

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Krūties carcinoma *in situ* tipai, diagnostika, gydymas ir prognozė**  
**Breast Carcinoma in Situ Types, Diagnostics, Treatment and Prognosis**

**Dominyka Naudužaitė, VI kursas, 10 grupė**

Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovas

doc. dr. Rasa Vansevičiūtė – Petkevičienė

Klinikos vadovas

prof. dr. Diana Ramašauskaitė

Vilnius, 2024 m.

Studento elektroninio pašto adresas: dominyka.nauduzaitė@mf.stud.vu.lt

## TURINYS

TURINYS.....	2
SANTRAUKA .....	4
SUMMARY .....	5
LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA.....	5
INTERESŲ KONFLIKAS .....	6
ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS .....	6
SANTRUMPOS.....	6
ĮVADAS .....	7
DARBO TIKSLAS.....	8
LITERATŪROS APŽVALGA .....	9
1. Neinvazinio vėžio tipai .....	9
1.1. Duktalinė karcinoma <i>in situ</i> .....	9
1.2. Lobuline karcinoma <i>in situ</i> (LCIS) .....	10
2. Invazinio vėžio ir karcinoma <i>in situ</i> epidemiologija .....	11
2.1. Invazinio krūties vėžio epidemiologija .....	11
2.1.1. Duktalinės karcinomos <i>in situ</i> epidemiologija.....	11
2.1.2. Lobulinės karcinomos <i>in situ</i> paplitimas .....	12
2.2. Rizikos veiksniai .....	12
2.2.1. Paveldimi rizikos veiksniai.....	13
2.2.2. Amžius.....	15
2.2.3. Reprodukciniai veiksniai .....	15
2.2.4. Gyvenimo būdo veiksniai .....	16
2.2.5. Lytis.....	18
3. Prevencija.....	18
4. Klinika.....	20
5. Krūties karcinomos <i>in situ</i> diagnostika.....	21
5.1. Apžiūros ir apčiuopos duomenys .....	21
5.2. Vaizdinimas .....	22
6. Krūties karcinoma <i>in situ</i> diagnozės patvirtinimas .....	28
6.1. Krūties biopsija.....	28
6.2. Duktalinės karcinomos <i>in situ</i> patloginės diagnozės kriterijai.....	28
6.3. Lobulinės karcinomos <i>in situ</i> patloginės diagnozės kriterijai .....	30
6.2. Duktalinės karcinomos <i>in situ</i> ir Lobulinės karcinomos <i>in situ</i> patologijos diagnozės skirtumai.....	31
7. Krūties vėžio stadijavimas ir prognostiniai rodikliai.....	33

<b>8.</b>	<b>Krūties karcinomos <i>in situ</i> gydymo būdai, stebėjimo kriterijai .....</b>	<b>34</b>
<b>9.</b>	<b>Diferencinė diagnostika. ....</b>	<b>39</b>
<b>10.</b>	<b>Prognozė.....</b>	<b>42</b>
<b>IŠVADOS.....</b>		<b>43</b>
<b>LITERATŪROS SĄRAŠAS .....</b>		<b>47</b>

## SANTRAUKA

Krūties karcinoma *in situ* yra neinvazinė krūties vėžio forma, kuriai būdingas nenormalus ląstelių augimas krūties audinio latakuose arba skiltelėse. Krūties karcinomą *in situ* sudaro du potipiai: duktalinė karcinoma *in situ* (DCIS) ir lobulinė karcinoma *in situ* (LCIS). Krūties karcinoma *in situ* dažniausiai nustatoma taikant krūties vėžio patikros ir diagnostikos metodus. Pagrindiniai vaizdinimo metodai yra mamografija, kurios metu gali būti aptinkami neaiškūs dariniai krūtyse arba mikrokalcinatai. Kiti dažniausiai taikomi krūties karcinomos *in situ* diagnostikos metodai yra ultragarsas ir magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Galutinė diagnozė patvirtinama atliekant storos adatos biopsiją arba chirurginę operaciją ir atliekant histologinę gauto audinio tyrimo analizę su imunohistocheminiu dažymu. Pagrindinis krūties karcinomos *in situ* gydymo tikslas yra pašalinti pakitusias krūties audinio ląsteles ir sumažinti ligos atsinaujinimo arba invazinio vėžio progresavimo riziką. Pagrindiniai gydymo metodai yra krūtį tausojanti operacija (lumpektomija) arba mastektomija. Po chirurginių operacijų paprastai taikoma spindulinė terapija. Atsižvelgiant į krūties karcinomos *in situ* potipį, išplitimo laipsnį ir rizikos veiksnius, kurie gali didinti ligos plitimo ir atsinaujinimo galimybę, gali būti skiriamas papildomas gydymas, pavyzdžiui adjuvantinė endokrininė terapija, kuri rekomenduojama pacientams, sergantiems estrogenų receptoriams teigiama (ER+) duktaline karcinoma *in situ*,

Krūties karcinomos *in situ* prognozė paprastai būna teigiama, nes ją anksti diagnozuojant ir gydant stebimi aukšti išgyvenamumo rodikliai ir maža recidyvo ar invazinės ligos progresavimo rizika. Visgi nedidelė dalis atvejų gali atsinaujinti arba progresuoti laikui bėgant, todėl svarbu nuolat stebėti ir valdyti riziką. Prognozei įtakos gali turėti individualūs rizikos veiksniai, tokie kaip naviko potipis, histologiniai požymiai, taikytas gydymas ir tai, kaip pacientas laikosi gydytojų nurodymų ir sveiko gyvenimo būdo.

Apibendrinant galima teigti, kad krūties karcinoma *in situ* yra neinvazinė krūties vėžio forma, kurią reikia kruopščiai diagnozuoti, gydyti ir stebėti, kad pacientų gydymo rezultatai būtų efektyvūs. Labai svarbu suprasti DCIS ir LCIS pagrindinius požymius, rizikos veiksnius, gydymo strategijas, tam, kad pacientams būtų suteiktas tinkamas gydymas ir užtikrinta kuo geresnė ligos prognozė.

**Raktažodžiai:** krūties karcinoma *in situ*, lobulinė karcinoma *in situ*, duktalinė karcinoma *in situ*, invazinis krūties vėžys.

## SUMMARY

Carcinoma in situ is a non-invasive form of breast cancer characterised by abnormal cell growth in the ducts or lobules of breast tissue. Breast carcinoma in situ consists of two subtypes: ductal carcinoma in situ (DCIS) and lobular carcinoma in situ (LCIS). Breast carcinoma in situ is most commonly detected by breast cancer screening and diagnostic methods. The main imaging techniques are mammography, which may detect indistinct masses in the breast or microcalcifications. Other commonly used methods for the diagnosis of breast carcinoma in situ are ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI). The final diagnosis is confirmed by a fine-needle biopsy or surgery and histological analysis of the resulting tissue with immunohistochemical staining. The main aim of the treatment of carcinoma in situ is to remove the abnormal breast tissue cells and reduce the risk of disease recurrence or progression to invasive cancer. The main treatment methods are breast-conserving surgery (lumpectomy) or mastectomy. Surgery is usually followed by radiotherapy. Depending on the subtype of breast carcinoma in situ, the degree of spread and the risk factors that may increase the possibility of disease spread and recurrence, additional treatments may be given, such as adjuvant endocrine therapy, which is recommended for patients with estrogen receptor positive (ER+) ductal carcinoma in situ,

The prognosis for breast carcinoma in situ is generally favourable, as early diagnosis and treatment of breast carcinoma in situ results in high survival rates and a low risk of recurrence or invasive disease progression. However, a small proportion of cases may recur or progress over time, so it is important to continuously monitor and manage the risk. Individual risk factors such as tumour subtype, histological features, treatment administered and patient compliance with medical advice and a healthy lifestyle can influence prognosis.

In summary, carcinoma in situ is a non-invasive form of breast cancer that requires careful diagnosis, treatment and monitoring to ensure effective outcomes for patients. Understanding the main features, risk factors and treatment strategies of DCIS and LCIS is essential to provide patients with appropriate treatment and the best possible prognosis.

**Keywords:** breast carcinoma in situ, lobular carcinoma in situ, ductal carcinoma in situ, invasive breast cancer.

## LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA

Literatūros paieška buvo vykdoma laikotarpiu nuo 2023 spalio 1 d. iki 2024 gegužės 5 dienos naudojant Pubmed, Web of Science, ScienceDirect duomenų bazes, taip pat naudojantis VU virtualiosios bibliotekos paieškos sistema. Literatūra atrinkta vadovaujantis *Center of Evidence*

*based medicine* paieškos strategija. Perskaičius straipsnių santraukas, buvo atrinkti tinkamiausi literatūros apžvalgai straipsniai. Pagrindiniai naudoti raktažodžiai: „ductal carcinoma *in situ*“, „breast carcinoma *in situ*“, „lobular carcinoma *in situ*“, „breast carcinoma“ ir kt.

**PADĖKA.** Padėka baigiamojo darbo vadovei doc. dr. Rasai Vansevičiūtei – Petkevičienei už skirtą laiką, pasiūlytas pastabas ir patarimus.

### **INTERESŲ KONFLIKAS**

Interesų konflikto nebuvo.

### **ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS**

Etikos komiteto leidimas atliekant aprašomojo tipo literatūros apžvalgą nėra reikalingas.

## **SANTRUMPOS**

DCIS – duktalinė karcinoma *in situ*

LCIS – lobulinė karcinoma *in situ*

PSO – Pasaulio Sveikatos Organizacija

IKV – invazinis krūties vėžys

SNP – vieno nukleotido polimorfizmas

ER – estrogenų receptoriai

PR - progesterono receptoriai

KMI – kūno masės indeksas

BCIS – krūties karcinoma *in situ*

PHT – pakaitinė hormonų terapija

DWI – difuzijos svartinis vaizdavimas

CLCIS – klasikinė lobulinė karcinoma *in situ*

PLCIS – pleomorfinė lobulinė karcinoma *in situ*

FLCIS – floridinė lobulinė karcinoma *in situ*

AET – adjuvantinė endokrininė terapija

IBC – invazinis krūties vėžys

ADH– atipinė latakų hiperplazija

UDH – duktalinė hiperplazija

ALH – atipinė lobulinė hiperplazija

TDLU – terminalinis duktalinis vienetas galinis latako skiltelinis vienetas

SERM - selektyvūs estrogenų receptorių modulatoriai

MAPK - mitogeno aktyvinta baltymų kinazė

## IVADAS

Krūties vėžys – heterogeniška onkologinė liga, kuri atsiranda ir progresuoja dėl pakitusių ląstelių signalinių kelių, reguliuojančių augimo, proliferacijos, diferenciacijos, atsako į stresą, DNR taisymo, metabolizmo ir apoptozės procesus ląstelėse (1). Krūties vėžys yra viena aktualiausių moterų sveikatos problemų pasaulyje. Tai dažniausia moterų piktybinė liga (2), kasmet pasaulyje diagnozuojama daugiau kaip du milijonai naujų krūties vėžio atvejų (3). Krūties vėžio riziką labiausiai didina veiksniai, susiję su moters reprodukcinio gyvenimu: ankstyvas menarchės amžius, vėlyvas nėštumas ar jo nebuvimas, trumpa laktacija, vėlyva menopauzė, paveldimi faktoriai (BRCA1 ir BRCA2 ir kitos genų mutacijos), egzogeninių estrogenų vartojimas, išoriniai veiksniai: radiacijos poveikis, alkoholio vartojimas, aukštesnis išsilavinimas, socialinis ir ekonominis statusas ir t.t. (6). Lietuvoje krūties vėžio diagnozė nustatoma apytikriai 1500 moterų per metus, o per metus miršta maždaug 500 moterų (4). Daugelis invazinio vėžio atvejų yra susiję su karcinomomis *in situ*, kurios anksčiau buvo laikomos privalomais invazinių pakitimų pirmtakais, nors vėlesniais tyrimais nustatyta, kad invazinio vėžio ir karcinomos molekuliniai panašumai priklauso nuo histologinių pakitimų laipsnio, o ne nuo progresavimo stadijos (5), todėl karcinoma *in situ*, ne visada progresuoja į invazinį vėžį, šį procesą lemia genetinių ir išorinių veiksnių sąveika, darančių įtaką molekuliniam lygmenyje vykstantiems procesams (6).

Sąvoka karcinoma *in situ* apibūdina epitelio ląstelių, labai panašių į invazinės karcinomos ląsteles, pakitimus, tačiau šie pakitimai išlieka krūties skiltelių (arba latakų) viduje, tam kad šios ląstelės taptų invazinėmis reikalingi sudėtingi molekuliniai pokyčiai (7).

