

KLINIČKE SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA S NEINVAZIVNIM RAKOM DOJKE

CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS WITH NON-INVASIVE BREAST CANCER

ZORAN BRNIĆ, BORIS BRKLJAČIĆ, IVAN DRINKOVIĆ, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ,
IKA KARDUM-SKELIN, ZDENKO KRAJINA, MARKO MARGARITONI, MARIJA STRNAD,
BOŽENA ŠARČEVIĆ, SNJEŽANA TOMIĆ, RADO ŽIĆ*

Deskriptori: Tumori dojke – patologija, dijagnoza, liječenje; Karcinom *in situ* – patologija, dijagnoza, liječenje; Duktalni karcinom dojke – patologija, dijagnoza, liječenje; Lobularni karcinom – patologija, dijagnoza, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak dojke najčešća je maligna bolest u žena. Ranom dijagnostikom i sve uspješnijim liječenjem invazivnog raka dojke postignut je značajan pad mortaliteta, produljenje preživljenja i poboljšanje kvalitete života bolesnica. Postupak s neinvazivnim rakom dojke međutim povezan je s nekim dvojabama i sviješću o problemu predijagnosticiranja i pretjeranog liječenja nekih bolesnica. U tekstu koji slijedi multidisciplinarni tim stručnjaka donosi prve hrvatske smjernice čija je svrha standardizacija i optimalizacija kriterija i postupaka dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica s neinvazivnim rakom dojke u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Breast neoplasms – pathology, diagnosis, therapy; Carcinoma *in situ* – pathology, diagnosis, therapy; Carcinoma, ductal, breast – pathology, diagnosis, therapy; Carcinoma, lobular – pathology, diagnosis, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Breast cancer is the most common malignancy in women. Early diagnosis and more effective treatment of invasive breast cancer resulted in significant mortality reduction, improvement of survival and the quality of life of the patients. The management of non-invasive breast cancer, on the contrary, is still controversial and the problem of overdiagnosis and overtreatment of patients come to evidence. In the following text a multidisciplinary team of experts brings the first consensus guidelines aimed to standardize and optimize the criteria and management in diagnosis, treatment and monitoring of non-invasive breast cancer patients in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2012;134:259–265

U posljednjih 20 godina u razvijenom dijelu svijeta, ponajprije zbog sve šire primjene probirne mamografije, broj novootkrivenih neinvazivnih karcinoma dojke porastao je više od pet puta i raste brže nego broj invazivnih, pa danas čine oko četvrtine svih otkrivenih karcinoma dojke.¹ Budući da neki neinvazivni tumori dojke s vremenom postaju invazivni, njihovo rano otkrivanje i liječenje nedvojbeno dovodi do smanjenja mortaliteta od raka dojke. Danas još ne možemo pouzdano predvidjeti u kojih se bolesnika neće razviti invazivna bolest pa se strategije ranog otkrivanja invazivnog i neinvazivnog raka dojke međusobno ne razlikuju, a neki bolesnici mogu biti izloženi pretjeranom liječenju. Liječenje neinvazivnog raka dojke bitno je drugačije nego u slučaju invazivnoga i treba osigurati visoko preživljenje bez nepotrebnih sakaćenja, patnja i pretjeranih troškova. Pojava novih dijagnostičkih i terapijskih metoda nije samo poboljšala prognozu već je i obradu i liječenje učinila složenijima i skupljima. Stoga je za racionalan pristup bolesnicima s neinvazivnim oblicima raka dojke nužna suradnja liječnika različitih specijalnosti – radiologa, citologa, patologa, kirurga, onkologa i radioterapeuta. Pritom je važna uloga epidemiologa i javnog zdravstva u organizaciji učinkovitog i kontrolirano kvalitetnog mamografskog probira.

Neinvazivni tumori dojke jesu duktalni karcinom *in situ* (DCIS) (sinonimi: intraduktalni karcinom, neinfiltrirajući duktalni karcinom) te lobularni karcinom *in situ* (LCIS). DCIS je tumor karakteriziran proliferacijom malignih epitelnih stanica unutar mliječnog kanala, bez prodora u bazalnu membranu i invazije u stromu, i može se smatrati

prijelaznom lezijom između atipične duktalne hiperplazije (ADH) i invazivnog karcinoma dojke. Histološki se dijeli na komedo-, solidni, kribriformni, papilarni i mikropapilarni DCIS. Važne prognostičke značajke jesu nuklearni gradus i nazočnost nekroze. DCIS niskog stupnja, koji se katkad ne može jasno razlikovati od ADH, ne ugrožava bolesnika, dok lezije visokog stupnja nerijetko već sadržavaju žarišta invazivnog tumora. Tumori visokog stupnja te oni s komednom nekrozom, češće i brže prelaze u invazivni rak.¹ LCIS se dosada smatrao samo pokazateljem povećanog rizika od nastanka invazivnog raka, ali noviji rezultati pokazuju da se može smatrati i njegovim prethodnikom. Kao i invazivni rak dojke DCIS se rijetko može javiti u muškaraca, uglavnom

* Hrvatsko senološko društvo HLZ-a

KB Merkur, Zagreb (prof. dr. sc. Zoran Brnić, dr. med.; doc. dr. sc. Ika Kardum-Skelin, dr. med.), **KB Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Boris Brkljačić, dr. med.; doc. dr. sc. Rado Žić, dr. med.), **Poliklinika prof. dr. sc. Ivana Drinkovića, Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Drinković, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Centar za ekspertnu medicinu, Zagreb** (prof. dr. sc. Zdenko Krajina, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, OB Dubrovnik, Dubrovnik** (doc. dr. sc. Marko Margaritoni, dr. med.), **Zaklada Onkologija, Zagreb** (prof. dr. sc. Marija Strnad, dr. med.), **Klinika za tumore KBC Sestre milosrdnice, Zagreb** (prof. dr. sc. Božena Šarčević, dr. med.), **KBC Split, Split** (prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Z. Brnić, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb, e-mail: zoran.brnic@zg-t-com.hr

Primljeno 25. srpnja 2012., prihvaćeno 26. rujna 2012.

starije dobi, a češće nego u žena niskog je stupnja i dobre prognoze. Vršna je incidencija neinvazivnog raka dojke žena u nešto mlađoj dobi nego incidencija invazivnog raka. Nema bitne razlike u čimbenicima rizika od razvoja neinvazivnog i invazivnog raka dojke. Uzimanje kombiniranoga hormonskog nadomjesnog liječenja dulje od 10 godina može povisiti rizik od nastajanja invazivnog raka dojke u žena, ali za DCIS ovo povišenje rizika nije potvrđeno.

