

Kontrola kakovosti pri lokoregionalnem zdravljenju karcinoma dojk

Marko Novak in Janez Žgajnar

Povzetek

Prognoza pri karcinomu dojk je v veliki meri odvisna od bioloških lastnosti karcinoma. Kozmetične spremembe dojke in lokoregionalni nadzor bolezni so odvisne predvsem od kirurškega posega in RT. Kakovost različnih kirurških posegov opravljenih zaradi karcinoma dojk lahko izmerimo. Pogoji za optimalno zdravljenje je dobro opravljen kirurški poseg. Za to so potrebne dobre slikovne preiskave in diagnostika ter pravi tip kirurškega posega, ki ga mora opraviti izkušen kirurg z ustreznim znanjem. Prispevek opisuje glavne kirurške posege na dojki in regionalnih bezgavkah ter indikacije zanje. Pri učenju kirurške tehnike je navedeno zahtevano število posegov. Prispevek podaja tudi merila kakovosti in priporočila za kontrolo kakovosti pri lokoregionalnem zdravljenju invazivnega in neinvazivnega karcinoma dojk.

Uvod

Merila kakovosti so temelj za nadzor kakovosti, pri tem pa je nujno beleženje vseh pomembnih kliničnih podatkov, podatkov o zdravljenju in sledenju. Prispevek temelji na člankih E. J. Th. Rutgersa in N. M. Perryja (1–3).

Diagnostika

Pri sumu, da gre za karcinom, naj bi bila opravljena trojna diagnostika: klinični pregled, slikovne preiskave (bilateralna mamografija v dveh projekcijah, UZ-preiskava dojk in po možnosti pazduhe, po potrebi tudi MR-preiskava dojk) in morfološka diagnostika (citološka oziroma histološka biopsija tumorja). Kot začetni diagnostični korak kirurška biopsija ni priporočena. Z zdravljenjem naj bi začeli, če po kirurški biopsiji za karcinom govori morfološka ali histološka diagnoza. Za diagnostiko, zdravljenje in nadzor naj bi skrbel kirurg. Po postavljeni diagnozi karcinoma dojk smo bolnicam dolžni predstaviti možnosti zdravljenja. Odločitev o začetku zdravljenja naj bi po izvidih sprejeli multidisciplinarno (3, 4).

MERILO KAKOVOSTI: pri vsaj 95 % bolnic s tipnim karcinomom dojk naj bo opravljena diagnostika s kliničnim pregledom, slikovnimi preiskavami in biopsijo.

MERILO KAKOVOSTI: vsaj 90 % bolnic s karcinomom dojk naj ima pred operativnim posegom s citološko ali histološko biopsijo postavljeno diagnozo.

MERILO KAKOVOSTI: vsaj 70 % bolnic z netipnim karcinomom dojk naj ima pred operativnim posegom s citološko ali histološko biopsijo postavljeno diagnozo.

Zamejitev bolezni

Če klinično ni znakov razsoja in bomo glede na velikost primarnega tumorja zdravljenje verjetno začeli kirurško, naj bi bile pred operativnim posegom opravljene laboratorijske preiskave (nujno hepatogram) in rentgenogram pc.

Pri klinično prizadetih pazdušnih bezgavkah ali pri primerih za neoadjuvantno zdravljenje naj bi opravili še slikovni pregled jetrnega parenhima (UZ ali CT) in scintigrafijo skeleta. Določitev tumorskega markerja Ca 15-3 ni obvezna.

Kirurški posegi na dojki

Te posege naj opravi ali neposredno nadzoruje kirurg z ustreznim znanjem oziroma specialist za tovrstne posege (4–7). S posegom želimo doseči kirurške robove brez tumorskega tkiva, z ustreznim varnostnim plaščem in z najmanjšo možno mutilacijo.

Citološka oziroma histološka diagnoza karcinoma dojk, postavljena pred operativnim posegom, prispeva h kazalcem kakovosti (3, 7). Velikost tumorja in razmerje med velikostjo tumorja in dojko določata tip kirurškega posega. Ekscizija naj bo opravljena v enem kosu in preparat označen. Rez naj bo postavljen tako, da je kozmetični učinek najboljši, možna pa je tudi morebitna poznejša mastektomija. Kadar dojke morda ne bo mogoče ohraniti, mora biti bolnica seznanjena tudi z mastektomijo in možnostjo takojšnje rekonstrukcije. Pooperativnih zapletov v smislu krvavitve, okužbe ali motenj v celjenju rane naj bo čim manj.