Daugeliu atvejų invazinis vėžys prasideda tada, kai epitelio ląstelės piktybiškai pakinta ir išplinta, neinvazinis vėžys (karcinoma *in situ*) neprasiskverbia pro bazinę membraną, bazinė membrana yra invaziją apribojanti struktūra (7). Vėžys, esantis tik krūties latakėlyje arba tik skiltelėje, vadinamas *in situ*, tai reiškia "vietoje". Skiriami du krūties karcinomos *in situ* tipai: lobulinė karcinoma *in situ* ir duktalinė karcinoma *in situ*. Šių karcinomų klinikinės, biologinės ir terapinės savybės skiriasi, klinikinė eiga taip pat yra skirtinga. LCIS laikoma krūties invazinės lobulinės karcinomos (ILC) rizikos veiksniu visuose krūties audiniuose, o DCIS yra 0 vėžio stadija, kuri gydoma chirurginiu būdu bei manoma, kad ji yra invazinės duktalinės karcinomos (IDC) pirmtakas (8). Lobulinė karcinoma *in situ*, kuri dar vadinama lobuline neoplazija, laikoma invazinės lobulinės karcinomos (ILC) rizikos veiksniu, tačiau kol kas neaišku, ar ją galima laikyti invazinės karcinomos pirmtaku (9), tik 7-12 proc. moterų, kurioms diagnozuota LCIS išsivysto invazinė liga (7). DCIS tapimo invaziniu vėžiu mechanizmai nėra

iki galo aiškūs, moksliniais tyrimais nustatyta, kad nuo 25 iki 60 proc. DCIS atvejų progresuoja iki invazinės duktalinės karcinomos, todėl DCIS dažnai gydomas tokiais pačiais metodais kaip ir invazinis vėžys (10). Svarbu pažymėti, kad pacientus, turinčius tiek DCIS, tiek LCIS diagnozę reikia nuolat stebėti, ar nėra pokyčių arba progresavimo požymių. Nors neinvazinis krūties vėžys pats savaime nekelia pavojaus gyvybei, negydomas jis gali padidinti invazinio krūties vėžio išsivystymo riziką (11). Karcinoma *in situ* progresavimas į invazinį vėžį priklauso nuo paciento individualių veiksnių, pačios ligos ypatumų ir rizikos veiksnių.

## **DARBO TIKSLAS**

**Literatūros apžvalgos tikslas:** Atlikti mokslinės literatūros analizę, pateikti išsamią krūties karcinomos *in situ* ligos apžvalgą, aprašyti epidemiologiją, kliniką, diagnostiką, gydymo ir prevencijos galimybes, prognozę bei pateikti išvadas.



## LITERATŪROS APŽVALGA

### 1. Neinvazinio vėžio tipai

Vėžiniai krūtų susirgimai skirstomi į du tipus: invazinį vėžį, kai pakitusios vėžio ląstelės prasiskverbia pro krūties latakus ar skilteles bei įsiskverbia į aplinkinius krūties audinius, ir į neinvazinį vėžį, kai vėžio ląstelės dauginasi ir auga tik krūties latakuose ar skiltelėse (12) bei nepažeidžia šalia esančių audinių ar organų (13). Skiriamos dvi neinvazinio vėžio formos. Neinvazinis vėžys, atsirandantis krūties latakus išklojančiame epitelyje yra vadinamas duktaline karcinoma *in situ* (angl. *ductal carcinoma in situ, DCIS*), o atsirandantys netipiniai epitelinių ląstelių pokyčiai krūtų galinio latakų – skiltelės vieneto (TDLU terminal ductal lobular unit) epitelyje, vadinama lobuline karcinoma *in situ* (angl. *lobular carcinoma in situ, LCIS*) arba skiltine neoplazija (14). Pastaruoju metu pradėjus taikyti atrankinę mamografiją, vėžio prevencijoje ir diagnostikoje, neinvazinio vėžio atvejų diagnozuojama vis daugiau (8). Kadangi DCIS ir LCIS skiriasi savo kilme ir gydymu, jos aptiriamos atskirai.

#### 1.1. Duktalinė karcinoma *in situ*

Duktalinė karcinoma *in situ*, dar vadinama intraduktaline karcinoma ir 0 stadijos krūties vėžiu, yra navikinė pieno latakų epitelio ląstelių proliferacija, apsiribojanti latakų-skiltelių sistema, duktalinė karcinoma *in situ* laikoma invazinio vėžio (11) konkrečiai invazinės latakų (duktalinės) karcinomos pirmtaku (15). Šią ląstelių proliferaciją nuo aplinkinės fibrovaskulinės stromos skiria bazinė membrana ir mioepitelinių ląstelių sluoksnis (16). Pasaulinė sveikatos organizacija pateikia tokį duktalinės karcinomos *in situ* apibrėžimą: „tai epitelio ląstelių proliferacija, apribota krūties latakų-skiltelių sistema, šioms ląstelėms būdinga įvairaus laipsnio citologinė atipija, nuo nežymios iki stipriai išreikštos, galimas, bet nebūtinai privalomas polinkis progresuoti į invazinį krūties vėžį“ (17). DCIS gali būti tiesioginė daugumos krūties vėžio atvejų pirmtakas arba pažengusių navikų progresavimo stadija, kuri prasideda nuo hiperplazijos ir atipinės hiperplazijos (18). DCIS tapimo invazine mechanizmai nėra iki galo išaiškinti, o invazinis vėžys ne visada atsiranda dėl DCIS, todėl DCIS apibūdinama kaip neįpareigojantis pirmtakas (11). Skirtingų tyrimų duomenimis nustatyta, jog pacientams, kuriems diagnozuota duktalinė karcinoma *in situ*, invazinės ligos išsivystymo tikimybė yra nuo 14-53 proc. (11)/ nuo 25 iki 60 proc. (10).

Numatyti negydomos DCIS progresavimą yra sudėtinga, nes pagal dabartinius gydymo standartus daugumai pacientų, kuriems nustatytas bet kokio potipio, laipsnio ar dydžio DCIS

privaloma atlikti eksciziją, pagal indikacijas papildomai taikoma radioterapija arba/ir atliekama hormonų taikinių terapija (19).

## 1.2. Lobuline karcinoma *in situ* (LCIS)

LCIS yra neinvazinė vėžinė būklė, jai esant navikiškai pakinta ląstelės, išklojančios krūties skilteles, bet neišplinta už jų ribų. LCIS būdinga neinvazinė ląstelių proliferacija krūties duktaliniame – terminaliniame vienetu (19). LCIS laikoma invazinio krūties vėžio išsivystymo rizikos veiksniu, tiek pažeistoje tiek priešingoje krūtyje (20). 7 -12 proc. pacientų, turinčių LCIS, vėliau išsivysto invazinė liga (21). LCIS dažnai aptinkama atsitiktinai, atliekant krūties biopsiją dėl kitos priežasties ir paprastai nesukelia jokių simptomų. Pirmą kartą LCIS buvo aprašyta 1941 m. Foote'o ir Stewarto kaip reta pieno liaukų vėžio forma, atsirandanti skiltelėse ir galiniuose latakuose (16). Ligos procesas dažnai pastebimas krūties biopsijos mėginiuose, kuriuose yra mikrokalcinatų. Tačiau LCIS nėra susijusi su šiomis kalcifikuotomis vietomis ir paprastai atsiranda aplinkiniuose audiniuose, kurie kliniškai ir radiologiškai yra normalūs. Ši "kaimyninė kalcifikacija" yra unikali LCIS savybė, padedanti ją diagnozuoti (16). Iš pradžių LCIS buvo aprašyta kaip abipusės padidėjusios invazinės krūties karcinomos rizikos veiksnys, tačiau pastaruoju metu pripažįstama, kad ji yra neprivalomas invazinės lobulinės karcinomos pirmtakas (22).

1 lentelė. DCIS ir LCIS skirtumai (lentelė sudaryta apibendrinant skyriuje pateiktą mokslinę literatūrą).

<b>Duktalinė karcinoma <i>in situ</i></b>	<b>Lobulinė karcinoma <i>in situ</i></b>
Pieno latakų epitelio ląstelių proliferacija, apsiribojanti latakuose (11)	Pakitusių ląstelių proliferacija krūties pienu gaminančiose skiltelėse (19)
0 krūties vėžio stadija, Invazinės latakų karcinomos neįpareigojantis pirmtakas (15, 11)	Invazinio krūties vėžio išsivystymo rizikos veiksnys. Lobulinė karcinoma <i>in situ</i> dabar laikoma gerybine, todėl išbraukta iš krūties vėžio stadijų nustatymo sistemos (23)
Invazinio vėžio rizika 25-60 proc. (10)	Invazinio vėžio rizika 7 – 12 proc. (21)
Privalomai eksciziją, pagal reikalą papildomai taikoma radioterapija arba/ir atliekama hormonų taikinių terapija (19)	Aktyvus stebėjimas, išskyrus pleomorfinį LCIS tipą (24)

Kadangi invazinio vėžio rizika esant LCIS yra daug mažesnė nei esant DCIS (apie 7 proc. LCIS, palyginti su apie 30 proc. DCIS per 10 metų stebėjimą), gydymas nėra toks radikalus - daugumai moterų siūlomas tik aktyvus stebėjimas, o ne operacija ar spindulinė terapija, išskyrus esant pleomorfiniam LCIS tipui (24).

1 lentelėje pateikiama apibendrinta informacija apie duktalinę karcinomą *in situ* ir lobulinę karcinomą *in situ*.

## **2. Invazinio vėžio ir karcinoma *in situ* epidemiologija**

### **2.1. Invazinio krūties vėžio epidemiologija**

Krūties vėžys yra dažniausiai diagnozuojamas piktybinis navikas moterims Vakarų šalyse, lenkia plaučių vėžį, per gyvenimą juo susergera viena iš aštuonių moterų (25). Kasmet pasaulyje diagnozuojama daugiau kaip 2 mln. naujų krūties vėžio atvejų ir sergamumas kiekvienais metais vis didėja (26). Krūties vėžys yra dažniausiai diagnozuojamas moterų vėžys ir Lietuvoje. 2020 metais Lietuvoje diagnozuoti 1 769 nauji krūties vėžio atvejai (21,7 proc. visų vėžio atvejų). 2020 m. Europos Sąjungoje kasmet krūties vėžys diagnozuotas daugiau kaip 35 457 moterims (28,7 proc. visų vėžio atvejų) (27).

Krūties vėžio atvejų skaičiaus augimas aiškinamas tikslesnių krūties vėžio atrankinės patikros metodų platesniu naudojimu ir prieinamumu, krūties vėžio atvejų augimą gali sąlygoti ir gyvenimo būdo pokyčiai, susiję su moterų reprodukcinio elgesio pokyčiais, kurie ryškiausi išsivysčiusiose Vakarų šalyse, kuriose sergamumas krūties vėžiu yra didžiausias (28).

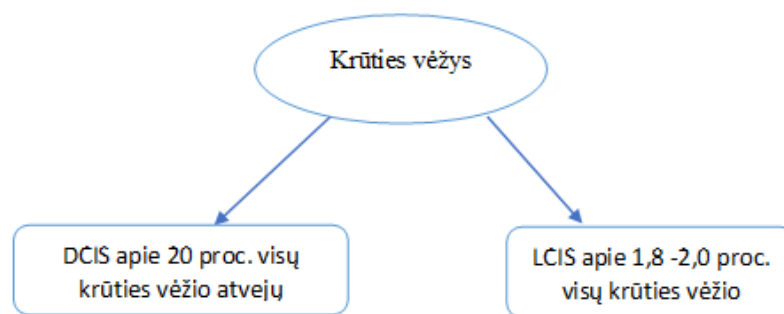
#### **2.1.1. Duktalinės karcinomos *in situ* epidemiologija**

Maždaug apie 20 proc. naujai diagnozuotų krūties vėžio atvejų yra DCIS (29). JAV kasmet diagnozuojama daugiau kaip 50 000 DCIS atvejų, tarp naujai diagnozuojamų krūties navikų ji sudaro 18 - 25 proc. (30). Moterims nuo 50 iki 64 metų amžiaus susirgti duktaline karcinoma *in situ* tikimybė yra 88 iš 100 000 (31). DCIS labai retai pasitaiko moterims iki 30 metų, tikimybė susirgti išlieka reta ir 35 – 39 metų amžiaus grupėje, net 40 – 49 metų amžiaus grupėje DCIS pasitaiko palyginus retai (<1 iš 1000 atrankinės patikros tyrimų – 1 proc., 70 – 84 amžiaus grupėje DCIS randamas <1,5 proc., vyresnėms, negu 80 metų DCIS sudaro 6 proc. visos imties) (7). Vidutiniškai viena iš trisdešimt trijų moterų gali išgirsti DCIS diagnozę (18). Iki 1985 m. DCIS sudarė 2 proc. visų krūties vėžio atvejų, tačiau atsiradus mamografijos patikros metodui, DCIS atvejų išsiaiškinama daug daugiau, kadangi atsirado galimybė aptikti mažesnius ir neapčiuopiamus pakitimus, kurie anksčiau buvo kliniškai nepastebimi, todėl DCIS diagnozuojama ankstyvoje stadijoje (32). Kai kurie autoriai mano, kad šis dažnesnis

DCIS aptikimas gali kelti perteklinio gydymo problemą (33). DCIS diagnozės perviršis svyruoja nuo 3,1 proc. iki 65,8 proc. (8).