U organizaciji Hrvatskoga senološkog društva održan je 12–14. svibnja 2011. u Šibeniku interdisciplinarni skup o otkrivanju i liječenju neinvazivnih oblika raka dojke. Uzevši u obzir raspravu na sastanku, voditelji radnih skupina sastavili su preporuke-smjernice koje ovdje objavljujemo.

Epidemiološke smjernice

U 2009. godini u Hrvatskoj je od raka dojke oboljelo 2390 žena, a umrlo njih 898; incidencija iznosi 102/100.000, a mortalitet 38/100.000. Rak dojke je najčešći rak u žena, a u Hrvatskoj dojka kao sjelo raka sudjeluje s 25% u ukupnoj incidenciji raka u žena.² Porast incidencije raka dojke u Hrvatskoj može se u posljednjim godinama dijelom objasniti i uvođenjem mamografskog probira na nacionalnoj razini, a dijelom i oportunističkim probirom. U Hrvatskoj još ne postoje pouzdani podaci o broju neinvazivnih karcinoma dojke, pa ubuduće u epidemiološkim deskriptivnim prikazima za Hrvatsku treba uključiti i neinvazivni rak dojke. Potrebno je poboljšati suradnju Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke Mamma, Nacionalnog registra za rak i patološkoanatomskih jedinica kako bi podaci o biopsijama i liječenju postali konzistentni, čime bi se omogućila bolja evaluacija kvalitete Programa. Osobito treba obratiti pozornost na postotak bolesnica koje su bile predijagnosticirane i/ili nepotrebno pretjerano liječene. Treba poboljšavati informacijski sustav Programa na županijskoj razini te bazu podataka o dijagnostičkim i terapijskim postupcima za svakog bolesnika s otkrivenim rakom. Bilo bi dobro u Hrvatskoj osnivati jedinice za dojku (Breast Units) sukladno preporukama Međunarodnoga senološkog društva. Nužno je uvesti sustavnu kontrolu kvalitete mamografskog probira te raditi na akreditaciji radiologa i radioloških tehnologa. U prevenciji treba raditi na informiranosti žena o

rizičnim čimbenicima za rak dojke te o mogućnostima dijagnostičkih postupaka i liječenja ranog raka dojke, posebno putem medija i interneta (xxx. A Short Guide to the European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 1st edition, Milan, Italy, Europa Donna, The European Breast Cancer Coalition, October 2007). Epidemiološke smjernice za neinvazivni rak dojke sažete su prikazane u tablici 1.

Dijagnostičke smjernice

U dijagnostičkoj i terapijskoj obradi bolesnica odluke treba donositi na temelju preoperacijskih i postoperacijskih sastanaka multidisciplinarnog tima, u koji trebaju biti uključeni radiolog, citolog/patolog, kirurg i onkolog/radioterapeut. Kod neinvazivnog raka dojke palpabilna masa, promjene na koži ili iscjedak relativno su rijetki znakovi, a na bolest se najčešće posumnja kad se na mamografiji (MG) identificiraju suspektne mikrokalcifikacije. Odmah je potrebno izvršiti kompletan klinički pregled i ultrazvuk (UZ) dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova te indicirati neku od metoda uzimanja uzorka za morfološku analizu kako bi se postavila preliminarna dijagnoza malignosti. Najmanje invazivna, najekonomičnija i relativno dostupna metoda je tankoiglena aspiracijska citološka punkcija (*fine needle aspiration*, FNA) koja može potvrditi, ali ne i pouzdano isključiti malignost promjene. FNA je najbolje učiniti pod UZ kontrolom ako se područje s mikrokalcifikacijama može pouzdano identificirati UZ-om visoke rezolucije. U suprotnome dolazi u obzir FNA vođena MG stereotaksijom koja se u Hrvatskoj izvodi u malom broju ustanova. Ako inicijalna morfološka analiza nije pokazala malignost, potrebno je učiniti *core*-biopsiju ili ekscizijsku biopsiju, radi uzimanja materijala za histološku dijagnostiku. Prije lokalne ekscizije nepalpabilne sumnjive lezije područje s mikrokalcifikacijama treba označiti markirnom žicom, metilenskim modrilom ili metalnim kopčama.

Ako se potvrdi malignost, prije početka liječenja dijagnostičkom obradom treba odrediti (a) preciznu lokalizaciju i veličinu lezije, (b) multicentričnost ili multifokalnost, (c) prisutnost tumora na rubovima ekscidirane lezije, (d) histološki gradus tumora, (e) postojanje hormonskih receptora. Ako se ne dokaže invazivnost, nije nužna slikovna dijagnostika izvan regije dojki.

Citološka dijagnostika. Aspiracijska se citologija godinama upotrebljava kao najekonomičniji način dijagnosticiranja promjena dojke^{3,4} kod (a) simptomatskih bolesnica kao dio trostruke procjene, (b) određivanja stadija raka dojke, osobito preoperativna aspiracija pazušnih limfnih čvorova i/ili citologija otisaka sentinelnih limfnih čvorova i (c) dijagnosticiranja udaljenih metastaza.⁵ Kod palpabilnih lezija ima osjetljivost 70–99% i specifičnost 99%, uz 0,7–22% lažno negativnih (osobito kod nepalpabilnih lezija) i 0–0,4% lažno pozitivnih nalaza. Zbog minimalne invazivnosti, brzine i ekonomičnosti, u okruženju s dobrom citološkom praksom i suradnjom s radiolozima kod uzimanja uzoraka, citološka punkcija može biti zadovoljavajući izbor. Citologija je učinkovita u razlikovanju ADH od DCIS-a i/ili invazivnoga dukalnog karcinoma. Citologija ne može uvijek razlikovati neinvazivni od invazivnog karcinoma, za što je potrebna arhitektura tkiva. Citološki kriteriji za razlikovanje DCIS-a od invazivnog adenokarcinoma u mnogim slučajevima nisu jasno definirani i ovisе o vrsti intraduktalnog tumora, veličini i karakteru nakupina i prisutnosti pojedinačnih stanica. Citološki kriteriji mogu LCIS razlikovati od invazivnoga lobularnog karcinoma u nekim slu-

Tablica 1. Sažetak epidemioloških smjernica za neinvazivni rak dojke
Table 1. Summary of epidemiological guidelines for non-invasive breast cancer

U Republici Hrvatskoj treba što je ranije moguće
/ It should be done in Croatia as soon as possible