MERILO KAKOVOSTI: vsaka bolnica s karcinomom dojk, pri kateri obstaja možnost ohranitve dojke, mora biti seznanjena s to možnostjo.

MERILO KAKOVOSTI: več kot 90 % bolnic, pri katerih je bil opravljen poseg z ohranitvijo dojke, naj ima največ tri terapevtske operativne posege.

Ekscizijska biopsija

To je diagnostični poseg, pri katerem odstranimo tumor s tankim plaščem okoliškega tkiva. Primerna je, ko po prosti ali slikovno vodeni igelni biopsiji nimamo diagnoze in, ko ob benigni diagnozi odstranitev tumorja želi bolnica.

MERILO KAKOVOSTI: ekscizijska biopsija naj bo opravljena v manj kot 10 %.

MERILO KAKOVOSTI: zapletov naj bo manj kot 5 %.

MERILO KAKOVOSTI: v treh letih naj bo videz operirane dojke dober pri več kot 90 %.

Resekcija dojke

To je poseg, pri katerem odstranimo tumor s širokim varnostnim plaščem, po katerem se lahko spremeni velikost in/ali oblika operirane dojke (8). Zaželeno je, da je varnostni rob v vseh smereh širok vsaj 1 cm. Zelo širok varnostni rob pomeni dobro lokalno kontrolo (9), vendar manj zadovoljiv videz dojke (10). V rabi je več terminov, vendar večinoma ne opredelijo količine odstranjenega tkiva dojke (lumpektomija, široka lokalna ekscizija, segmentna resekcija, kvadrantektomija).

MERILO KAKOVOSTI: pri več kot 80 % bolnic s karcinomom dojke naj bodo po prvem kirurškem posegu kirurški robovi negativni (6, 11).

MERILO KAKOVOSTI: zapletov naj bo manj kot 10 %.

MERILO KAKOVOSTI: več kot 80 % bolnic naj v treh letih meni, da je videz operirane dojke dober.

MERILO KAKOVOSTI: po kirurškem posegu in adjuvantni RT dojke naj bo stopnja lokalnih ponovitev manj kot 1 % na leto.

Mastektomija

To je poseg, pri katerem odstranimo celoten parenhim dojke, z delom kože nad njim, areolo in mamilo. Indicirana je, če ohranitev dojke ni možna, pri recidivnem karcinom dojke po končanem lokalnem zdravljenju s kirurgijo in RT in na željo bolnice. Predstavljena mora biti tudi možnost takojšnje rekonstrukcije, ki pa ne sme ovirati ali odložiti lokoregionalnega zdravljenja. Prednosti takojšnje rekonstrukcije pred odloženo so: manj posegov, pri subkutani mastektomiji boljši kozmetični videz ter zadovoljstvo bolnice (12).

MERILO KAKOVOSTI: pri več kot 95 % bolnic s karcinomom dojke naj bodo kirurški robovi negativni.

MERILO KAKOVOSTI: zapletov naj bo manj kot 10 %.

MERILO KAKOVOSTI: takojšnjih ali odloženih rekonstrukcij naj bo več kot 30 %.

MERILO KAKOVOSTI: lokalnih ponovitev po mastektomiji zaradi karcinoma naj bo manj kot 1 % na leto.

Modificirana radikalna mastektomija

To je poseg, pri katerem skupaj s tumorjem odstranimo celoten parenhim dojke in pazdušne bezgavke. Indiciran je pri velikih tumorjih, ko ohranitev dojke ni možna, hkrati pa je potrjen zasevek v pazdušnih bezgavkah (sliki 1 in 2). Lokoregionalna ponovitev je bolj verjetna pri naslednjih dejavnikih: karcinom večji od 5 cm (pT3), vaskularna invazija, vraščanje karcinoma v kožo ali mišico, pozitiven kirurški rob, varnostni rob manjši od 1 mm ter več kot štiri pozitivne regionalne bezgavke.