### 2.1.2. Lobulinės karcinomos *in situ* paplitimas

Lobulinė karcinoma *in situ* pasitaiko rečiau negu kiti krūties vėžiniai susirgimai, ji randama maždaug 1,8 – 2,5 proc. visų atliktų krūties biopsijų (16). Tačiau jos paplitimas gali skirtis priklausomai nuo tokių veiksnių kaip tiriamoji populiacija, krūties vėžio atrankinės patikros programų prieinamumas, naudojimas bei dėl diagnozės nustatymo kriterijų (34). Klasikinė LCIS paprastai yra atsitiktinis radinys, aptinkamas atliekant krūties storos adatos biopsiją arba chirurginę eksciziją, kai nustatomas kitas pažeidimas, todėl sunku įvertinti tikrąjį LCIS paplitimą. Retesni LCIS potipiai dažniau nustatomi atrankinės mamografijos metu, nes jie paprastai būna susiję su mikrokalcinatais ir apčiuopiamais dariniais (19). Sergamumas LCIS nuolat didėja, nuo 1970-ųjų iki 2000-ųjų pradžios sergamumas padidėjo nuo maždaug 0,9/100 000 atvejų iki 2,75/100 000 atvejų. Sergamumo augimas greičiausiai susijęs su pradėta taikyti atrankine patikra ir dažnesne mamografiškai neapibrėžtų ar įtartinų pakitimų biopsija (16). Šias prielaidas patvirtina ir sergamumo pagal amžių analizė, daugiausiai LCIS atvejų nustatoma vyresnėms, nei 50 metų amžiaus moterims, o šiame amžiuje prasideda atrankinės patikros programos (19). 1 paveiksle pavaizduota LCIS ir DCIS paplitimas tarp visų vėžinių susirgimų proc.



1 pav. LCIS ir DCIS santykis su visais krūties vėžiniais susirgimais.

## 2.2. Rizikos veiksniai

Krūties vėžys yra kompleksinė liga, kuriai įtakos turi tiek išoriniai, tiek vidiniai veiksniai. Atlikta nemažai mokslinių tyrimų, analizuojančių rizikos veiksnius, lemiančius polinkį sirgti

DCIS. Tyrimų, kuriuose nagrinėjami LCIS rizikos veiksniai, nėra daug, todėl šiame skyriuje plačiau analizuojami DCIS rizikos veiksniai. Tyrimais nustatyta, kad DCIS ir LCIS rizikos veiksniai yra panašūs į invazinio vėžio rizikos veiksnius (35).

### **2.2.1. Paveldimi rizikos veiksniai**

Krūties karcinomos *in situ* išsivystymui turi įtakos paveldimi rizikos faktoriai. Jų supratimas yra labai svarbus krūties vėžio rizikos vertinimui ir krūties karcinoma *in situ* sergančiųjų gydymo nustatymui ir prognozei.

#### **2.2.1.1. Šeimos ir asmeninė istorija**

Pacientėms, kurių pirmos eilės giminaičiai sirgo krūties vėžiu, rizika susirgti krūties vėžiu (*in situ* arba invaziniu) padidėja maždaug nuo 1,8 karto iki 2 kartų (6), tyrimais nustatyta, kad 11 proc. moterų, kurioms buvo diagnozuotas krūties vėžys, šeimoje buvo nustatyti vėžiniai susirgimai tarp pirmos eilės giminaičių (36). Kiti mokslininkai ryšį tarp šeimos istorijos ir krūties karcinomos *in situ* susirgimų nustatė tik DCIS atveju (35). Moterims, kurių pirmos eilės giminaičiams buvo diagnozuotas krūties *in situ* vėžys, yra didesnė rizika pirminio vėžio pasikartojimui (37). Negalima nustatyti, ar šeimoje vėžys atsirado dėl atsitiktinumo, bendro gyvenimo būdo veiksnių, genų, perduodamų iš tėvų vaikams ar dėl šių veiksnių derinio (38).

#### **2.2.1.2. Genų mutacijos**

Nustatyta, kad genetiniai arba paveldimi veiksniai lemia nuo 5 iki 10 proc. visų krūties vėžio atvejų (39). Remiantis mokslinių tyrimų duomenimis išskiriami genai, kurių mutacijos yra susijusios su krūties vėžio rizika: ATM, BRCA1, BRCA2, TP53, CHEK2, PALB2 (FANCN), CDH1, RAD51C ir RAD51D (18, 39).

Beveik pusę genų mutacijų sukeltų vėžio atvejų sudaro BRCA1 ir BRCA2 genų mutacijų sukelti vėžiniai susirgimai (39). BRCA1 ir BRCA2 mutacijos 5 – 10 kartų padidina tikimybę susirgti krūties vėžiu (39) BRCA1/BRCA2 genai yra naviką slopinantys genai, kontroliuojantys navikinių ląstelių augimą, šių genų mutacijos lemia tai, kad organizmas nekontroliuoja vėžinių ląstelių augimo (10). Moksliniais tyrimais nustatyta, kad moterims, turinčioms paveldėtų BRCA1 arba BRCA2 genų mutacijų, tikimybė susirgti krūties vėžiu per visą gyvenimą yra iki 85 % ir jos suserga jaunesniame amžiuje nei kitos moterys. Moterys,

turinčios BRCA geno mutaciją, taip pat turi didesnę riziką susirgti abiejų krūčių vėžiu (40). Nustatyta, kad BRCA1 ir TP53 mutacijos yra susijusios su invazine duktaline karcinoma, o BRCA2 genų pokyčiai gali būti susiję su duktaliniais ir lobuliniais krūties navikais (41). BRCA1 mutacijos atsakingos už 35 proc. paveldimo krūties vėžio atvejų ir padidina riziką susirgti vėžiu iki 70 metų amžiaus nuo 44 iki 78 proc., BRCA2 mutacijos atsakingos už 25 proc. paveldimo vėžio atvejų ir padidina riziką susirgti vėžiu iki 70 metų amžiaus nuo 31 iki 56 proc. (41).

Kitų genų mutacijos taip pat didina riziką susirgti krūties vėžinėmis ligomis, tačiau jų sukelta rizika yra mažesnė, negu BRCA genų (27).

PALB2 genų mutacijos aptinkamos daugiau kaip 1 proc. krūties vėžio atvejų (42). Šios geno mutacijos taip pat didina riziką vyrams susirgti krūties vėžiu. PALB2 mutacijos absoliuti rizika susirgti krūties vėžiu yra 41-60 proc. ir lemia 35 proc. riziką išsivystyti krūties navikui iki 70 metų amžiaus, todėl moterims, turinčioms PALB2 patogenetinį variantą, rekomenduojama nuo 30 metų kasmet atlikti mamografiją ir magnetinio rezonanso tomografiją (41).

CHEK2 genų mutacijos priskiriamos vidutinei vėžinių susirgimų rizikai bei padidina tikimybę susirgti įvairių formų krūties karcinomomis 2 kartus, o rizika susirgti per visą gyvenimą yra nuo 28 iki 37 proc. (43).

TP53 genų mutacijos lemia didelę tikimybę susirgti krūties vėžiu, tikimybė, kad moteris, turinti šią geno mutaciją, sulaukus 60 metų susirgs krūties vėžiu yra 85 proc. (43).

CDH1 genų mutacijos didina tikimybę gyvenimo eigoje susirgti krūties vėžiu nuo 40 iki 50 proc., šio geno mutacijos didina tikimybę susirgti ir kitų organų vėžiniais susirgimais: skrandžio, storosios žarnos ir kt. (43). CDH1 geno mutacijų rizika yra susijusi tik su lobuliniu krūties vėžiu, ypač invazinio tipo (41).

Genų mutacijų tyrimai labai svarbūs krūties vėžio prognozei ir numatant gydymo metodus. Genų mutacijų įtaka krūties vėžio prognozei priklauso nuo daugelio faktorių, ją nustatant svarbu atsižvelgti į konkrečias genų mutacijas ir į individualią paciento ligos istoriją (6).

### **2.2.1.3. Vieno nukleotido polimorfizmas, VNP (angl. *Single nucleotide polymorphism, SNP*)**

Vieno nukleotido polimorfizmas (SNP) taip pat yra krūties vėžio rizikos veiksnys, jo dažnis įvairiose etninėse grupėse labai skiriasi (44). SNP – tai DNR sekos pokyčiai, kai viena

nukleotido bazė pakeičiama kita, dėl kurių keičiasi geno raiškos sąlygos, sąveika su kitais genais, geno ekspresijos produktai ir jų lygmuo, DNR pažeidimų atstatymo efektyvumas. Ląstelių gebėjimo taisyti DNR pažeidimus sutrikimas gali būti vienu iš krūties karcinomos rizikos veiksnių (45). Tyrimais nustatyta konkrečių SNP DNR taisymo genų, tokių kaip XRCC1, hMSH2, XPD, BRCA1 ir BRCA ir rizikos susirgti krūties vėžiu ryšys (45).

### **2.2.2. Amžius**

Karcinoma *in situ* skirtingai pasireiškia įvairiose amžiaus grupėse. Moksliniais tyrimais nustatyta, kad DCIS yra dažnesnė vyresniame amžiuje (46). DCIS dažniau diagnozuojama vyresnėms nei 50 metų amžiaus moterims, tik apie 5 % visų DCIS atvejų diagnozuojama moterims, kurios yra jaunesnės negu 40 metų (47). DCIS dažniau nustatoma vyresniame amžiuje nei LCIS (35). Jaunesnėms moterims DCIS yra aukštesnio branduolio laipsnio ir jai būdingos nekrozės, liga yra agresyvesnė, o vyresniame amžiuje DCIS būna susijusi su mažesniais pažeidimais (48).

### **2.2.3. Reprodukciniai veiksniai**

*Menopauzės ir menarchės veiksniai.* Nustatyta, kad amžius, kada pasireiškia menopauzė, susijęs su karcinoma *in situ* rizika. Karcinoma *in situ* rizika padidėja moterims, kurioms būdinga vėlyva menopauzė, ypač didelė rizika toms moterims, kurioms menopauzė prasideda po 55 metų, tai gali būti susiję su ilgesniu estrogenų ir kitų hormonų poveikiu ląstelėms, kuris gali skatinti krūties audinio augimą ir didinti krūties vėžinių ligų riziką. LCIS rizika padidėja moterims, kurių menopauzė prasidėjo anksčiau nei 45 metai, o rizika sumažėja, jeigu menopauzė prasideda 45 - 49 m. (18, 57). Moterys po menopauzės susiduria su padidėjusia krūties karcinoma *in situ* rizika dėl pakaitinės hormonų terapijos ir nutukimo poveikio (59,60).

*Nėštumo ir gimdymų skaičius.* Nustatytos sąsajos tarp invazinio krūties vėžio rizikos ir gimdymų skaičiaus. Gimdžiusios moterys rečiau serga ER (estrogenų receptorių) teigiamu krūties vėžiu, nėštumų skaičius taip pat sumažina ER teigiamo krūties vėžio riziką (9), didėjant gimdymų skaičiui mažėja tikimybė susirgti DCIS ir LCIS (36). Apsauginis gimdymo poveikis yra susijęs su nėštumo ir žindymo metu vykstančia krūties audinio diferenciacija ir brendimu. Šie procesai lemia mažesnę polinkį į vėžinius audinių pokyčius ir gali turėti įtakos mažesnei

krūties vėžio rizikai (50). Nustatytas ryšys tarp vyresnio amžiaus pirmojo gimdymo metu ir didesnės tikimybės susirgti DCIS (51).

Moksliniais tyrimais įrodyta žindymo įtaka mažinant krūties vėžinių susirgimų riziką. Nustatyta, kad žindymas ilgiau nei 12 mėnesių sumažina krūties vėžio riziką, ypač moterims, turinčioms BRCA1 geno mutacijų. Apsauginis žindymo poveikis siejamas su hormoniniais pokyčiais, ląstelių diferenciacija ir krūties audinio pokyčiais, padedančiais užkirsti kelią vėžinių ląstelių vystymuisi. (52).

#### **2.2.4. Gyvenimo būdo veiksniai**

*Nutukimas.* Mokslinių tyrimų duomenimis, nutukimas didina krūties vėžio riziką moterims po menopauzės (53). Nutukimo ir krūties vėžio rizikos ryšys siejamas su moterų, turinčių viršsvorį, ypač po menopauzės, sutrikusia medžiagų apykaitos reguliacija, kuri aktyvuoja ląstelių progesterono receptorių, dėl ko padidėja rizika, kad išsivystys krūties vėžiniai susirgimai ar jie labiau progresuos (53), riebalinis audinys taip pat dalyvauja estrogenų gamyboje po menopauzės, estrogenų gamyba riebaliniame audinyje lemia didesnę cirkuliuojančių estrogenų kiekį moterims po menopauzės, padidėjęs estrogenų kiekis, net ir po menopauzės, gali skatinti estrogenų receptoriams teigiamų (ER+) (54). Ryšio tarp KMI ir LCIS nenustatyta (55).

*Alkoholio vartojimas ir rūkymas* taip pat susijęs su padidėjusia krūties vėžio rizika (56). Tyrimais nustatyta, kad rūkančių moterų rizika susirgti krūties vėžiu yra 2,62 karto didesnė nei nerūkančiųjų, o vartojančių alkoholį moterų rizika susirgti krūties vėžiu yra 3,62 karto didesnė (57). Moksliniais tyrimais nenustatytas ryšys tarp rūkymo ir *in situ* vėžinių susirgimų, nustatytas DCIS rizikos padidėjimo ryšys su alkoholio vartojimu (58). Alkoholio įtaka krūties vėžio rizikai yra susijusi su medžiagų apykaitos procese susidarantių fosfatų toksiškumu, kuris gali lemti navikinių ląstelių susidarymą ir skatinti jų augimą (59). Moterys po menopauzės, turinčios GSTM1A ir GSTT1-0 genotipą, turi didesnę krūties vėžio riziką (iki 8 kartų) ir ši rizika didėja didėjant suvartojamo alkoholio kiekiui (10,77).