- Osigurati podatak o broju neinvazivnih tumora u sklopu registracije raka dojke u Registru za rak/To provide a number of non-invasive breast carcinomas in Cancer Register
- Poboljšati komunikaciju Programa mamografskog probira, patološko-anatomskih jedinica, ustanova u kojima se provodi liječenje i Registra za rak (podaci o biopsijama i operacijama) / To improve the communication between mammography screening program, pathological units, institutions for treatment of breast cancer and Cancer Register
- Utvrditi broj predijagnosticiranih i pretjerano liječenih bolesnica(ka) / To evaluate the rate of overdiagnosis and overtreatment
- Osnovati specijalizirane jedinice za dojku na nacionalnoj razini / To constitute specialized Breast Units at national level
- Sustavno provoditi osiguranja i kontrolu kvalitete u slikovnoj dijagnostici dojke, uključujući akreditaciju radiologa i radioloških tehnologa na nacionalnoj razini / To implement systematic quality assurance and control in breast imaging, including accreditation of radiologists and radiologic technologists at national level
- Poboljšavati obaviještenost pučanstva o mogućnostima otkrivanja i liječenja ranog raka dojke / To improve informing the public about possibilities in early detection and treatment of breast cancer

Tablica 2. Prednosti i nedostaci citologije u dijagnostici neinvazivnih tumora dojke

Table 2. Advantages and drawbacks of cytology in the detection of non-invasive breast tumors

Prednosti/Advantages	Nedostaci/Drawbacks
<ul style="list-style-type: none"> • Visoka osjetljivost /High sensitivity • Mogućnost razlikovanja atipične duktalne hiperplazije od DCIS-a /Able to distinguish between atypical ductal hyperplasia and DCIS • Minimalna invazivnost /Minimal invasiveness • Prihvatljiva cijena /Acceptable costs • Relativno brz dolazak do dijagnoze /Relatively short time to diagnosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Ograničena mogućnost razlikovanja neinvazivnog od invazivnog tumora/Limited ability to distinguish non-invasive from invasive tumors • Ovisnost o suradnji s radiolozima kod punkcija/Dependence on support of radiologists in punctures • Nemogućnost radiografske provjere mikrokalifikata u uzorku /Unability of radiographic confirmation of microcalcifications in tissue sample • Ovisnost o iskustvu i edukaciji /Operator experience and education dependency

čajevima, no pojedinačne stanice LCIS-a morfološki se ne razlikuju od stanica invazivnoga lobularnog karcinoma.⁶ Imunocitokemijsko bojenje E-kadherina možda koristi u dijagnostici nejasnih slučajeva *in situ* karcinoma dojke, ali su potrebne dodatne kliničke studije.⁷ U budućnosti bi mogli biti korisni manje invazivni postupci (npr. duktalni ispirak). Zasad se citološka i/ili molekularna procjena nisu pokazale dostatno osjetljivima i specifičnima za pouzdanu dijagnozu DCIS-a.⁸ Prednosti i nedostaci citologije u dijagnostici neinvazivnih tumora dojke sažeto su prikazani u tablici 2.

Patohistološka dijagnostika. Dijagnoza i klasifikacija neinvazivnog raka dojke može se izvesti na materijalu koji je dobiven biopsijom sumnjive lezije ili kao slučajni nalaz u tkivu odstranjenom zbog drugih razloga. Indikacija za biopsiju postavlja se temeljem sumnjiva fizikalnog, radiološkog ili citološkog nalaza.^{9,10} Svaka bolesnica mora imati kvalitetnu MG prije bilo kakve dijagnostičke ili terapijske intervencije na dojci. Sumnjivi dio tkiva dojke odstranjen kirurškom biopsijom treba imati jasno označeni mamilarni rub, periferni rub i bazu (po mogućnosti označiti svih šest rubova: medijalni i lateralni, ventralni i dorzalni, mamilarni i distalni). Tako označeni odstranjeni uzorak treba radiografirati, za potvrdu nazočnosti sumnjive lezije u odstranjenom tkivu, te odnos lezije i rubova uzorka. Potom uzorak treba staviti na foliju sa shemom dojke i iglicama označiti lokalizaciju mikrokalifikata. Ova je markacija bitna za patologa i neovisna je o preoperacijskoj markaciji za kirurga. Tako pripremljeni uzorak patologu treba dostaviti zajedno s mamogramom. Uzorke dobivene *core*-biopsijom također treba radiografirati, a oni u kojima se identificiraju mikrokalifikati stavljaju se u posebnu bočicu. DCIS dijagnosticiran *core*-biopsijom u dijagnozi ima oznaku B5a. Postupak patohistološke dijagnostike neinvazivnog raka dojke i zadaci patologa prikazani su u tablicama 3. i 4.

Intraoperacijska biopsija radi se samo u slučaju (a) kada invazivni karcinom nije dijagnosticiran mamografski ili ultrazvukom, a otkriven je makroskopski tijekom operacije DCIS-a i (b) operacije središnje smještenog DCIS-a radi očuvanja bradavice, kada se na izvađenom uzorku analizira mamilarni rub te se kao relevantan može uzeti u obzir samo pozitivan nalaz, dok negativan nalaz ne može sigurno isključiti zahvaćenost ruba.

LCIS se dosada smatrao samo pokazateljem povećanog rizika od nastanka invazivnog karcinoma, ali noviji rezultati

Tablica 3. Postupak patohistološke dijagnostike neinvazivnog raka dojke

Table 3. The procedure of pathohistological diagnosis of non-invasive breast tumor

Postupak za patohistološku dijagnostiku neinvazivnog tumora dojke /The procedure of pathohistological diagnosis of non-invasive breast tumor
<ul style="list-style-type: none"> • Preoperacijska mamografija/Preoperative mammography • Dio tkiva odstranjen kirurškom biopsijom treba imati jasno označen mamilarni i periferni rub i bazu/Tissue sample excised by open biopsy should have mamillary and peripheral margin and base properly marked • Uzorak radiografirati radi potvrde nazočnosti lezije u odstranjenom tkivu te odnosa lezije i rubova/Tissue sample should be radiographed to confirm the evidence of the lesion in excised tissue, and to evaluate the presence of the tumor in tissue margins • Uzorak staviti na foliju sa shemom dojke i iglicama označiti lokalizaciju mikrokalifikata/Tissue sample should be fitted to breast scheme and microcalcifications marked by needles • Uzorak patologu dostaviti zajedno s mamogramom /Tissue sample should be delivered both with mammogram • Uzorke dobivene <i>core</i>-biopsijom treba radiografirati, a cilindri tkiva u kojima se identificiraju mikrokalifikati treba staviti u posebne bočice odvojeno od ostalih/Core-biopsy cylinders should be radiographed and those with microcalcifications delivered in separate containers