Slika 1. Lokoregionalno napredovali karcinom leve dojke pri 76-letni bolnici.

MERILO KAKOVOSTI: pri več kot 95 % bolnic s karcinomom dojke naj bodo kirurški robovi negativni.

MERILO KAKOVOSTI: zapletov naj bo manj kot 10 %.

MERILO KAKOVOSTI: takojšnjih ali odloženih rekonstrukcij

naj bo več kot 20 %.

MERILO KAKOVOSTI: lokalnih ponovitev zaradi karcinoma naj bo manj kot 1 % na leto.

Radikalna mastektomija

To je poseg, pri katerem odstranimo tumor skupaj z vsem parenhimom dojke, veliko oziroma obema prsnima mišicama in pazdušnimi bezgavkami. Indiciran je pri velikih tumorjih, ki vraščajo v prsno mišičje. Odločitev za ta poseg naj bi bila zaradi visoke stopnje zapletov in lokalne ponovitve sprejeta multidisciplinarno (13) oziroma v sklopu kombiniranega zdravljenja s KT in RT (pri nas na mamarnem konziliju).

MERILO KAKOVOSTI: radikalna mastektomija naj bo opravljena le v sklopu multimodalnega zdravljenja.

MERILO KAKOVOSTI: zapletov naj bo manj kot 20 %.

MERILO KAKOVOSTI: lokalnih ponovitev naj bo po petih letih manj kot 40 %.

Netipne lezije dojk

Pri netipnem karcinomu je nujna predoperativna lokalizacija tumorja. Opravljena je ultrazvočno ali rentgensko vodeno, ko je v območje do 1 cm od lezije vstavljena žička ali pa so v samo lezijo aplicirani z izotopom tehnecija m99 označeni delci albumina (ROLL – radioguided occult lesion localisation). Naveden mora biti podatek o natančnosti lokalizacije, pri operaciji pa mora biti dostopna ustrezna slika. Pri eksciziji lezije, označene z izotopom, uporabljamo gama sondo, s katero poiščemo mesto največje radioaktivnosti. Odstranjeni preparat označimo s kovinskimi sponkami.

MERILO KAKOVOSTI: lokalizacija z žico do 1 cm stran od lezije naj bo uspešna v vsaj 90 %.

MERILO KAKOVOSTI: v prvi operaciji naj bo vsaj 90 % uspešno odstranjenih netipnih lezij.

MERILO KAKOVOSTI: razmerje diagnostičnih biopsij opravljenih zaradi netipnih benignih in malignih lezij naj bo 0,5 : 1.



Slika 2. Odstranitev tumorja skupaj z dojko in pazdušnimi bezgavkami z modificirano radikalno mastektomijo (pri isti bolnici).

Odstranitev regionalnih bezgavk

Zasevek v regionalni bezgavki je najpomembnejši prognostični dejavnik za preživetje. Progniza je odvisna od

števila prizadetih bezgavk (14). Z regionalnim zdravljenjem dosežemo boljši regionalni nadzor (15). Zasevke v regionalnih bezgavkah lahko dokažemo s prosto citološko biopsijo tipnih bezgavk, z UZ-vodeno citološko oziroma histološko biopsijo sumljivih bezgavk, z metodo sentinel bezgavke in z aksilarno disekcijo (odstranitev bezgavk prvih dveh ali vseh treh nivojev). Verjetnost zasevkov je odvisna od velikosti tumorja, stopnje in vaskularne invazije.

MERILO KAKOVOSTI: pri bolnicah z invazivnim karcinomom manjšim od 2 mm ali tubularnim karcinomom manjšim od 10 mm je verjetnost zasevkov v regionalnih bezgavkah zelo majhna. Biopsija sentinel bezgavke ali elektivna odstranitev pazdušnih bezgavk zato ni potrebna.

Biopsija sentinel bezgavke

Status bezgavk opredeljen z metodo sentinel bezgavke, je v sklopu zamejitve enakovreden aksilarni disekciji (16). Ta metoda zahteva predoperativno limfoscintigrafijo in intraoperativno uporabo patent modrila. Indicirana je pri netipnih pazdušnih (regionalnih) bezgavkah. V primeru pozitivne sentinel bezgavke je zaradi velike verjetnosti zasevkov v drugih (nesentinel) bezgavkah indicirano regionalno zdravljenje. Odločimo se lahko za aksilarno disekcijo ali RT aksile.