*Fizinis aktyvumas.* Tyrimais nustatyta, kad fizinis aktyvumas gali daryti įtaką DCIS rizikai, ypač tų moterų, kurių šeimoje nėra buvę krūties karcinomos atvejų, BCIS rizika buvo maždaug 35 proc. mažesnė tarp bet kokia fizine veikla užsiimančių moterų (61). Fizinis aktyvumas yra susijęs su mažesniu uždegiminių biomarkerių, tokių kaip C reaktyvusis baltymas, naviko nekrozės faktorius alfa, interleukinas-6 ir leptinas, kurie yra susiję su krūties vėžio išsivystymu, mažesniu kiekiu (62).



*Pakaitinė hormonų terapija ir estrogenų vartojimas.* Ilgalaikis estrogenų ir progesteronų vartojimas taip pat gali būti DCIS rizikos faktorius bei didinti tikimybę susirgti krūties vėžiu (63). Tiek endogeninių, tiek egzogeninių estrogenų veikimas yra susijęs su krūties vėžio rizika. Pagrindiniai egzogeninių estrogenų šaltiniai yra hormoninės sudėtinės kontracepcijos preparatai (tabletės, pleistrai, žiedai ar kt.) ir pakaitinė hormonų terapija (PHT). Pakaitinės hormonų terapija moterims po menopauzės yra susijusi su padidėjusia krūties vėžio rizika. Pakaitinė hormonų terapija po menopauzės padidina DCIS ir LCIS riziką, ypač ilgalaikio vartojimo atveju (10 ir daugiau metų), tačiau rizika buvo labiau susijusi su LCIS (9). Rizikos lygis skiriasi priklausomai nuo skirtingų hormonų terapijos preparatų rūšių, didesnė rizika yra susijusi su kombinuotu gydymu ir ilgesne vartojimo trukme (63). Nustatyta, kad krūties vėžio rizika padidėja maždaug 1 proc. kiekvienais metais, kai moterys vartoja vien estrogenus, ir maždaug 8 proc. kiekvienais metais, kai jos vartoja kombinuotą PHT (63). DCIS rizika padidėja moterims, kurios kontraceptikus vartoja daugiau nei 10 metų, bei moterims virš 50 metų (64).

2 lentelė. DCIS ir LCIS rizikos veiksnių skirtumai DCIS ir LCIS skirtumai (lentelė sudaryta apibendrinant skyriuje patektą mokslinę literatūrą).

Rizikos veiksniai	DCIS	LCIS
<b>Šeimos istorija</b>	Nustatytas rizikos ryšys tarp DCIS ir šeimoje buvusių vėžinių susirgimų (36)	Kai kurių tyrimų duomenimis ryšys nenustatytas (35)
<b>Genų mutacijos</b>	BRCA1 ir TP53 mutacijos yra susijusios DCIS (41)	BRCA2 genų pokyčiai gali būti susiję su DCIS ir LCIS, CDH1 geno mutacijos susiję tik su DCIS (41)
<b>Amžius</b>	DCIS nustatomas vėlesniame amžiuje palyginti su LCIS (35)	LCIS nustatomas vėlesniame amžiuje palyginti su DCIS (35)
<b>Menopauzė</b>	DCIS rizika apdidėja, kai menopauzė prasideda virš 55 metų (18,57)	LCIS rizika padidėja moterims, kurių menopauzė prasidėjo anksčiau nei 45 metai, o rizika sumažėja, jeigu menopauzė prasideda 45 – 49 (18,57)
<b>Gimdymai</b>	Vėlesnis pirmo gimdymo amžius susijęs su DCIS rizika (51)	Tyrimų, analizuojančių tokias sąsajas nerasta
<b>Kūno masės indeksas</b>	Nustatytas ryšys tarp rizikos susirgti DCIS ir KMI (53)	Nenustatytas ryšys tarp rizikos susirgti LCIS ir KMI (55)
<b>Fizinis aktyvumas</b>	Mažina DCIS ir invazinio vėžio riziką (62)	Tyrimų, analizuojančių tokias sąsajas nerasta
<b>Pakaitinė hormonų terapija</b>	Didina riziką (63)	LCIS rizika didesnė, negu DCIS (9)

### 2.2.5. Lytis

Krūties vėžinėmis ligomis serga vyrai ir moterys, tačiau tai dažniausiai pasitaikanti moterų liga. Vyrų krūties vėžys sudaro maždaug 1 proc. visų krūties vėžio atvejų (65). Vadinasi moterų biologinė lytis yra krūties vėžio faktorius.

Apibendrinant LCIS ir DCIS rizikos veiksnių analizę galima daryti išvadą, kad DCIS ir LCIS rizikos veiksniai yra panašūs, tačiau kai kuriais atvejais skiriasi. DCIS ir LCIS rizikos veiksnių skirtumai pateikiami 2 lentelėje.

## 3. Prevencija

Prevencijos programose daugiausia dėmesio skiriama ligos progresavimo į invazinį krūties vėžį rizikos mažinimui ir gydymo rezultatų gerinimui. Prevencijos programos paprastai apima ankstyvo vėžio nustatymo, rizikos mažinimo ir gyvenimo būdo keitimo strategijų derinį (5). Pasaulio sveikatos organizacija apibrėžė dvi susijusias strategijas, kuriomis siekiama skatinti ankstyvą vėžio nustatymą: ankstyvąją diagnostiką (simptominio vėžio atpažinimą ankstyvoje stadijoje) ir atrankinę patikrą (besimptomės ligos nustatymą tikslinėje iš pažiūros sveikų asmenų populiacijoje) (66).

### *Atrankinės mamografijos programos*

Atrankinės mamografijos programose daugiausia dėmesio skiriama krūties vėžio patikrai, kuri pritaikyta konkrečioms gyventojų ar rizikos grupėms. Lietuvoje atrankinės mamografinės patikros finansavimo programa pradėta vykdyti nuo 2005 metų, ji skirta 50-69 metų moterims, joms kartą per 2 metus atliekamas mamografinis tyrimas, programa „numato prevencinių krūties vėžio priemonių, kurių efektyvumas pagrįstas medicinos mokslo laimėjimais, įgyvendinimą Lietuvos Respublikoje“. Programos tikslas – „ankstyvas ikivėžinių ir/ar vėžinių darinių aptikimas ir savalaikio gydymo taikymas, siekiant sumažinti Lietuvos moterų mirtingumą nuo krūties piktybinių navikų“. Programa siekia diagnozuoti krūties piktybinį naviką ankstyvoje stadijoje, plėtoti krūties piktybinių navikų prevenciją (27). Steponavičienės ir kt. (2019) atlikto tyrimo duomenimis, Lietuvoje krūties vėžio atrankinėje patikroje dalyvauja tik pusė moterų, šioje atrankoje nustatyti krūties vėžiniai susirgimai sudaro 25 proc. diagnozių, tačiau navikai nustatomi mažesni, retesnėmis metastazėmis ir ankstyvesnėse stadijose (67). Moterims, kurioms krūties vėžys anksti diagnozuojamas atrankinės patikros metu, mirties rizika yra daug mažesnė. Vėžio atrankinės patikros veiksmingumo kriterijai – patikros metodo gebėjimas sumažinti išplitusio vėžio stadijų skaičių

populiacijoje bei mirtingumo nuo vėžio rodiklių mažinimas (68). Remiantis įvairių šalių tyrimais, taikant atrankinės mamografijos metodą 20 – 30 proc. sumažėjo mirtingumas nuo krūties vėžio, kadangi ankstyvose stadijose aptinkami ir maži vėžiniai pakitimai, tačiau įvairiose šalyse tokių programų poveikis gali skirtis, kadangi skiriasi sergamumas, sveikatos priežiūros sistema, teisės aktai, reglamentuojantys tokias programas, be to 15 -35 proc. vėžinių susirgimų atrankinės patikros metu gali būti nepastebėti dėl žmogiškų klaidų (69). Su mamografine patikra susijusi perteklinės diagnozės problema. Ji sudaro 20 proc. visų vėžio atvejų tarp moterų, kurioms buvo atliekama atrankinė patikra ir 30-50 proc. atrankinės patikros metu nustatytų vėžio atvejų.

*Selektyvūs estrogenų receptorių modulatoriai (SERM):* Moksliniais tyrimais įrodyta, kad tokie vaistai kaip tamoksifenas ir raloksifenas sumažina invazinio krūties vėžio išsivystymo riziką moterims, turinčioms didelę riziką susirgti šia liga, įskaitant moteris, kurioms anksčiau buvo diagnozuota DCIS arba LCIS. SERM veikia blokuodami estrogenų poveikį krūties audiniui, eksemestanas ir anastrozolas, taip pat gali sumažinti krūties vėžio riziką (tiek invazinio, tiek *in situ*) (70).

*Gyvenimo būdas.* Sveika subalansuota mityba ir dieta, kurioje gausu vaisių, daržovių, neskaldytų grūdų, baltymų gali padėti sumažinti vėžio riziką tame tarpe *in situ* riziką. Svarbu riboti raudonos mėsos ir saldžių gėrimų vartojimą (71). Reguliarus fizinis aktyvumas, pavyzdžiui, greitas ėjimas, bėgimas, plaukimas ar važinėjimas dviračiu, gali padėti išlaikyti sveiką svorį ir sumažinti krūties vėžio riziką, kadangi mažėjant kūno riebalams, mažėja estrogenų poveikis receptoriams (72).

*Genetinis konsultavimas ir ištyrimas.* Moterims, kurių šeimoje yra daug krūties vėžio atvejų arba aptikta tam tikrų genetinių mutacijų, pavyzdžiui, BRCA1 ir BRCA2 genų, gali būti naudingos genetinės konsultacijos ir tyrimai. Didelės genetinės rizikos asmenų nustatymas leidžia individualiai įvertinti riziką ir taikyti valdymo strategijas, įskaitant intensyvesnę priežiūrą ir prevencines priemones, tokias kaip profilaktinė abipusė mastektomija ar/ir abipusė salpingoovarektomija (73). Švietimas ir parama moterims, kurioms diagnozuotas krūties *in situ* vėžys, yra labai svarbūs, kad jos galėtų priimti pagrįstus sprendimus dėl savo sveikatos. Tai gali būti informacija apie ligos pobūdį, gydymo galimybes, galimą šalutinį poveikį ir vėžio diagnozės emocinio poveikio įveikimo strategijas (74).

#### 4. Klinika

DCIS paprastai nesukelia tokių simptomų kaip krūtų skausmas ir paprastai nerandamas apčiuopiamas darinys, DCIS dažnai aptinkama atliekant atrankinę mamografiją. Kai kuriais atvejais gali atsirasti išskyrų iš spenelio, pasikeisti krūties dydis ar forma, atsirasti darinys, tačiau šie simptomai būna reti (95).

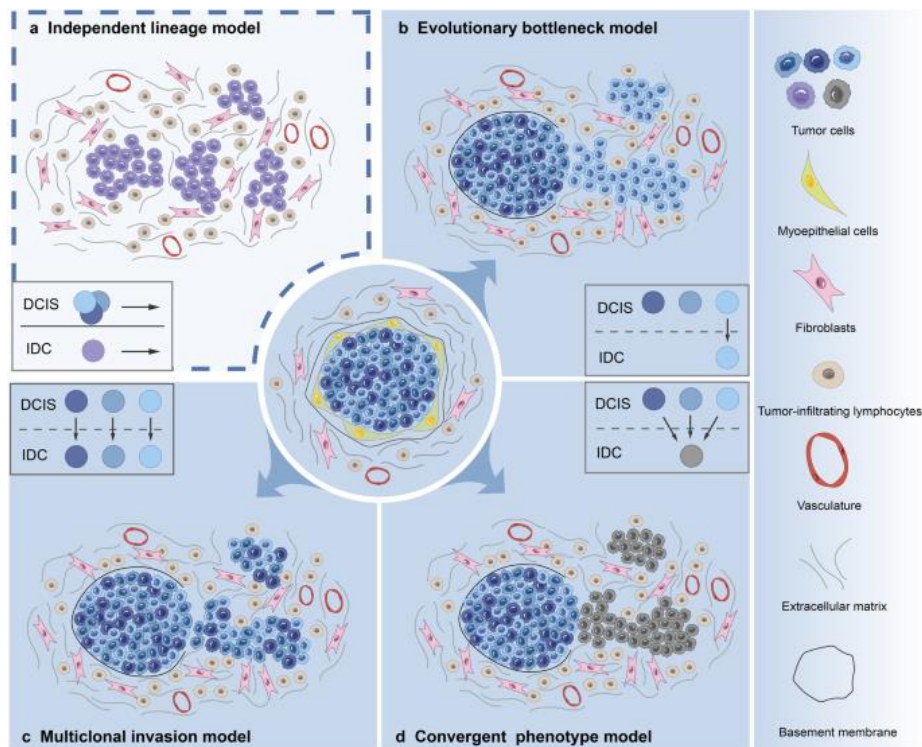
Lobulinė karcinoma *in situ* paprastai nesukelia simptomų, fizinių pakitimų: darinių ar spenelių išskyrų ir paprastai aptinkama atsitiktinai atliekant krūties biopsiją ar vaizdinimo tyrimus (75).

