinwazja) i przekształcała się w bardziej agresywną formę raka przedinwazyjnego lub inwazyjnego.

4. W przypadku mikroinwazji lub nieradykalnego zabiegu operacyjnego zastosowanie dodatkowego napromieniania na łożę po usunięciu guzie zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego.

Dr n. med. Zbigniew Jodkiewicz

Zakład Teleradioterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Wawelska 15, 02-034 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl FR i wsp. Mammographically detected ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1989; 63: 618-24.
2. Stomper PC, Connolly JL, Meyer JE i wsp. Clinically occult ductal carcinoma in situ detected with mammography: analysis of 100 cases with radiologic – pathologic correlation. *Radiology* 1989; 172: 235-41.
3. Cutuli B, Cohen-Solal-Le Nir C, De Lafontan B i wsp. Ductal carcinoma in situ of the breast result of conservative and radical treatments in 716 patients. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2365-72.
4. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA i wsp. Mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive breast irradiation: long-term outcome and prognostic significance of patient age and margin status. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 50: 991-1002.
5. Silverstein MJ, Barth A, Poller DN i wsp. Ten year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1425-7.
6. Fisher B, Dignam J, Wolmark N i wsp. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel. Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
7. Viani GA, Stefano EJ, Alfonso SL i wsp. Breast conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a metaanalysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2007; 2: 28.
8. Meijnen P, Oldenburg HS, Peterse JL i wsp. Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 235-43.
9. Williamson D, Dinniwell R, Fung S i wsp. Local control with conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in-situ. *Radiother Oncol* 2010; 95:317-320.
10. Gupta SK, Douglas-Jones AG, Fenn N i wsp. The clinical behaviour of breast carcinoma is probably determined at the preinvasive stage (ductal carcinoma in situ). *Cancer* 1997; 80: 740-5.
11. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL i wsp. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3381-7.
12. Dunne C, Burke JP, Morrow M i wsp. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27: 242-7.
13. De Mascarel I, Mac Grogan G, Mathoulin-Petissier S. i wsp. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 2002; 94: 2134-42.
14. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1999; 85: 616-28.
15. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL i wsp. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma on situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006; 24:1031-6.

Otrzymano: 3 marca 2011 r.

Przyjęto do druku: 2 czerwca 2011 r.