Tablica 4. Zadaci patologa u dijagnostici neinvazivnog tumora dojke

Table 4. The tasks of pathologist in diagnosis of non-invasive breast tumor

Patolog treba / The pathologist should
<ul style="list-style-type: none"> • Izmjeriti veličinu uzorka, obilježiti rubove tušem, serijski preuzeti uzorak počevši od mamilarnog ruba/Measure sample size, mark the margins with ink, serially adopt the tissue from mamillary margin • Postaviti dijagnozu/Establish the diagnosis • Odrediti tip DCIS-a/Determine DCIS type • Odrediti veličinu tumora i veličinu područja mikrokalifikata /Determine the size of the tumor and the area of microcalcifications • Odrediti stupanj diferenciranosti tumora, stupanj diferenciranosti jezgara DCIS-a i nazočnost nekroze/Determine tumor differentiation, nuclear differentiation of DCIS and the presence of necrosis • Odrediti udaljenost tumora od rubova /Determine the distance of tumor from margins • Odrediti status estrogenskih i progesteronskih receptora (smatra se da su dovoljni samo estrogenski receptori)/Assess estrogen and progesteron receptor status (estrogen receptors are considered to be sufficient)

upućuju na to da se može smatrati i neobveznim prethodnikom invazivnog karcinoma. Patohistološka dijagnoza LCIS-a u bilo kojem materijalu (biopsija iglom ili kirurški odstranjena nepalpabilna lezija) ne zahtijeva primpno liječenje bolesnice, već samo njezino praćenje. Dijagnostička ekscizija LCIS-a indicirana je u slučajevima kada postoji (a) preklapanje s DCIS-om, (b) prisutnost dodatne visokorizične lezije, (c) neslaganje radiološkog i patohistološkog nalaza i (d) nalaz pleomorfog LCIS-a (LIN3).^{11,12,13}

Radiološka dijagnostika. Temeljna metoda u otkrivanju, procjeni veličine i opsega neinvazivnog raka dojke, vođenju punkcija i biopsija te praćenju jest *mamografija* (MG). Sumnja na neinvazivni rak dojke obično se postavlja otkrivanjem suspektnih mikrokalifikata na standardnim kraniookaudalnim (cc-) i kosim mediolateralnim (mlo-) snimkama, dok dodatne *mamografske snimke s povećanjem* ili tzv. *spot-kompresijom* povećavaju točnost metode. Procjena veličine DCIS-a na MG-u nije pouzdana i tumor može biti veći od područja s mikrokalifikatima.^{14,15} MG je prva metoda u praćenju bolesnice nakon poštenog zahvata, ali je kod nesigurnih nalaza MG-a indiciran i MR. Ako nije dostupan MR, korisne su kontrolne ciljane MG snimke svaka 3–6 mj. Područja s mikrokalifikatima mogu se citološki punktirati ili biopirati širokom iglom pod MG ili UZ vođenjem. Cilindre dobivene *core*-biopsijom treba radiografirati za potvrdu mikrokalifikata.

U otkrivanju neinvazivnog raka dojke *ultrazvuk (UZ)* ima ograničenu senzitivnost. Mikrokalifikati se mogu vidjeti unutar intraduktalne mase, ali analiza morfologije mikrokalifikata nije moguća. Procjena veličine DCIS-a UZ-om nepouzdana je jednako kao i otkrivanje invazivnosti.¹⁴ Kod žena s gustim dojčkama komplementarni UZ povisuje senzitivnost MG-a u otkrivanju tumora. Ako se mamografski otkriveni mikrokalifikati jasno vide na UZ-u, ova je metoda vrlo vrijedna u vođenju punkcije/biopsije ili markacije žicom ili metilenskim modrilom područja s mikrokalifikatima.

Magnetska rezonancija dojki (MR) ima bolju senzitivnost za otkrivanje DCIS-a nego MG, pa je korisna u probiru žena s povišenim rizikom raka dojke i kod ograničene točnosti MG-a i sumnjivoga fizikalnog nalaza. Može otkriti neinvazivne tumore bez mikrokalifikata.¹⁴⁻¹⁶ Senzitivnost MR-a visoka je za neinvazivne tumore dojke visokoga gradusa (98%), a niža je za tumore nižega gradusa.

MRI dojke treba raditi na uređaju 1,5 do 3 T uz uporabu sekvencija visoke rezolucije i intravenskoga kontrastnog sredstva. Pregled treba obaviti između 5. i 12. dana menstruacijskog ciklusa. Treba analizirati distribuciju imbibičije kontrastnim sredstvom i kinetiku imbibičije. Suspektne obrasci distribucije su: fokalna, segmentalna, vrpčasta/granažuća te izrazita asimetrija imbibičije lijeve i desne dojke. Kinetika imbibičije kod DCIS-a je samo u nekim slučajevima tipična za malignost.^{14,15,16}

Preoperacijski MR dojki važan je u procjeni veličine, multicentričnosti, multifokalnosti ili bilateralnosti tumora, čime pridonosi optimizaciji izbora kirurškog liječenja. MR bi mogao imati ulogu i u otkrivanju okultne invazivne komponente DCIS-a, ali ne može isključiti mikroinvaziju.¹⁶⁻²⁰ Nakon operacije i zračenja dojke MR otkriva rezidualno tkivo tumora ili recidiv bolje nego ostale metode pregleda.^{18,20} MR je koristan u otkrivanju neinvazivnih oblika raka dojke u pacijentica s implantatima. Unatoč dobroj senzitivnosti i prihvatljivoj specifičnosti nalaz MRI dojki obvezno treba korelirati s MG-om.