Pastebėta, kad krūties vėžio atveju dažnai, nors ir ne išimtinai, stebimas lygiagretus progresavimas nuo žemo laipsnio DCIS iki žemo laipsnio invazinės karcinomos ir nuo aukšto laipsnio DCIS iki aukšto laipsnio invazinės karcinomos (16). Moksliniais tyrimais nustatyta, kad maždaug 25 – 60 proc. negydomų DCIS atvejų progresuoja į invazinį vėžį (10), o vidutinis progresavimo laikas yra 0,2 – 2,5 metų (34).

Moksliniais tyrimais bandoma rasti biologinius veiksnius, lemiančius ligos progresavimą nuo *in situ* iki invazinės ligos. Atlikus heterozigotiškumo, lyginamosios genominės hibridizacijos, genų raiškos profiliavimo, naujos kartos sekoskaitos ir proteominės analizės tyrimus, nustatyta, kad DCIS progresavimui į invazinę karcinomą turi įtakos ląstelių proliferacija, ląstelių ciklo reguliacija, ląstelių tarpusavio sąveika, ekstraląstelinio matrikso reguliatorių ir angiogenezės reguliatorių pokyčiai (76). Lėtas karcinoma *in situ* vystymasis laikomas tada, kai nuo vienos vėžinės ląstelės iki invazinio vėžio praeina 9 metai, 3 ir 6 metai yra vidutiniškai ir greitai besivystantys pažeidimai (77).

Nustatytas MAPK sąveikaujančios serino/treonino baltyminės kinazės 1 (MNK1) signalų vaidmuo skatinant ląstelių invaziją, kartu su NODAL ekspresija krūties vėžyje, sudarant MNK1/NODAL signalų ašį, kuri daro įtaką progresavimui (78). Genetinis heterogeniškumas yra dažnas DCIS progresavimo į invazinį vėžį požymis (79). Sąveika su stromos mikroaplinka, ypač su pieno liaukų fibroblastais, gali paskatinti neinvazinių į DCIS panašių ląstelių virsmą invazinėmis vėžio ląstelėmis (80). Kai kurių autrių nuomone duktalinės krūties karcinomos nepertraukiamai histologiškai progresuoja nuo atipinės latakų hiperplazijos (ADH) iki DCIS ir vėliau iki IDC (10).

Yra skiriami keturi skirtingi, tačiau vienas kitą papildantys DCIS progresavimo modeliai: nepriklausomos linijos, evoliucinio siaurėjimo, daugiakloninės invazijos ir konvergentinio fenotipo (2 pav.) (10).



2 pav. Siūlomi DCIS progresavimo modeliai. a) nepriklausomos linijos modelis, pagal kurį daroma prielaida, kad DCIS ir IDC kyla iš dviejų skirtingų normalių epitelio ląstelių, kurių mutacijos nesutampa ir jie yra nepriklausomos kilmės; b) evoliucinis „siaurėjimo“ modelis, pagal kurį daroma prielaida, kad atrenkamas tam tikras DCIS klonas, kuris evoliucionuoja į IDC; c) daugiaklonės invazijos modelis, pagal kurį keli klonai kartu migruoja į invazinius regionus, tokiu būdu susidaro IDC; d) konvergencijos fenotipo modelis, pagal kurį skirtingų genotipų subklonai DCIS viduje gali sukelti invazinį fenotipą, kuris ir lemia IDC atsiradimą (10).

## 5. Krūties karcinomos *in situ* diagnostika

### 5.1. Apžiūros ir apčiuopos duomenys

Visos pacientės, sergančios krūties ligomis, tiriamos atliekant apklausą, apžiūrą, apčiuopą ir diagnostinius tyrimus. Pirmos apžiūros metu surenkama informacija apie: pirmųjų mėnesinių datą, nėštumų skaičių, gimdymų skaičių, amžių pirmojo gimdymo metu, duomenis apie žindymo periodą, krūties vėžio anamnezę šeimoje, krūties biopsijų anamnezę, alkoholio vartojimą, pakaitinės hormonų terapijos vartojimo trukmę moterims po menopauzės ir hormoninės kontracepcijos vartojimą moterims prieš menopauzę, gretutinės ligos, vartojami vaistai, atliktos operacijos. Jei pacientės šeimoje yra du ir daugiau artimų giminaičių sirgusių krūties ar kiaušidžių vėžiu, turėtų būti pasiūlytos genetinės konsultacijos (8).

Duktalinė karcinoma *in situ* dažniausiai pasireiškia be apčiuopiamo darinio ir dažniausiai nustatoma atliekant atrankinę mamografiją (maždaug 90 proc. atvejų) (9). Jeigu

atrankinės mamografijos metu buvo nustatyti įtartini krūties audinių pažeidimai, svarbus tolimesnis ištyrimas, gali būti skiriama diagnostinė mamografija, krūtų ir sritinių limfmazgių ultragarsinis tyrimas, pakitimų biopsija ir kt. .

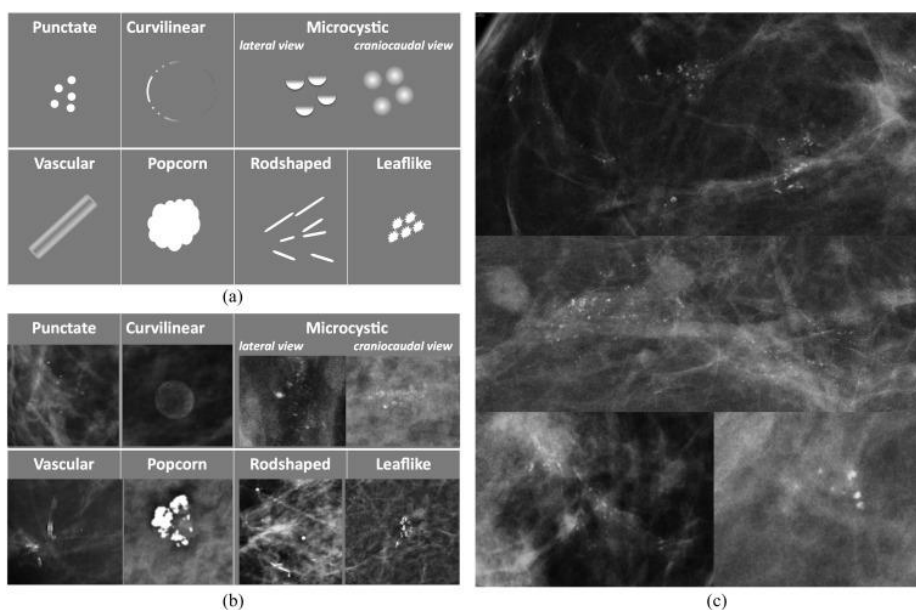
## 5.2. Vaizdinimas

Krūties karcinomos *in situ* vaizdinimo metodai atlieka labai svarbų vaidmenį nustatant, diagnozuojant ir apibūdinant krūties pažeidimus, įskaitant duktalinę karcinomą *in situ* (DCIS) ir lobulinę karcinomą *in situ* (LCIS). Šie metodai leidžia vizualizuoti ir įvertinti krūties pakitimus be invazinių procedūrų.

### 4.2.1. Mamografija

*Duktalinės karcinomos in situ mamografija.* Įtariant krūties pakitimus, dažniausiai atliekama diagnostinė mamografija, jos pagalba galima nustatyti ipsilateralinę ligą ir paneigti abiejų krūtų susirgimą. Pradėjus taikyti atrankinę mamografiją DCIS atvejų diagnozuojama iki 500 proc. daugiau. Mamografijos tikslumas nustatant krūtų vėžinius susirgimus siekia 87-95 proc. DCIS mamografijos metu gali pasireikšti kaip darinys (masė) ar architektūrinės audinio deformacijos, tačiau dažniausiai mamografijos metu aptinkami mikrokalcinatai. Kalcinatai atsiranda 90 proc. DCIS pažeidimų, 3 paveiksle pavaizduota nepiktybinių ir piktybinių kalcinātų savybės (81).

Piktybiniai kalcinatai paprastai būna mažesni (0,1 -1 mm skersmens) ir susitelkę į grupes, labiausiai pavojingos yra linijinės struktūros ir šakoti mikrokalcinatai arba segmentinio tipo pleomorfiniai kalcinatai (82). Kalcinatai, kurie siejami su DCIS dažniausiai yra taškinės, amorfinės, heterogeninės, smulkios pleomorfinės, smulkios linijinės ir smulkios linijinės šakotos struktūros. Kalcinatai pagal pasiskirstymą gali būti regioniniai, grupiniai, linijiniai segmentiniai. Linijinių ir segmentinių kalcinātų piktybiškumo rizika yra didžiausia (83).



3 pav. (a) kalcinatai, susiję su gerybiniu pokyčiu (b) kalcinatai, susiję su gerybiniu pokyčiu (c) piktybinių kalcinātų pavyzdžiai (81).

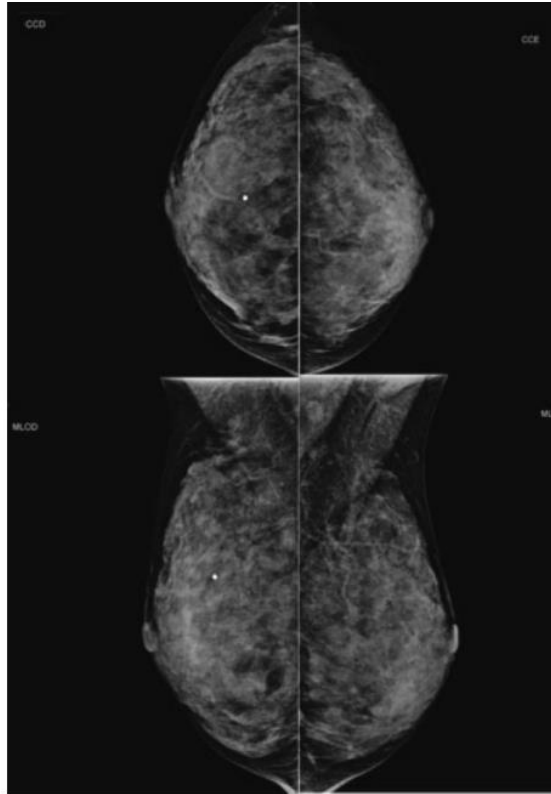
Pastaraisiais metais krūties vaizdinimo srityje nuo 2D mamografijos pereinama prie 3D mamografijos (tomosintezės) ir magnetinio rezonanso tomografijos (MRT). Tomosintezė - naujas trimatis (3D) mamografinis vaizdavimo būdas tampa nauja atrankinės patikros priemone, galinčia pagerinti krūties vėžio aptikimą (84). Pradėjus naudoti 3 D mamografiją arba tomosintezę, bendras vėžio aptikimo procentas nepasikeitė, tačiau sumažėjo DCIS diagnozių procentas ir padidėjo vėžio aptikimo procentas palyginti su 2 D mamografijos tyrimais (33).

Ne visi DCIS atvejai gali būti įvertinti mamografijos būdu, kadangi ne visi DCIS atvejai yra susiję su kalcinatais (84). Todėl taikomi ir kiti vaizdinimo metodai: magnetinio rezonanso tomografija ir ultragarsas.

#### *Lobulinės karcinomos in situ mamografija*

Lobulinė karcinoma *in situ* (LCIS) atliekant mamografiją gali būti neryški arba nespecifinė, nes LCIS atveju paprastai nesimato aiškių masių darinių ar kalcinātų, kurie paprastai yra būdingi DCIS. Tačiau kartais LCIS gali matytis kaip vaizdo anomalijos, kurios nustatomos įprastinės mamografinės patikros metu (85). Požymiai, kurie gali būti pastebėti atliekant mamografiją LCIS atvejais:

1. LCIS gali būti matoma kaip padidėjusio krūtų tankio sritys mamografijoje. Šios sritys gali būti neryškios ir jas sunku atskirti nuo normalaus krūties audinio (85).



3 pav. Mamogramos vaizdas, kuriame matomos itin tankios krūtys (86).

2. LCIS mamografijos metu gali būti nustatyta kaip asimetrinio tankio sritis, kuri atrodo tankesnė arba storesnė, palyginti su atitinkama priešingos krūties sritimi. Ši asimetrija gali būti nežymi, todėl tokiu atveju reiktų atlikti papildomą vaizdavimą arba biopsiją (87).

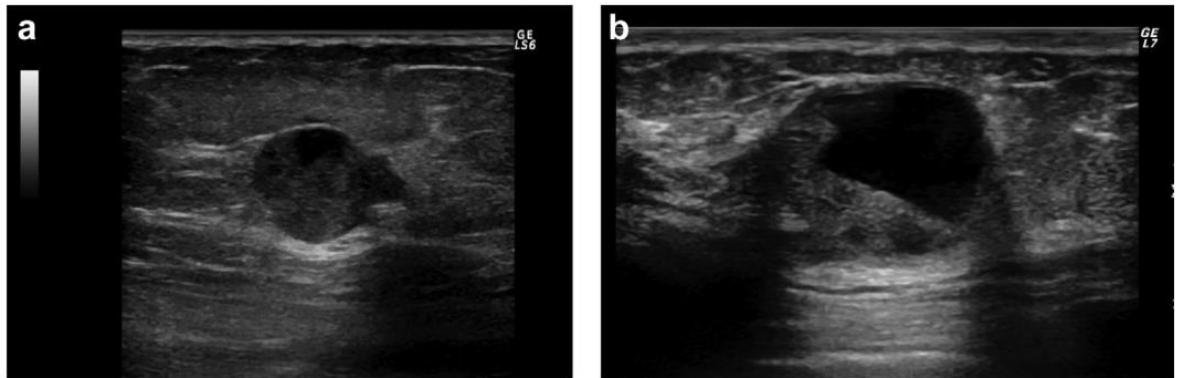
3. Mamografijos metu LCIS gali matytis kaip netaisyklingos tankios sritys. Nors mikrokalcinatai dažniau siejami su DCIS, jų gali būti ir kai kuriais LCIS atvejais. Tačiau LCIS atveju kalcinatų modelis ir pasiskirstymas paprastai būna mažiau ryškus ir gali neturėti klasikinių su DCIS susijusių požymių (15, 16).