Če je sentinel bezgavka ob arteriji mamariji interni, jo je mogoče odstraniti. Če je v njej zasevek, se lahko odločimo za RT te bezgavčne verige.

MERILO KAKOVOSTI: odstranitev sentinel bezgavke naj bo uspešna pri več kot 90 %.

MERILO KAKOVOSTI: pooperativnih zapletov naj bo manj kot 5 %.

MERILO KAKOVOSTI: regionalnih ponovitev po negativni sentinel bezgavki naj bo v petih letih manj kot 3 %.

Disekcija aksile

Pri dokazanih zasevkih v pazdušnih bezgavkah je indicirano regionalno zdravljenje (15, 17, 18). Odstranitev vseh pazdušnih bezgavk zagotavlja najboljšo regionalno kontrolo.

Adjuvantna RT je indicirana, če so pozitivne več kot štiri pazdušne bezgavke, če so pozitivne apikalne bezgavke ali če je prišlo do ektranodalnega preraščanja (17).

Status bezgavk po aksilarni disekciji, ko patolog v vzorcu pregleda vsaj 10 bezgavk, napove prognozo in regionalno kontrolo.

MERILO KAKOVOSTI: pri bolnicah z invazivnim karcinomom je nujen status pazdušnih bezgavk (pridobljen z metodo sentinel bezgavke ali aksilarno disekcijo).

MERILO KAKOVOSTI: več kot 90 % bolnic z invazivnim karcinomom in dokazanimi zasevki v pazdušnih bezgavkah naj ima regionalno zdravljenje (z aksilarno disekcijo, RT aksile ali obojim pri obsežni prizadetosti bezgavk).

MERILO KAKOVOSTI: pooperativnih zapletov naj bo manj kot 5 %.

MERILO KAKOVOSTI: regionalnih ponovitev po aksilarni disekciji naj bo v desetih letih manj kot 5 %.

Lokalno/lokoregionalno napredovali karcinom dojke

O lokalno napredovalem karcinomu dojke govorimo, če je tumor izmerjen klinično, mamografsko ali z UZ večji od 5 cm (T3), če vrašča v kožo ali v mišičje oziroma skelet prsne stene. O lokoregionalno napredovalem karcinomu dojke govorimo, če najdemo zraščene pazdušne bezgavke, vnetni karcinom dojke ali pri pozitivnih apikalnih (infraklavikularnih) bezgavkah.

V teh primerih najboljšo lokoregionalno kontrolo zagotavlja kombinirano zdravljenje. Delna ali celo popolna remisija oziroma zmanjšanje tumorja po začetni KT je pomemben prognostični dejavnik za lokoregionalni nadzor in preživetje (19). Opazna je pri več kot 80 % bolnic. Po doseženi remisiji je indiciran kirurški poseg, katerega obseg je odvisen od ostanka bolezni. Če med KT ni učinka, je kirurški poseg indiciran prej. Po potrebi je pridružena še RT dojke, prsne stene in regionalnih bezgavk.

MERILO KAKOVOSTI: več kot 80 % bolnic z lokalno/lokoregionalno napredovalem karcinomom dojke naj ima kombinirano zdravljenje s KT, kirurgijo in RT.

Neinvazivni karcinom dojke

Pri tej vrsti karcinoma dojke so maligno spremenjene celice duktalnega epitelija, ki ne prerastejo bazalne membrane.

V več kot 15 % malignomov, odkritih pri presejanju, gre za DCIS (20). Pogoji za uspešno zdravljenje (20) so: čim boljše slikovne preiskave, predoperativna diagnostika mikrokalcinacij ali zgostitev v dojki s histološko biopsijo, odločitev o zdravljenju v multidisciplinarnem timu, radiografija vzorca po diagnostični in/ali kirurški eksciziji, pri netipnih lezijah dojke predoperativna lokalizacija območja z izotopom ali žičko, širok varnostni rob pri kirurški odstranitvi (vsaj 1 cm) in označitev vzorca po eksciziji za pomoč patologu.