Osim otvorene kirurške biopsije uzimanje uzorka iz suspektnog područja dojke može se provesti i *perkutanom punkcijom i biopsijom* uz vođenje nekom od metoda oslikavanja: FNA, *core*-biopsijom ili mamotomskom biopsijom asistiranom vakuumom (VAMB). Adekvatnost uzorka i točnost perkutanih punkcija neinvazivnih tumora općenito je niža nego kod invazivnih, zbog manje pouzdane lokalizacije vrha igle u područje suspektne lezije. *Tankoiglena aspiracijska punkcija (FNA)* iglom od 22/23 G brza je, jednostavna, dobro podnošljiva i relativno jeftina, ali samo orijentacijska dijagnostička metoda. Može se izvoditi uz stereotaksijsko MG vođenje, ali postupak nije jednostavan ni široko dostupan i kad god je moguće, treba je izvoditi pod nadzorom UZ-a. Citološkom analizom punktata moguće je otkriti malignost, ali nije moguće odrediti tip karcinoma ni isključiti invazivnost, pa je nužna *core*-biopsija, VAMB ili ekscizijska biopsija nakon preoperativne markacije lezije. Nedostatak FNA je nemogućnost radiografitiranja uzorka za dokaz mikrokalifikata.^{3,4} *Perkutanom core-biopsija* je minimalno invazivna dijagnostička punkcija iglom od 14/16 G, kojom se iz sumnjive lezije za histološku analizu uzima 6–10 cilindara tkiva promjera do 2 mm, duljine 17 ili 22 mm uz nadzor MG-a, UZ-a ili MR-a. Specifičnost metode je visoka, a senzitivnost raste s brojem i veličinom uzetih cilindara, brojem dokazanih kalifikata u njima, s preciznosti lokalizacije igle i tipa tumora. Pouzdanost otkrivanja invazivnosti unutar DCIS-a je ograničena. Osim tipa tumora

moguće je i određivanje imunohistokemijskih parametara (HR, HER2, Ki67) važnih za adjuvantnu kemoterapiju. *Mamotomska biopsija asistirana vakuumom (VAMB)* omogućuje uzimanje većeg volumena tkiva, što uz bolju preoperacijsku dijagnozu malignih promjena (točnije stupnjevanje, invazivnu komponentu DCIS-a otkriva dvostruko češće nego *core*-biopsija), smanjuje potrebu dijagnostičke otvorene biopsije benignih promjena. Točnost svih opisanih metoda ovisi o iskustvu i vještini radiologa koji uzima materijal i morfologa koji interpretira nalaz.

Biopsija sentinelnog limfnog čvora (SLNB) nije nužna kod bolesnica s DCIS-om liječenih samo ekscizijom tumora. Potrebna je u bolesnica kod kojih se naknadno analizom resektata nađe invazivni tumor ili u onih s rekurentnom invazivnom bolesti nakon ekscizije DCIS-a. Potreba za SLNB-om može se razmotriti i u tumora s visokim rizikom od invazije (palpabilnost, komedni tip, nekroza) te prije mastektomije.²⁰

Postupak dijagnostičke obrade neinvazivnog raka dojke prije početka liječenja sažeto je prikazan u tablici 5.

Dijagnostika u slučaju postojanja suspektne iscjeta iz dojke. Iscjedak iz dojke javlja se u mnogim fiziološkim stanjima, može biti nuspojava nekih lijekova ili nastaje kod endokrinih poremećaja, a takav iscjedak obično je obostran i iz više vodova, mliječni ili obojen. Iscjedak koji je sumnjiv na patološku promjenu unutar samog režnja žlijezde obično je bezbojan do žućkast, sukrvav ili jasno krvav i zahtijeva daljnju obradu. Ako je iscjedak dulje vrijeme spontano prisutan samo iz jednog voda i suspektan je po izgledu, treba učiniti kiruršku ekscizijsku biopsiju sumnjivog režnja, jer uzrok može biti intraduktalni rak (komedni-DCIS) ili intraduktalni papilom(i). Pritom treba uzeti u obzir dob pacijentice, partialni status i čimbenike rizika od raka dojke. Prije biopsije može se učiniti *citološka pretraga iscjeta* uzetog u

Tablica 5. Postupak dijagnostičke obrade neinvazivnog raka dojke prije početka liječenja

Table 5. The procedure of pre-treatment diagnostic work-up of non-invasive breast tumor

Dijagnostička obrada prije početka liječenja /Pre-treatment diagnostic work-up
<ul style="list-style-type: none"> • Sumnja na neinvazivni rak dojke (probirni MG, cc+mlo projekcija) /Suspicion of non-invasive breast tumor (screening MG, cc+mlo views) • Dopunske MG snimke (klinički MG) /Additional MG projections (clinical MG) • Anamneza i klinički pregled, uključujući pregled dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova/Patient history and clinical exam, including examination of the breasts and regional lymphatics • UZ dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova /Breast and regional lymphatics sonography • FNA za detekciju malignosti (ako nije moguće izvesti biopsiju), vođena MG stereotaksijom ili UZ-om visoke rezolucije /FNA to detect malignancy (if biopsy unavailable), MG or US-guided • MR dojke za procjenu veličine lezije, multicentričnosti, multifokalnosti, bilateralnosti/Breast MRI for the evaluation of tumor size, multicentricity, multifocality, bilaterality • <i>Core</i>-biopsija ili vakuum-mamotomska biopsija vođena MG-om ili UZ-om visoke rezolucije /MG or US-guided core- or vacuum-mammotome biopsy • Ekscizijska biopsija (kod nepalpabilnih lezija potrebno obilježavanje markiranjem žicom, metilenskim modrilom ili kopčama) /Open surgical biopsy (nonpalpable lesions should be marked by hooked wire, dye or clips) • Radiografija biopičnog uzorka tkiva (dokaz mikrokalifikata) /Biopsy specimen radiography for the confirmation of microcalcifications • Biopsija sentinelnoga limfnog čvora (SLNB) samo ako se analizom resektata nađe invazivni tumor ili se nakon ekscizije DCIS-a pojavi invazivni tumor; SLNB eventualno prije mastektomije /Sentinel lymph node biopsy (SLNB) only if invasive tumor is detected in excised tissue or invasive tumor appears after DCIS excision; SLNB optionally before mastectomy

tri uzastopna dana, a nalaz ove pretrage može nas uputiti na dijagnozu (papilarnu formaciju, maligne stanice koje potječu od DCIS-a ili invazivnog raka koji je invadirao vod, elementi upale). Negativan citološki nalaz ne isključuje potrebu daljnje dijagnostike bolesnice sa suspektim iscjetkom, jer je senzitivnost ove metode niska. U nalazima se često opisuju atipije stanica, nakon čega se često nepotrebno indicira *galaktografija*, čiji lažno pozitivan nalaz može dovesti i do nepotrebnih liječenja (*overdiagnosis, overtreatment*), a lažno negativni, pak do odgađanja potrebnog liječenja. Katkad se citološki pregledava nesuspekti iscjedak iz više orificija i potom traži galaktografija koja se u tom slučaju ne može izvesti. Stoga NCNN smjernice za dijagnostiku i liječenje raka dojke ne smatraju citološku pretragu iscjetka nužnom prije galaktografije ili biopsije.