#### 4.2.2. Ultragarsas

Ultragarsas naudingas diagnozuojant DCIS tais atvejais, kai mamografijos būdu negalima išskirti daugumos grynų mikrokalcinatų, kurie matomi ultragarsu. Ultragarso tyrimas atliekamas siekiant nustatyti, ar darinys yra kietas (solidinis) ar cistinis (užpildytas skysčiu), ar turi piktybiškumo požymių, siekiant įvertinti limfmazgių struktūrą bei ultragarsu kontroliuoti atliekamos biopsijos eigą (88). DCIS ultragarsu matoma kaip neapibrėžtos formos hipoechogeninė sritis, neatitinkanti darinio kriterijų arba latakų anomalijos. Šie požymiai nėra

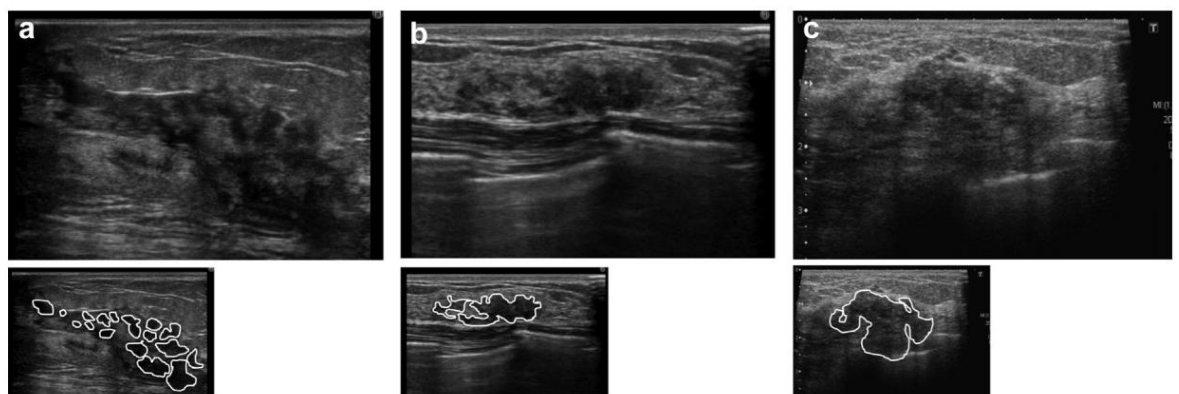


būdingi vien tik DCIS ir iš esmės sutampa su daugeliu gerybinių darinių požymiais (49). 4 pav. matomi ultragarso nustatyti krūties pakitimai, siejami su DCIS.



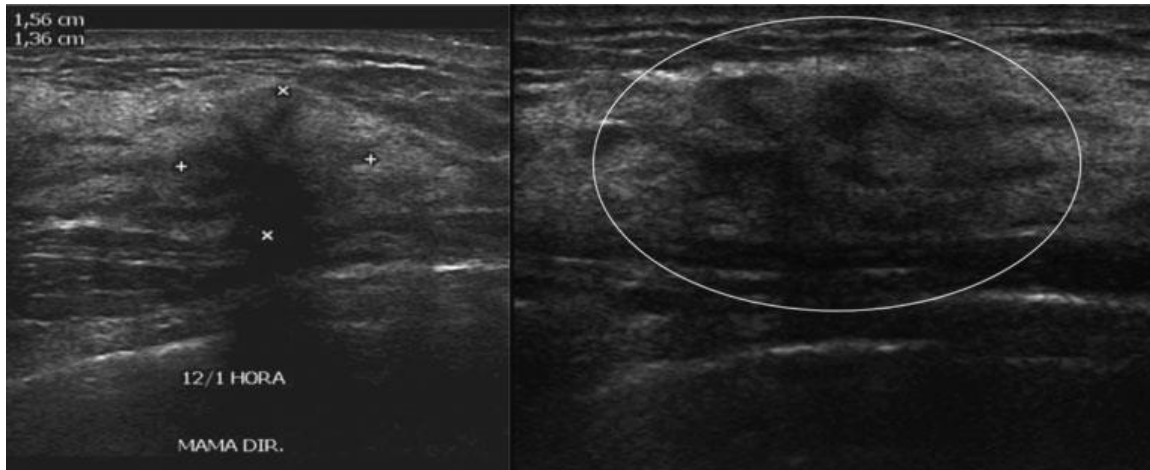
4 pav. Tipiniai kietosios ir mišrios masės darinio vaizdai. (a) Kietieji dariniai. (b) Mišrus darinys. (abu pažeidimai duktalinės karcinomos *in situ*) (20).

Ultragarso matoma DCIS taip pat dažniau būna žemesnio laipsnio ir rečiau pasižymi komedo nekroze bei HER2 amplifikacija. Tai gali būti dėl to, kad šio tipo DCIS pasižymi lėtesniu augimo tempu, išsidėsto pagal latakų anatomiją, nesukuria masės efekto ir nesukelia nekrozės sukeltų kalcifikatų, kurie paprastai matomi mamografijos metu (49). Ultragarso yra veiksmingas patikros metodas, kurio būdu galima aptikti mamografiniu požiūriu paslėptą krūties vėžį moterims, kurių krūtų audinys yra tankus ar kai reikia papildomo vaizdinimo (88). Ultragarso metu nustatomos hipoechogeninės sritys ir (arba) hipoechogeniniai audiniai (83) (5 pav.), echogeniniai židiniai be hipoechogeninės zonos - tai pažeidimai, kuriuose matomi tik mikrokalcinatai (20).



4 pav. Tipiški pieno liaukos hipoechogeninių sričių vaizdai. Hipoechogeninės sritys pieno liaukoje būna nevienalytės (a), geografinės (b) ir neryškios (c). Šie trys pažeidimai yra duktalinė karcinoma *in situ* (20).

Ultragarso vaizdinimo metodu galima pastebėti, kurios krūties vietos yra padidėjusio tankio, nustatyti asimetrinius krūties pakitimus, normalaus krūties audinio struktūros pakitimus, kurie gali matytis kaip netaisyklingos tamsesnio tankio sritys (89). LCIS ultragarsu gali būti matoma kaip hipoechogeninis darinys, tačiau jis gali neturėti aiškių ribų, todėl jį sunku atskirti nuo kitų pakitimų (22) (6 pav.)

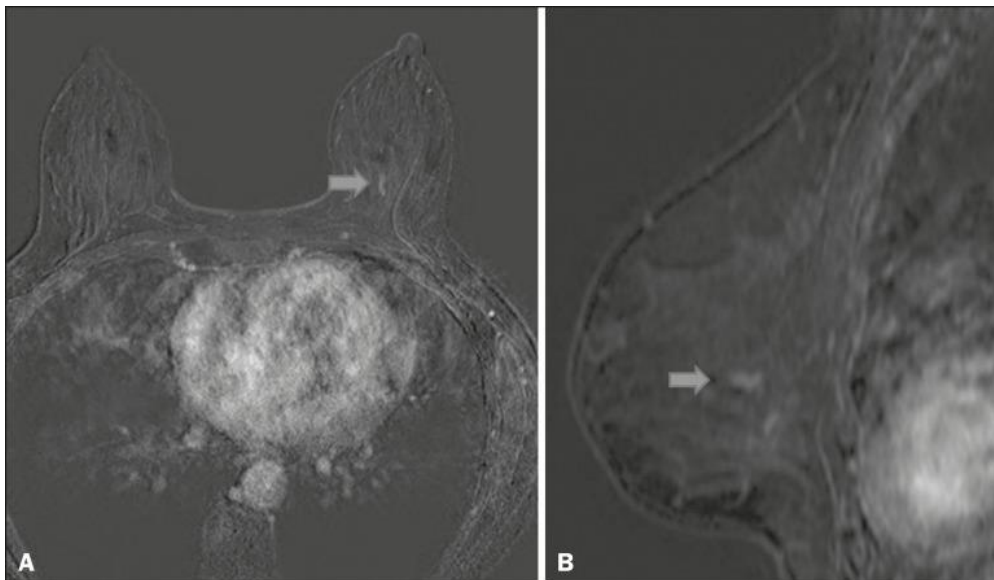


6 pav. Ultragarso tyrimas, rodantis hipoechogeninį netaisyklingos formos mazgelį (90).

#### 4.2.3. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT)

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) yra labai jautrus vaizdinimo būdas, kuris gali būti naudojamas nustatant krūties karcinomą *in situ*. Nors mamografija šiuo metu yra pagrindinė vaizdinimo priemonė, naudojama krūties vėžio atrankinei patikrai, MRT gali suteikti vertingos papildomos informacijos, ypač tam tikrais klinikiniais atvejais, kai įtariama onkologinė liga (91). MRT galima aptikti krūčių pakitimus, kurie gali būti nepastebimi mamografijos ir ultragarso tyrimų metu, gali suteikti išsamią informaciją apie krūties pakitimus, jų formą, dydį, gali atskirti gerybinius ir piktybinius pažeidimus, įvertinti ligos išplitimą krūties audinyje bei išplitimą į gretutines struktūras (92). MRT gali būti naudojama stebint karcinomos *in situ* gydymo veiksmingumą, ypač tada, kai taikomas neoadjuvantinis gydymas (93). Nors magnetinio rezonanso tomografija yra labai jautri vaizdinimo priemonė, aptinkanti mažiausius krūties pakitimus, tačiau ji yra susijusi ir su didesniu klaidingai teigiamų rezultatų skaičiumi, palyginti su mamografija (94). Dėl jautrumo magnetinis rezonansas naudojamas specifiniais atvejais, vertinant neaiškius mamografijos ar ultragarso tyrimų rezultatus (95).

Tiriant metodų jautrumą aptinkant DCIS, nustatyta, kad MRT tiksliau nustato DCIS, negu mamografija ir ultragarsas (96). Šis metodas yra jautresnis nustatant aukšto laipsnio pažeidimus dėl jų didelio vaskuliariškumo, palyginti su žemo laipsnio DCIS (85). Hussein ir kt. (2023) atliktos metaanalizės metu nustatyta, kad papildoma magnetinio rezonanso tomografija aptiko 1,91 papildomų pažeidimų iš 1000 tyrimų, palyginti su tais, kurie buvo aptikti atrankinės mamografijos metu (97). Magnetinio rezonanso tomografija dažniau aptinka nekalcifikuotą DCIS, ji koreliuoja su žemesnio laipsnio ir hormonų receptoriams teigiama DCIS, kuri rečiau progresuoja į invazinę ligą. Atlikti tyrimai nenustatė magnetinio rezonanso tomografijos naudingumo vėžio rizikos identifikavimui, tačiau įrodė MRT naudingumą vertinant ligos išplitimą (83). Tyrimais nustatyta, kad MRT tiksliau įvertina galutinę patologiją, o mamografijos pagalba galima aptikti visų laipsnių DCIS (98). 7 pav. pavaizduotas MRTI karcinomos *in situ* vaizdas.



7 pav. Didelės skiriamosios gebos MRT su kontrastu. Ašinė seka su skaitmenine subtrakcija (A) ir sagitalinė MRT seka (B), kurioje matyti linijinė padidėjimo sritis. Atlikus chirurginio mėginio patologišią tyrimą nustatyta DCIS, 2 branduolio laipsnio (99).

Papildomi MRT metodai, tokie kaip DWI (Difuzijos svėrtinis vaizdavimas) ir ultragreitas MRT, taip pat yra svarbūs toliau vertinant DCIS riziką. DWI yra nekontrastinis metodas, kuris gali suteikti informacijos apie audinių ląstelių ir mikrostruktūros ypatumus, kurie gali turėti nepriklausomą prognostinį naudingumą (94).

Šiuolaikinis vaizdinimas gali ne tik nustatyti pažeidimus, atskirti piktybinius pakitimus nuo nepiktybinių, bet ir įvertinti informaciją už pažeidimo ribų. Pavyzdžiui, krūties audinio savybės aplink DCIS gali būti potencialūs biomarkeriai, rodantys recidyvo ar invazinės ligos riziką (33).

LCIS pakitimai ne visada gali būti aptinkami mamografijos ar ultragarso tyrimo metu, ypač jei jie yra maži arba neturi aiškių morfologinių požymių. MRT gali padėti aptikti LCIS pažeidimus, kurie kitais vaizdavimo būdais yra nepastebimi (85). Nors LCIS pažeidimai gali nesudaryti aiškių masių, MRT gali aptikti neįprastai padidėjusias krūties audinio sritis, kurios gali būti LCIS (91).

## **6. Krūties karcinoma *in situ* diagnozės patvirtinimas**

Krūties karcinomos *in situ* diagnozė patvirtinama atliekant storos adatos biopsiją ir patologinę gauto audinio tyrimo analizę.