Namen zdravljenja je odstranitev karcinoma in doseženi negativni kirurški robovi (21). Če je kirurški rob pozitiven, je možen poskus reekscizije (po potrebi opravljena pooperativna mamografija in tudi lokalizacija), sicer pa mastektomija, z rekonstrukcijo ali brez nje.

Če je mamografsko obseg mikrokalcinacij prevelik (navadno večji od 3 cm) in je potrjen DCIS, odstranitev pa bi pomenila slab kozmetični rezultat, je indicirana mastektomija, z rekonstrukcijo ali brez nje.

Če dojko ohranimo, je vedno potreben razmislek o adjuvantni RT. Po kompletni odstranitvi DCIS, ne glede na histološki tip ZRT zmanjšamo stopnjo lokalnih ponovitev za 40 % (22, 23). Tveganje za lokalno ponovitev je zelo majhno (21), če je fokus DCIS manjši od 2 cm, DCIS nizke nuklearne stopnje, histološko potrjen varnostni rob širši od 10 mm. V teh primerih je pomen adjuvantne RT omejena.

Regionalno zdravljenje pri tej diagnozi ni indicirano (20).

MERILO KAKOVOSTI: stopnja lokalnih ponovitev po odstranitvi DCIS z ohranitvijo dojke naj bo po desetih letih manj kot 10 %.

MERILO KAKOVOSTI: stopnja lokalnih ponovitev po mastektomiji zaradi DCIS naj bo po desetih letih manj kot 5 %.

Sklep

Kirurgija je pri zdravljenju karcinoma dojke pomembna, ker vpliva na lokoregionalno kontrolo, zamejitev, kozmetični videz, zaplete pri zdravljenju in zadovoljstvo bolnic. Kakšno naj bi bilo potrebno število kirurških posegov pri učenju kirurških tehnik ob zdravljenju karcinoma dojke, še ni povsem odločeno. Kakovost kirurškega zdravljenja je najboljša, če sta indikacija za operativno zdravljenje in načrt zdravljenja sprejeta multidisciplinarno (na konziliju). Tabela 1 prikazuje tipe posegov na dojki in regionalnih bezgavkah, predvideno potrebno število posegov, indikacije za posege in merila kakovosti.

Poseg (število)	Indikacije	Merila kakovosti
Ekscizijska biopsija (10)	Pridobitev diagnoze pri sumljivi leziji; odstranitev benigne lezije zaradi simptomov	Ekscizijskih biopsij za pridobitev diagnoze pod 10 %; pod 5 % pooperativnih zapletov; dober kozmetični videz pri več kot 90 % v treh letih
Resekcija dojke (10)	Odstranitev karcinoma (z negativnimi robovi)	Negativni robovi po prvem posegu v več kot 80 %; pod 10 % pooperativnih zapletov; dober kozmetični videz pri več kot 80 % v treh letih; pod 1 % lokalnih ponovitev na leto (vključno z RT)
Mastektomija (10 + 10 z rekonstrukcijo)	Popolna odstranitev karcinoma (brez dokazanega razvoja v regionalne bezgavke); lokalna ponovitev	Negativni robovi pri več kot 95 %; pod 10 % pooperativnih zapletov; več kot 30 % rekonstrukcij; pod 1 % lokalnih ponovitev na leto (za primarni karcinom)
Modificirana radikalna mastektomija (10 + 10 z rekonstrukcijo)	Popolna odstranitev karcinoma pri bolnicah s pozitivno SB ali drugače dokazanim razsojem v regionalne bezgavke	Negativni robovi pri več kot 95 %; pod 10 % pooperativnih zapletov; več kot 20 % rekonstrukcij; pod 1 % lokalnih ponovitev na leto
Radikalna mastektomija (10)	Pri lokalno/lokoregionalno napredovalem karcinomu	Opravljen le v sklopu multimodalnega zdravljenja; pod 20 % pooperativnih zapletov; pod 40 % lokalnih ponovitev po petih letih
Biopsija SB (20)	Izključitev ali potrditev razsoja v regionalne bezgavke pri karcinomu T1/2 N0	Uspešna odstranitev SB pri več kot 90 %; pod 5 % pooperativnih zapletov; po negativni SB klinično regionalnih ponovitev manj kot 3 % v petih letih
Disekcija aksile (10)	Zagotovljena odstranitev pozitivnih pazdušnih bezgavk pri klinično sumljivih bezgavkah, citološko potrjeni metastatski bezgavki ali pozitivni SB ali pozitivni bezgavki po biopsiji negativne SB	Regionalno zdravljenje pri dokazanih zasevkih v pazdušnih bezgavkah pri vsaj 90 %; pod 5 % pooperativnih zapletov; po aksilarni disekciji regionalnih ponovitev manj kot 5 % v desetih letih