Ako je iscjedak klinički jasno suspektan, ekscizija s cernirajućeg režnja/duktusa treba se izvesti bez obzira na citološki nalaz iscjetka, a galaktografija se može učiniti samo s ciljem preciznije lokalizacije promjene (centralno ili periferno), tj. optimalizacije kirurške resekcije. Može se i obilježiti bolesni duktalni sustav metilenskim modrilom, što kirurgu olakšava resekciju. Dosad nepoznata (vjerojatno niska) negativna prediktivna vrijednost galaktografije ne dopušta isključenje moguće maligne promjene kod žene sa suspektim iscjetkom te se stoga ni galaktografija ne smatra nužnom metodom u obradi ovakve bolesnice. Osim konvencionalne – rendgenske galaktografije, istražuju se i mogućnosti direktne i indirektna MR galaktografije, ali ove metode nisu dovoljno provjerene da bi se mogle preporučiti kao standardne u obradi žena s iscjetkom iz dojke.

Smjernice za kirurško liječenje i radioterapiju

Liječenje neinvazivnih tumora dojke razlikuje se od liječenja invazivnog raka, a osnovni je zadatak očuvanje integriteta dojke uz minimalni rizik od recidiva ili pojave invazivnog tumora. Izbor metode *kirurškog liječenja* ovisi o veličini tumora u odnosu prema veličini dojke te lokalizaciji, histološkom gradusu, dobi i obiteljskoj anamnezi. Kod izbora liječenja važan je i podatak o čistome kirurškom rubu te postojanju hormonskih receptora. Sve indikacije za kirurško liječenje i dodatne oblike liječenja treba raspraviti multidisciplinarni konzilij, uz uzimanje u obzir mišljenja bolesnice u izboru lokalnog liječenja i prihvaćenom riziku od lokalnog recidiva, uzimajući u obzir da izbor lokalnog liječenja ne utječe na preživljenje bolesnice.

Kod bolesnica s LCIS-om preporučuje se samo opservacija, jer je rizik od razvoja invazivne bolesti nizak i iznosi manje od 15% u 15 godina. Ako postoji dokazani genski rizik ili značajna obiteljska anamneza, preporučuje se bilateralna mastektomija s rekonstrukcijom dojki i hormonsko liječenje.

U liječenju DCIS-a preporučuje se ovo:^{21–27}

(a) kod lokaliziranog DCIS-a nižeg gradusa, s urednim resekcijskim rubovima – poštadni kirurški zahvat uz dodatnu radioterapiju ili mastektomija, u oba slučaja bez operacije pazuha

(b) kod DCIS-a nižega gradusa, veće proširenosti (multicentričnost – lezija prisutna u dva ili više kvadranta dojke) – mastektomija bez operacije pazuha

(c) kod DCIS-a srednjeg ili većega gradusa – mastektomija sa sentinelnom limfadenektomijom. Svim mastektomiranim pacijenticama treba preporučiti rekonstrukciju dojke.

(d) u ograničenoj skupini DCIS-a nižega gradusa i veličine <10 mm, unicentričnog tumora sa zdravim rubom od

10 mm ili većim – može se učiniti samo široka lokalna ekscizija (lumpektomija) bez dodatne radioterapije, uz daljnju strogu kontrolu.

Uz ostale čimbenike rizika od recidiva tumora (dob, veličina i lokalizacija lezije, gradus, odnos veličine tumora i veličine dojke) u kirurškom smislu posebno je važna širina zdravoga resekcijskog ruba. Iako za DCIS još nije čvrsto definiran, postoji suglasje da je adekvatan zdravi rub ≥ 10 mm, a rub ≤ 1 mm neadekvatan. Metaanalize upućuju na povećanu stopu lokalnih recidiva nakon lokalne ekscizije s dodatnom radioterapijom ako je zdravi rub <2 mm. Dakle, tijekom kirurškog zahvata posebno je važno analizirati rubove uzorka (radiografiju uzorka i ostale tehnike provjere rubova).

Limfadenektomija pazuha kod DCIS-a ne preporučuje se, osobito u lezija nižega gradusa. Međutim kod malog broja bolesnica s inicijalnim nalazom DCIS-a nakon provedenoga kompletnog kirurškog postupka ipak se može dokazati (mikro)invazivna lezija pa je tada obvezna provjera pazušnih limfnih čvorova. Stoga se i kod DCIS-lezija nižega gradusa, kod kojih se planira mastektomija ili lokalna ekscizija lezije u anatomske lokacije koja može kompromitirati vrijednost kasnije sentinelne limfadenektomije (gornji lateralni kvadrant dojke ili pazušni rep žlijezde), sentinelna limfadenektomija može odmah učiniti. Iz istog se razloga sentinelna limfadenektomija preporučuje i kod bolesnica s DCIS-lezijom srednjeg ili višega gradusa kod kojih se i inače preporučuje mastektomija.²⁸

Ako se nakon lokalne ekscizije DCIS-a pojavi lokalni recidiv istih histoloških karakteristika, moguće je ponoviti široku lokalnu eksciziju. Ako se nakon učinjenoga poštenog kirurškog zahvata s dodatnom radioterapijom pojavi lokalni recidiv, potrebna je mastektomija. Kod lokalnih recidiva nakon mastektomije potrebno je izvršiti široku lokalnu eksciziju i razmotriti dodatnu radioterapiju. Oko polovice lokalnih recidiva nakon inicijalnog liječenja DCIS-a ima niski gradus i nisu invazivni. Druga polovica već znači invazivnu bolest pa ih treba tretirati kao novootkriveni invazivni rak dojke, što uključuje obveznu operaciju pazuha i dodatno sistemsko liječenje.

Cilj *radioterapije* nakon poštenoga kirurškog zahvata kod DCIS-lezija jest smanjenje rizika od lokalnog recidiva, odnosno pojave invazivne lezije. Nakon mastektomije zbog DCIS-a lokalni se recidiv javlja samo u 1–11% bolesnica, a nakon lokalne ekscizije lezije u 5–61% bolesnica. Četiri randomizirane studije s velikim brojem bolesnica (NABP, EORTC, UK/ANZ i švedska studija) pokazale su da se u bolesnica koje su liječene samo ekscizijom lokalni recidiv pojavio u 16–32% slučajeva, a u bolesnica s ekscizijom i radioterapijom u 7–15% slučajeva.^{29–31} U 50% bolesnica recidiv je bio invazivni karcinom. Zaključci navedenih studija su (a) adjuvantna radioterapija nakon lokalne ekscizije (lumpektomije) dovodi do smanjenja rizika od recidiva za 60%, bez učinka na preživljenje ili pojavu udaljenih metastaza, (b) sve bolesnice, neovisno o statusu margina, gradusu tumora ili dobi, imaju korist od radioterapije, a korist je najveća kod DCIS-a visokoga gradusa s nekrozom i pozitivnim rubom. Da bi se spriječio jedan ipsilateralni lokalni recidiv, potrebno je zračiti otprilike devet bolesnica, pri čemu smrtnost zbog nuspojava radioterapije nije statistički značajna.^{29,30,31}

Nakon poštenog kirurškog zahvata u bolesnica s DCIS-om nužna je radioterapija. Jedino u bolesnica starijih od 70 godina s unicentričnim tumorom niskoga gradusa (G1) promjera <10 mm, s rubom preparata ≥ 10 mm i pozi-

tivnim SR-om ona se može izostaviti. Izuzetak mogu biti i bolesnice u kliničkoj studiji. U bolesnica sa srednje ili loše diferenciranim tumorom (G2 i G3) uz nekrozu i rub >1 mm preporučuje se pošten kirurški zahvat sa zračenjem s tamoksifenom ili bez njega.