### **6.1 .Krūties biopsija**

Adatinė biopsija- auksinis standartas karcinomos *in situ* diagnozei patvirtinti. Šios procedūros metu iš įtartino krūties pažeidimo tuščiavidure adata, kontroliuojant ultragarsu arba mamografu, paimami keli audinio mėginiai. (100).

Atliekant šerdinę storos adatos biopsiją į pažeistą krūties vietą įduriama specialia adata, kontroliuojant mamografu arba ultragarsu adata nukreipiama į reikiamą vietą ir paimami keli maži audinio gabalėliai (101). Biopsijos metu paimtus audinių mėginius mikroskopu tiria gydytojas patologas, specializuojantis krūties patologijoje. Patologas įvertina ląstelių pokyčius, ląstelių tipą, struktūrą, branduolio savybes ir nenormalaus augimo modelius, kurie gali būti karcinoma *in situ* požymiai (102).

Kai kuriais atvejais, ypač jei pažeidimas sunkiai pasiekiamas arba jei adatinės biopsijos rezultatai neaiškios kilmės, gali būti atliekama chirurginė biopsija (ekscizinė biopsija arba pjūvio biopsija), kad būtų paimti didesni audinių mėginiai analizei (Alkatan ir kt., 2021).

### **6.2. Duktalinės karcinomos *in situ* patologinės diagnozės kriterijai**

Duktalinę karcinomą *in situ* bandoma klasifikuoti, tačiau ją sudaro labai įvairios pakitusių ląstelių grupės, besiskiriančios viena nuo kitos klinikiniu vaizdu, genetika, biomarkeriais, morfologinėmis savybėmis ir tikimybe progresuoti į invazinį krūties vėžį (8). Todėl šiuo metu kol kas nėra vieningos klasifikacinės sistemos (103). Dėl tokios ląstelių pokyčių įvairovės, kyla sunkumų diagnozuojant ir gydant karcinomą *in situ* (33).

Histologiškai DCIS klasifikuojama pagal 1) architektūrinės struktūros tipą, 2) branduolio laipsnį ir liuminalinės nekrozės buvimą (arba nebuvimą) (8) .

Skiriami penki struktūriniai DCIS tipai: komedo, kribriforminis, mikropapiliarinis, papilinis ir solidinis (103).

Komedo DCIS atveju piktybinėse ląstelėse, esančiose latako viduje susidaro nekrozės ir kalcinatai. DCIS su komedo tipo ląstelėmis dažniausiai atsinaujina po chirurginio pašalinimo ir (arba) progresuoja į invazinį vėžį. Komedo pažeidimuose yra didesnių ir pleomorfiškesnių neoplastinių ląstelių. Pažeidimams dažnai būdinga mikroinvazija, didesnė chromosomų aneuploidija, didesnis proliferacijos greitis, palyginti su nekomedoziniais pažeidimais (104).

Kribriforminė duktalinė karcinoma *in situ* yra DCIS potipis, kuriam būdinga krūties latakuose esanti kribriforminė struktūra. Kribriforminė struktūra – tai naviko ląsteles supančių mažų, apvalių ar ovalių (kribriforminių) erdvių susiformavimas (105).

Mikropapilinė duktalinė karcinoma *in situ* yra DCIS potipis, kuriam būdinga mikropapilinė struktūra krūties latakuose. Mikropapiliarinė DCIS histologiškai apibūdinama mažomis papilinėmis struktūromis su švelniais fibrovaskuliniais branduoliais, apsuptais naviko ląstelių (106).

Solidinė duktalinė karcinoma *in situ* - tai DCIS potipis, kuriam būdinga krūties latakuose vyraujantis solidinis naviko ląstelių augimas (107). Mikropapilinė, kribriforminė ir papilinė DCIS laikomos žemo laipsnio pažeidimais. DCIS su solidiniais arba komedoziniais požymiais laikoma aukšto laipsnio pakitimais, kurie labiau linkę išsivystyti į invazinę karcinomą (129).

Kadangi DCIS pažeidimai dažniausiai (62 %) pasižymi mišria architektūra, net atskiroje latako vietoje gali būti pastebimas architektūrinis potipis, kurį sunku kategorizuoti. Todėl paprastai naujesnės DCIS klasifikavimo sistemos dažniausiai remiasi branduolio laipsniu, kuris rečiau būna mišrus (14,7 proc.) (15).

Pagal ląstelių branduolių išreikštumą DCIS skirstoma į mažą, vidutinį ir didelį.

Mažo branduolio laipsnio DCIS būdingos mažos, vienodo dydžio ir formos ląstelės, kurių branduoliai apvalūs, nėra ryškūs, nežymiai padidėjęs branduolio ir citoplazmos santykis. Ląstelės sudaro arkadų, kriauklių, vientisą ir mikropapiliarinį raštą (13) (9 pav.).

Aukšto branduolio laipsnio DCIS sudaro didelės ląstelės su pleomorfiniais branduoliais, ryškiais branduolėliais ir dažnomis mitozėmis (144). Klasifikuojant ypač naudinga įvertinti branduolių dydį, palyginti su gretimomis normaliomis ląstelėmis. Šio laipsnio DCIS dažnai būna vientisos struktūros, ląstelės nepoliarizuotos ir dažnai turi centrinę (komedo tipo) nekrozę (susijusią mikrokalcinatais) arba be jos (143).

Vidutinio branduolių išreikštumo DCIS laikoma tada, kai požymiai neatitinka mažo ar didelio branduolių laipsnio DCIS kriterijų. Esant didelio branduolio laipsnio DCIS turi didesnę tikimybę išsivystyti į invazinę krūties karcinomą (108).

Krūties audinių biopsijos metu, vertinant vėžinius susirgimus, būtina nustatyti hormonų receptorių būklę, dažniausiai vertinama estrogenų receptorių (ER) ir progesterono receptorių (PR) bei žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (HER-2) būklė. Pastebėtas teigiamas ryšys tarp ER/PR receptorių būklės ir naviko savybių, tokių kaip histologinis laipsnis ir limfmazgių išplitimas, todėl jų būklės nustatymas labai svarbus prognozuojant ir numatant ligos eigą (109).

Pacientėms, sergančioms duktaline karcinoma *in situ*, ER ir PR būklės nustatymas šerdinės biopsijos mėginiuose padeda priimti tolimesnio gydymo sprendimus ir prognozuoti atsaką į hormonų terapiją (110). Su DCIS prognostine reikšme susiję šie biomarkeriai: estrogenų ir progesterono receptoriai, HER2 baltymas, p53 genas, Ki-67 žymuo ir naviką infiltruojantys limfocitai (111).

### **6.3. Lobulinės karcinomos *in situ* patologinės diagnozės kriterijai**

Skiriami 3 pagrindiniai LCIS potipiai, kurie vienas nuo kito skiriasi morfologinėmis savybėmis ir biologija:

1. *Klasikinis LCIS*. Ląstelės, dengiančios krūties skilteles, yra mažesnės (branduoliai šiek tiek didesni arba maždaug vienodo dydžio ir susijusios su mikrokalcinatais (20). Jų išvaizda diskoezinė, dėl adhezinio baltymo e-kadherino, kuris suteikia ląstelėms struktūros praradimą ir yra kadherino ir katenino ląstelių sukibimo komplekso dalis, (20). Imunohistocheminis E-kadherino nustatymas gali padėti diagnozuoti LCIS, tačiau jį interpretuojant taikomos svarbios išlygos, todėl gali būti naudingi ir kiti žymenys, pavyzdžiui, beta kateninas ir P120 (112).

2. *Floridinis LCIS*. Ląstelės, dengiančios krūties skilteles, yra didesnės ir atrodo neįprastai (19). Kaip ir cLCIS, fLCIS paprastai pasižymi stipriu, difuziniu ER teigiamumu ir HER2 neigiamumu. Floridinė LCIS turi turėti bent vieną iš dviejų architektūrinių požymių: mažai arba visai neturėti tarpinės stromos tarp ryškiai išsiplėtusių ertmių ir (arba) turi būti matoma dydžio riba, kai išsiplėtusi ertmė arba latakas užpildo plotą, lygų 40- 50 ląstelių skersmeniui (179).

3. *Pleomorfinis LCIS*. Ląstelės, dengiančios skilteles, išauga į pakankamai didelę grupę, todėl susidaro darinys, kurio viduje paprastai yra negyvų ląstelių plotas (vadinamas centrine nekroze)(21,179). Ląstelės pasižymi dideliu branduolių polimorfizmu, panašiu į aukšto

laipsnio duktalinę karcinomą *in situ*. Ląstelės gali būti apokrininės išvaizdos su gausia eozinofiline citoplazma. Taip pat gali turėti papildomų požymių, pavyzdžiui, centrinės komedo tipo nekrozę ir stambius mikrokalcinatus. Pleomorfinė LCIS (ypač HER2 teigiamas) gali pasižymėti agresyvesnėmis biologinėmis savybėmis, negu kiti LCIS potipiai (20).

Nustatyta, kad CLCIS paprastai yra estrogenų receptorių (ER) ir progesterono receptorių (PR) teigiama, HER-2 neigiama. PLCIS dažniausiai HER-2 neigiama (113).

## **6.2. Duktalinės karcinomos *in situ* ir Lobulinės karcinomos *in situ* patologijos diagnostikos skirtumai**

DCIS atskyrimas nuo LCIS turi svarbių pasekmių gydymui: klasikinės LCIS atveju, ekscizija nereikalinga, o DCIS pašalinama chirurginiu būdu, pacientams su DCIS gali būti skiriama spindulinė terapija (114). Duktalinė karcinoma *in situ* ir lobulinė karcinoma *in situ* yra neinvazinės krūties vėžio formos, joms būdingi skirtingi histologiniai požymiai ir diagnostikos kriterijai. Yra keli pagrindiniai DCIS ir LCIS patologijos diagnostikos skirtumai:

1. DCIS būdinga nenormali epitelio ląstelių proliferacija krūties latakų sistemoje, aptinkama atliekant mamografiją ir patvirtinama audinio biopsija. Histologiškai DCIS pažeidimai paprastai pasižymi įvairaus laipsnio vidutinių ir didelių ląstelių atipija, architektūriniais iškreipymais ir mikrokalcinatais latakų struktūrose (20).
2. LCIS susidaro krūties duktaliniame – terminaliniame vienete, histologiškai LCIS pakitimus paprastai sudaro vienodos, mažos, diskoezinės ląstelės, kurios užpildo ir išplatina skilteles. Paprastai neaiškiai nustatoma tradiciniais vaizdinimo metodais, tokiais kaip ultragarsas ar mamografija, todėl jai aptikti ir patvirtinti reikalinga biopsija ir MRT (115).
3. Duktalinė karcinoma *in situ* gali būti įvairių architektūrinių formų, įskaitant kribriforminį, mikropapilinį, solidinį, komedo ir papilinį potipius. Šie modeliai atspindi pakitusių ląstelių augimą ir pasiskirstymą latakų struktūrose ir gali skirtis pagal agresyvumą bei invazinės ligos riziką (116).
4. Lobulinė karcinoma *in situ* paprastai neturi aiškių architektūrinių modelių ir pasireiškia kaip difuzinė pakitusių ląstelių proliferacija ląstelėse. LCIS pažeidimai gali apimti kelias skilteles ir dažnai pasižymi linijiniu pasiskirstymu išilgai latakų ir galinių latakų ir skiltelių vienetų (16).
5. DCIS ir LCIS skiriasi imunohistocheminiais žymenimis. Dažant DCIS pažeistus audinius imunohistocheminiais žymenimis, jie gali parodyti teigiamą epitelio

žymenų, tokių kaip citokeratinai (pvz., CK5/6, CK8/18), estrogenų receptorių, progesterono receptorių ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 buvimą. Pagal šių žymenų raišką galima identifikuoti DCIS molekulinis potipius ir pagal tai priimti sprendimus dėl gydymo (16, 19).

6. Imunohistocheminis LCIS pažeidimų dažymas gali duoti ER ir PR receptorių teigiamą rezultatą, tačiau paprastai HER2/neu ekspresija nebūna pernelyg didelė. LCIS dažnai būna teigiama ER ir PER receptorių atžvilgiu (113).
7. Imunograndinės yra naudinga priemonė diagnostikos požiūriu. LCIS atveju yra CDH1 geno pakitimų, dažniausiai somatinių mutacijų arba promotoriaus hipermetilimo, tuo tarpu latakinių fenotipo ląstelėse šis genas nepažeistas (117).
8. Diferencijai galima naudoti imunoženklinant E-kadheriną, taip pat p120 kateniną ir (arba)  $\beta$ -kateniną. Duktalinio fenotipo ląstelėms būdingas stiprus membraninis raiškos modelis naudojant visus 3 antikūnus. Ląstelių, turinčių lobulinį fenotipą, ląstelių membranos dažymo nėra; tiek E-kadherino, tiek  $\beta$ -katenino raiškos nėra, o p120 katenino atveju LCIS ląstelės turi citoplazminę raišką dėl molekulinės disociacijos nuo ląstelės membranos į citoplazmą (114).

3 lentelė. DCIS ir DCIS patloginės analizės skirtumai DCIS ir LCIS skirtumai (lentelė sudaryta apibendrinant skyriuje pateiktą mokslinę literatūrą).