Tabela 1. Tipi posegov na dojki in regionalnih bezgavkah, predvideno potrebno število posegov, indikacije za posege in merila kakovosti.

Viri

- Rutgers E. J. Th. for the EUSOMA Consensus Group. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 447–53.
- Rutgers E. J. Th. Guidelines to assure quality in breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 568–76.
- Perry N. M. on behalf of the EUSOMA Working Party. Multidisciplinary aspects of quality assurance in the diagnosis of breast disease. *Eur J Cancer* 2001; 37: 159–72.
- Richards M, Sainsbury R, Kerr D. Inequalities in breast cancer care and outcome. *Br J Cancer* 1997; 76: 634–8.
- Blamey R. W. The British Association of Surgical Oncology Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the UK (1998 revision). BASO Breast Specialty Group. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 464–76.
- Blichert - Toft M, Smola M. G, Cataliotti L, O Higgins N. Principles and guidelines for surgeons – management of symptomatic breast cancer. European Society of Surgical Oncology. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 101–9.
- Dixon J. M, Ravisekar O, Cunningham M, Anderson E. D, Anderson T. J, Brown H. K. Factors affecting outcome of patients with impalpable breast cancer detected by breast screening. *Br J Surg* 1996; 83: 997–1001.
- Silen W, Matory W. E, Love S. M. Partial Mastectomy. Atlas of Techniques in Breast Surgery. Lippincott - Raven Publishers, Philadelphia, 1996; 61–73.
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty - year follow - up of a randomized study comparing breast - conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1227–32.
- Fagundes M. A, Fagundes H. M, Brito C. S, Fagundes M. H, Daudt A, Bruno L. A, et al. Breast - conserving surgery and definitive radiation: a comparison between quadrantectomy and local excision with special focus on local - regional control and cosmesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(3): 553–60.
- O Higgins N, Linos D. A, Blichert - Toft M, Cataliotti L, de Wolf C, Rochard F, et al. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24(2): 96–8.
- Simmons R. M, Adamovich T. L. Skin - sparing mastectomy. *Surg Clin North Am* 2003; 83(4): 885–99.
- Newman L. A. Management of patients with locally advanced breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2004; 6(1): 53–61.
- Wilking N, Rutqvist L. E, Carstensen J, Mattsson A, Skoog L. Prognostic significance of axillary nodal status in primary breast cancer in relation to the number of resected nodes. Stockholm Breast Cancer Study Group. *Acta Oncol* 1992; 31: 29–35.
- Levitt S. H. The importance of locoregional control in the treatment of breast cancer and its impact on survival. *Cancer* 1994; 74: 1840–6.
- Nieweg O. E, Jansen L, Valdes Olmos R. A, Rutgers E. J, Peterse J. L, Hoefnagel K. A, Kroon B. B. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999; 26(Suppl.4): S11–16.
- Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55: 263–72.
- Cady B. A contemporary view of axillary dissection. *Ann Surg* 2000; 232: 8–9.
- Esteve F. J, Hortobagyi G. N. Locally advanced breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 457–72, vii.
- Schwartz G. F, Solin L. J, Olivetto I. A, Ernster V. L, Pressman P. I. Consensus Conference on the Treatment of In Situ Ductal Carcinoma of the Breast, April 22–25, 1999. *Cancer* 2000; 88: 946–54.
- Silverstein M. J, Lagios M. D, Groshen S, Waisman J. R, Lewinsky B. S, Martino S, Gamagami P, Colburn W. J. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340: 1455–61.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. 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.
- Julien J. P, Bijker N, Fentiman I. S, 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: 528–33.