Zračenje dojke treba započeti najkasnije 8–12 tjedana nakon kirurškog zahvata. U liječenju DCIS-a provodi se zračenje cijele dojke, i to ukupnom dozom od 45 Gy; 1,8–2,0 Gy po frakciji ili 42,5 Gy; 2,66 Gy po frakciji. Prema preporukama NCCN-a predlaže se u liječenju DCIS-a (a) pošten kirurški zahvat bez limfadenektomije sa zračenjem cijele dojke, (b) mastektomija sa SLNB-om ili bez njega i s rekonstrukcijom dojke ili bez nje, (c) pošten kirurški zahvat bez limfadenektomije bez radioterapije.³²

U liječenju malih neinvazivnih tumora dojke u starijih postmenopausalnih bolesnica s težim komorbiditetima kod kojih postoji kontraindikacija za kirurško liječenje istražuje se uloga minimalno invazivnih perkutanih lokalnih metoda ablacije tkiva, poput krioblacije, laserske ablacije i radiofrekvencijske ablacije (RFA).³³ Prednost je ovih metoda u minimalnom oštećenju tkiva oko tumora, ožiljkavanju i deformiranju dojke, s prihvatljivim kozmetičkim ishodom.

Neinvazivni rak dojke i trudnoća. Preporučuje se da bolesnica kojoj je dijagnosticiran neinvazivni tumor uzima nehormonsku kontracepciju do završetka liječenja. Ako je u trenutku otkrivanja tumora bolesnica već trudna, kirurško liječenje može se izvesti u bilo kojoj fazi trudnoće, iako su rizici vjerojatno nešto manji u drugom i trećem trimestru. Radioterapija se u trudnoći ne preporučuje, ali se može obaviti odmah nakon porođaja. Smatra se da u trudnoći koja nastupi nakon završetka liječenja rizici nisu povišeni u odnosu prema prirodnim bazičnim rizicima trudnoće i riziku od teratogenosti.

Praćenje bolesnice nakon liječenja neinvazivnog raka dojke ima za cilj pravodobno otkrivanje ranih komplikacija liječenja, recidiva na mjestu liječenog tumora, invazivnog raka drugdje u dojka i evaluaciju rekonstruirane dojke. Praćenje uključuje fizikalni i klinički pregled te radiološke metode. MG operirane dojke treba učiniti 6–12 mjeseci nakon poštenog kirurškog zahvata, a potom svakih 12 mjeseci MG obiju dojki. Nakon mastektomije MG druge dojke valja učiniti svakih 12 mjeseci. MG praćenje ne treba vršiti u probirnom MG-u, već u ustanovi u kojoj se izvodi klinički MG s mogućnošću dopunskih snimki i komplementarnog UZ pregleda u slučaju potrebe. UZ može otkriti rane postoperacijske komplikacije, a u daljnjem praćenju treba svakih 6–12 mj., ovisno o dobi, učiniti UZ pregled površinskih limfnih regija (pazuha, supraklavikularnih i infraklavikularnih regija, vrata) te rekonstruirane dojke. Kod bilo kakvih promjena u postoperacijskom području, u dojci ili pazuhu pacijentica se treba odmah javiti liječniku, ne čekajući planirani termin redovitog pregleda. Budući da se može ponavljati bez rizika od zračenja, UZ se može obaviti kad god bolesnica osjeća tegobe i može pomoći u emocionalnoj potpori. U slučaju kliničke ili mamografske sumnje na recidiv tumora treba učiniti MR dojke, s ciljem razlikovanja od ožiljka od tumorskoga tkiva. U slučaju sumnje na recidiv učiniti FNAC ili biopsiju. SLNB treba učiniti ako se nakon ekscizije DCIS-a pojavi invazivni tumor. Rutinska primjena ostalih pretraga (scintigrafija kostiju, UZ/CT abdomena, rendgen/CT pluća, krvne pretrage i testovi na tumorske markere) nije potrebna, ali se mogu indicirati kod pojave simptoma ili patoloških laboratorijskih nalaza po odluci multidisciplinarnog tima. Postupak praćenja bolesnice nakon liječenja neinvazivnog raka dojke sažeto je prikazan u tablici 6.

Tablica 6. Postupak praćenja bolesnice nakon liječenja neinvazivnog raka dojke

Table 6. The procedure of post-treatment follow-up of patient with non-invasive breast tumor

Praćenje nakon liječenja neinvazivnog raka dojke /Post-treatment follow-up of noninvasive breast tumor
• Anamneza i klinički pregled, pregled dojke(i) i lokoregionalnih limfnih čvorova/Patient history and clinical exam, examination of the breast(s) and regional lymphatics
• Klinički MG dojke 6 mj. nakon završetka liječenja, potom redoviti MG dojke(i) svakih 12. mj/Diagnostic MG 6 months after completed treatment, regular MG of the breast(s) every 12 months thereafter
• UZ dojke(i) i limfnih drenažnih regija, svakih 6. mj /Sonography of the breast(s) and regional lymphatics every 6 months
• Postterapijski MR dojke za otkrivanje rezidua ili recidiva tumora /Posttreatment breast MRI for the detection of tumor residuum or recurrence
• U slučaju sumnje na recidiv FNAC ili biopsija /FNAC or biopsy if recurrence is suspected
• Biopsija stražarskoga (sentinelnog) limfnog čvora (SLNB) ako se nakon ekscizije DCIS-a pojavi invazivni tumor/Sentinel lymph node biopsy if invasive tumor was detected after DCIS excision
• Ostale slikovne metode samo ciljano u slučaju kliničke indikacije multidisciplinarnog tima/Other imaging modalities only if indicated by multidisciplinary team

Napomena. S obzirom na to da u Hrvatskoj postoji ograničen broj centara u kojima se koordinirano, na jednome mjestu i s ujednačenom kvalitetom mogu izvesti svi preporučeni postupci, navedenih se smjernica treba nastojati pridržavati koliko je to moguće, ako to ne dovodi do odgađanja pravodobnog liječenja ili neopravdane štete za pacijenta. Preporuke koje ovdje iznosimo redovito će se obnavljati u skladu s novim spoznajama i novim tehničkim mogućnostima koje se s vremenom budu pojavljivale, a dopune i izmjene smjernica obvezno će odobravati stručnjaci koji sudjeluju u radu Hrvatskoga senološkog društva i drugih srodnih stručnih tijela.

LITERATURA

- Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430–1.
- Incidencija raka u Hrvatskoj 2009.* Zagreb; Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten 34, 2011, str. 33.
- Znidarčić Ž, Jeren T, Kaić G i sur. Cytology in primary health care of children and adults. *Coll Antropol* 2010;34:737–48.
- Kocjan G, Bourgain C, Fassina A i sur. The role of breast FNAC in diagnosis and clinical management: a survey of current practice. *Cytopathol* 2008;19:271–8.
- Kocjan G. Aspiracijska citologija u liječenju bolesti dojke: europske perspektive danas. *Acta Med Croat* 2011;65:391–402.
- Ayata G, Wang HH. Fine needle aspiration cytology of lobular carcinoma in situ on ThinPrep®. *Diagn Cytopathol* 2005;32:276–80.
- Jacobs TW, Pliss N, Kouria G, Schnitt SJ. Carcinomas in situ of the breast with indeterminate features: role of E-cadherin staining in categorization. *Am J Surg Pathol* 2001;25:229–36.
- Miller MJ, Cazzaniga M, Casadio C. Cytologic findings of breast ductal lavage and concurrent fine needle aspiration in pleomorphic lobular carcinoma in situ: a case report. *Acta Cytol* 2008;52:207–10.
- Boecker W. Pathological diagnosis in surgical specimens. U: *Preneoplasia of the Breast. A New Conceptual Approach to Proliferative Breast Disease.* Saunders Elsevier; Germany; 2006, str. 108–124.
- Talamonti MS. Management of ductal carcinoma in situ. *Semin Surg Oncol* 1996;12:300–13.
- Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. *Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med* 1998;122:1053–5.
- King TA, Sakr RA, Muhsen S i sur. Is there a low-grade precursor pathway in breast cancer? *Ann Surg Oncol* 2011;Sep 21 (Epub ahead of print).
- Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, Calhoun KE, Allison KH. Lobular in situ neoplasia on breast core-needle biopsy: Imaging indication and pathology extent can identify which patients require excisional biopsy. *Ann Surg Oncol* 2011;Aug 23 (Epub ahead of print).

14. Warner E, Plewes DB, Shumak RS i sur. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3524–31.
15. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Brogi E, Liberman L. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J* 2005;11:382–90.
16. Schouten van der Velden AP, Boetes C, Bult P, Wobbes T. The value of magnetic resonance imaging in diagnosis and size assessment of in situ and small invasive breast carcinoma. *Am J Surg* 2006;192:172–78.
17. Santamaria G, Velasco M, Farrus B, Zanon G, Fernandez PL. Preoperative MRI of pure intraductal breast carcinoma – a valuable adjunct to mammography in assessing cancer extent. *Breast* 2008;17:186–94.
18. Hwang ES, Kinkel K, Esserman LJ, Lu Y, Weidner N, Hylton NM. Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma-in-situ: value in the diagnosis of residual disease, occult invasion, and multicentricity. *Ann Surg Oncol* 2003;10:381–8.
19. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK i sur. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1295–303.
20. NIH State-of-the art science conference: Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS) September 22–24, 2009. Dostupno na: <http://consensus.nih.gov/2009/dcis.htm>
21. American College of Surgeons, American College of Radiology, College of American Pathologists, Society of Surgical Oncology. Standards for diagnosis and management of DCIS of the breast. *Cancer J Clin* (Epub 2008 Dec 31)
22. Baxter NN, Virnig BA, Durham SB, Tuttle TM. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:443–8.
23. Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P i sur. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ, September 22–24, 2009. *J Natl Cancer Inst* 2010;102: 161–9.
24. Virnig BA, Tuttle TM, Shamlyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systemic review of incidence, treatment and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102: 170–8.
25. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Castiglione M. Primary breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:9–14.
26. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR. Locoregional treatment of primary breast cancer. *Cancer* 2010;116: 1184–91.
27. Gnant M, Harbeck N, Thomssen Ch. St.Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care* 2011;6: 136–41.
28. Lyman HG, Giuliano AE, Somerfield MR i sur. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007;20: 7703–20.
29. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group. Bijker N i sur. 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.
30. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE i sur. 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: 21–9.
31. Petrelli F, Barni S. Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: a meta-analysis of 2 randomized trials. *Radiother Oncol* 2011;100: 195–9.
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Breast Cancer. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breat.pdf
33. Kinoshita T, Iwamoto E, Tsuda H, Seki K. Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. *Breast Cancer* 2010;18: 10–17.



POD POKROVITELJSTVOM:



1. MEĐUNARODNI KONGRES I 2. HRVATSKI SIMPOZIJ O PREVENCIJI I LIJEČENJU POČETNOG RAKA MATERNIČNOG VRATA

1st INTERNATIONAL CONGRESS AND 2nd CROATIAN SYMPOSIUM
ON THE PREVENTION AND TREATMENT OF EARLY CERVICAL CANCER

Zagreb 24.-26.01.2013.
Hotel International

TEME:

- Suvremeni stavovi o načinima prevencije raka materničnog vrata
- Probir ("screening") raka materničnog vrata u zemljama regije
- Važnost zdravstvenog odgoja u školama
- Onkogene osobitosti HPV infekcije ženskog spolnog sustava
- Važnost cijepljenja u prevenciji HPV-a
- Mogućnosti citodijagnostike premalignih lezija materničnog vrata
- Dijagnostičko- terapijski algoritam suspektnih lezija materničnog vrata
- Kirurške metode liječenja početnog raka materničnog vrata

www.contres.hr/cervicalcancer

ORGANIZATORI:



POKROVITELJI:



MEDIJSKI POKROVITELJ:



PCO (Professional Congress Organizer):

conTres projekti d.o.o., Vladimira Ruždjaka 6, 10000 Zagreb, tel: 01 4821 193, fax: 01 3700 495, e-mail: josipa@contres.hr, www.contres.hr