<b>Požymiai</b>	<b>DCIS</b>	<b>LCIS</b>
<i>Ląstelių proliferacijos vieta</i>	Krūties latakų-skiltelių sistema (20)	Krūties latakų – skiltelių sistema (115)
<i>Mikrokalcinatai</i>	Dažni (20)	Pasitaiko retai (16)
<i>Ląstelės</i>	Įvairaus laipsnio vidutinių ir didelių ląstelių atipija (20)	Vienodos mažos, diskoezinės ląstelės (118)
<i>Nustatymo būdai</i>	Mamografija (81)	MRT (115)
<i>Architektūrinės formos</i>	Kribriforminis, mikropapilinis, solidinis, komedo ir papilinis (116)	Nėra aiškių architektūrinių modelių (16)
<i>Imunohistocheminis žymėjimas</i>	Teigiamas citokeratinų (pvz., CK5/6, CK8/18), estrogenų receptorių, progesterono receptorių ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 atžvilgiu (16, 19)	Dažniausiai teigiamas ER ir PER receptorių atžvilgiu (113)
<i>Imunoženklinimas (E-kadherinas, p120 kateninas, <math>\beta</math>-kateniną</i>	Stiprus membraninis raiškos modelis naudojant visus 3 antikūnus (114)	E-kadherino, tiek $\beta$ -katenino raiškos nėra, o p120 katenino atveju LCIS ląstelės turi citoplazminę raišką (114)

3 lentelėje pateikiami apibendrinti LCIS ir DCIS patloginės analizės skirtumai DCIS ir LCIS skirtumai (lentelė sudaryta apibendrinant skyriuje pateiktą mokslinę literatūrą).



## 7. Krūties vėžio stadijavimas ir prognostiniai rodikliai

Vėžio stadijos nustatymas yra labai svarbus procesas, kurio metu nustatomas piktybinio naviko mastas ir išplitimas už pirminės vietos ribų, padedantis nustatyti prognozę, priimti sprendimus dėl gydymo ir vykdyti mokslinius tyrimus. Nustatant vėžio stadiją galima sugrupuoti pacientus, turinčius panašias ligos charakteristikas, prognozę ir galimą atsaką į gydymą, taip palengvinant gydymo palyginimą panašiose grupėse (118). Visame pasaulyje pripažinta Pierre'o Denoix sukurta TNM (Tumor, Node, Metastasis) stadijų nustatymo sistema, pagal kurią vėžys klasifikuojamas pagal vietinį, regioninį ir tolimąjį išplitimą. TNM - sistema, naudojama vėžio mastui apibūdinti, atsižvelgiant į pirminio naviko dydį (T), į tai, ar vėžys išplitęs į artimiausius limfmazgius (N) ir ar yra metastazių tolimuose organuose (M). Atliekant histologinę analizę, ši klasifikacija papildoma indeksu *p*.

Dar krūties vėžio prognozei svarbus veiksnys yra vėžio diferencijos laipsnis. Krūties vėžio histologinis laipsnis nustatomas pagal šiuos požymius: kanalėlių formavimasis, branduolio savybės ir mitozės dažnis. Skiriamas G1 – aukštas, G2 – vidutinis, G3 – žemas. Gerai ir vidutiniškai diferencijuoti vėžiniai susirgimai pasižymi mažesniu limfmazgių metastazių dažnumu, palyginti su blogai diferencijuotais navikais (119).

Krūties vėžio potipiai yra nustatomi imunohistocheminiu būdu, nustatant estrogenų receptorių (ER), progesterono receptorių (PR), epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 (HER2) ir ląstelių proliferacijos žymens (Ki67) raišką. Pagal tai skiriami šie potipiai: Luminal A, Luminal B HER-2 neigiamas, Luminal B HER-2 teigiamas, HER-2 praturtintas ir bazinis (trigubai neigiamas) (120). CRC imunohistocheminis mini klasifikatorius skirsto pacientus į pagrindinius molekulinis potipius, naudodamas tokius specifinius dažiklius kaip FRMD6, ZEB1, HTR2B ir CDX2 (121).

TNM stadija paprastai taikoma invazinėms vėžio formoms, o ne karcinomai *in situ*, kuri nėra įsiskverbusi į aplinkinius audinius ir nėra išplitusi į tolimas vietas (122). Diagnozavus krūties vėžį, atliekami tyrimai, kuriais nustatoma ligos stadija. Remiantis ja skiriamas tolimesnis gydymas.

Krūties vėžio klinikinis stadijavimas yra vienodas visiems krūties vėžio potipiams pagal Amerikos Jungtinio Vėžio komiteto (AJCC) ir Tarptautinės vėžio kontrolės sąjungos (UICC) krūties vėžio naviko, mazgų ir metastazių (TNM) stadijų nustatymo sistemą: 0 stadija, I stadija, II stadija, III stadija ir IV stadija (6). 0 stadijos terminas vartojamas karcinomai *in situ*

žymėti, o lobulinė karcinoma *in situ* yra invazinio vėžio rizikos veiksnys ir dabar laikoma gerybine, todėl išbraukta iš krūties vėžio stadijų nustatymo sistemos (23).

## **8. Krūties karcinomos *in situ* gydymo būdai, stebėjimo kriterijai**

Duktalinė karcinoma *in situ* yra heterogeninė liga, o tai reiškia, kad nėra vienos geriausios gydymo strategijos, gydymas turėtų būti individualizuotas ir apimti įvairius labai požiūrius. Pagrindinis DCIS gydymo tikslas – užkirsti kelią vietiniam recidyvui ir išvengti invazinės ligos. Bendras mirtingumas nuo DCIS recidyvo yra 3,3 proc. (po 20 metų stebėjimo, tai greičiausiai yra neaptiktas invazinis komponentas) ir 13,5 proc. po invazinio recidyvo (123). DCIS gydymas yra multimodalinis ir gali apimti chirurgines operacijas, hormonų terapiją ir spindulinį gydymą, šie gydymo būdai derinami tarpusavyje, priklausomai nuo konkretaus paciento diagnozės ir pageidavimų (30).

Kadangi LCIS yra mažesnės rizikos krūties pakitimai, jai taikomi panašūs metodai kaip ir gydant DCIS, tačiau dažniausia taktika LCIS yra stebėjimas. Klasikinę LCIS rekomenduojama stebėti dėl mažo atnaujinimo dažnio, o pleomorfinė ir floridinė LCIS gydoma panašiai kaip ir duktalinė karcinoma *in situ*, atliekant krūtį tausojančią operaciją (20). Tyrimais nustatyta, kad taikant lumpektomiją ar mastektomiją pasiekiami geresni išgyvenamumo rezultatai, negu taikant kitus gydymo būdus (124). Pleomorfinei LCIS, sudėtingesniai potypiui, paprastai reikia atlikti eksciziją iki švarių chirurginių kraštų neigiamų ribų ir taikyti adjuvantinį gydymą, kurį aptaria daugiadisciplininė komanda (16).

### **8.1.1. Chirurginis gydymas**

Pagrindiniu gydymo metodu išlieka chirurginis gydymas, tačiau nėra daug duomenų apie chirurginio gydymo poveikį taikant ir netaikant spindulinę terapiją priklausomai nuo DCIS laipsnio ir dydžio. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad daugumai pacienčių invazinis krūties vėžys neprogresuoja, kyla klausimas ar šis gydymas gali būti taikomas pacientėms, kurioms nustatytas žemesnis ligos rizikos laipsnis, teigiami hormonų receptoriai ir palankus genetinis profilis (25). Todėl ieškoma naujų diagnozės būdų, kurie padėtų sumažinti DCIS sergančių pacientų gydymo intensyvumą. Nors kol kas nenustatyta nė viena pacientų grupė, kuriai pagal tam tikrus klinikinius patologinius požymius būtų galima netaikyti tradicinio gydymo. Šiuo metu atliekami tyrimai, kuriuose ieškoma indikacijų, kada būtų galima atsisakyti chirurginio gydymo, taip pat tiriamas herceptino ir vakcinų terapijos taikymas (125,126).

4 lentelė. DCIS rizikos įvertinimo metodikos (125).

Metodas	Metai	Klinikopatologiniai faktoriai	Biomolekuliniai faktoriai	Klasifikacija	Rezultatų kintamieji
Sumažėjęs atsakas į ląstelinį stresą (ARCS) signalą	2007		- p16 - COX-2 - Ki67	- p16+ - COX-2+ - Ki67+	Invazinio vėžio atsinaujinimo rizika
<b>Memorial sloan kettering krūties vėžio nomograma</b>		- Amžius - Giminės istorija - Branduolio laipsnis - Chirurgijos ribos - Nekrozės nebuvimas - Pataloginės nekrozės nebuvimas - Radiologinės ir hormonų terapijos įtraukimas - Ekscizijų skaičius - Operacijos metai		- Procentinė tikimybė 5 ir 10 metų vietinis recidyvo	Ipsilateralinio krūties naviko atsinaujinimo rizika
<b>Oncotipinis DX krūties (patikslintas) DCIS balas</b>	2013		- 7 su vėžiu susiję genai (Ki67, STK15, survivinas, ciklinas B1, MYBL2, PR, GSTM1) - 5 etaloniniai genai (ACTB, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC)	- Maža rizika: balų skaičius < 39 - Vidutinė rizika: balų skaičius 39-54 - Didelė rizika: balų skaičius ≥ 54	Ipsilateralinis DCIS arba invazinis recidyvas
<b>DCISionRT parašas</b>	2018	- Amžius - Naviko dydis - Kraštų būklė - Apčiuopiamas navikas	-p16 - COX-2 - Ki67 - PR - FOXA1 - SIAH2 - HER-2	- Sprendimo įvertinimas (DS; pagal 10 balų skalę) - Maža rizika: ≤ 3 - Didelė rizika: > 3	Ipsilateralinis invazinis recidyvas -Ipsilateralinis invazinis arba DCIS recidyvas
<b>HTAN krūties ikivėžinių susirgimų atlasas</b>	2022		812 genų klasifikatorius	- 11 skiriamųjų genetinių takų, susijusių su didesne ligos pasikartojimo rizika - 3 nauji genetiniai potipiai	Ipsilateralinis DCIS arba invazinis recidyvas
<b>Nauji 6 genų požymiai</b>	2023		- GAPDH - CDH2 - BIRC5 - NEK2 - IDH2 MELK		Bendrasis išgyvenamumas - išgyvenamumas be recidyvų ar metastazių

Pacientų suskirstymas į mažos ir didelės invazinės krūties karcinomos ir DCIS recidyvo rizikos grupes gali padėti nustatyti tolimesnį DCIS gydymą po chirurginės mastektomijos. 4 lentelėje apibendrinamos rizikos stratifikavimui sukurtos priemonės ir pabrėžiami naudojamų komponentų skirtumai (84).

Chirurginė ekscizija yra privaloma klinikinio DCIS gydymo sąlyga ir nors mastektomija užtikrina didesnę išgydymo rodiklį, dėl jos žalojančio pobūdžio ji dažniausiai pakeičiama krūtį išsaugančia chirurgija (6). Krūtų išsaugojimo operacija yra pakankamai veiksmingas DCIS gydymo būdas, taikant ją 69 ir 84 proc. pacienčių nelieka jokių vietinių ar invazinių recidyvų, stebint jas 15 metų. Kartu su tausojančia chirurgija taikant radioterapiją gydymo rezultatai gali pagerėti nuo 82 iki 90 proc. (127). Wapnir ir kt. (2011) nustatė, kad taikant chirurginį gydymą ir chirurginį gydymą kartu su spinduline terapija išgyvenamumas yra vienodas (128). Panašias išvadas padarė ir Davidson ir kt. (2010), atlikę tyrimą jie nustatė, kad spindulinė terapija sumažina recidyvų skaičių 50 proc. nepriklausomai nuo naviko tipo ir pacientų ypatumų, tačiau nepagerino bendro išgyvenamumo (129). Tyrimais nustatyta, kad adjuvantinė radioterapija po krūtį išsaugančios operacijos sumažino ipsilateralinio invazinio recidyvo riziką apie 50 proc., palyginti vien tik chirurgine operacija (130).

Nepaisant minėtų mokslinių tyrimų rezultatų, nustatyta, kad pacientėms, kurioms buvo atlikta krūtį išsauganti operacija ir taikyta radioterapija, kuri, kaip manoma, yra mažiau veiksminga jaunesnėms pacientėms, nežymiai padažnėjo kontralateralinių reiškinių. Todėl gali būti pacientų grupių, kurioms rekomenduojama būtinai taikyti mastektomiją (131).

### **8.1.2. Spindulinis gydymas**

Daugumai DCIS sergančių pacienčių, kurioms atliekama mastektomija, radioterapija skiriama kaip standartinis gydymas. Adjuvantinis spindulinis gydymas reikšmingai sumažina ipsilateralinio recidyvo riziką, neatsižvelgiant į DCIS biologinį profilį ir taikomą adjuvantinį endokrininį gydymą (100). Nustatyta, kad spindulinė terapija veiksmingai mažina krūties vėžio atsinaujinimą po lumpektomijos pacientėms sergančioms DCIS (30). Tyrimais nustatyta, kad radioterapija maždaug perpus sumažino vietinių recidyvų riziką, iš kurių 50 proc. buvo invaziniai (30). Šiuo metu spindulinis gydymas po mastektomijos atliekamas individualiai, atsižvelgiant į vėžinių pažeidimų pakraščio būklę, DCIS laipsnį ir ligos mastą (132). Radioterapija gali būti nereikalinga pacientėms, kurioms buvo atlikta krūtį išsauganti operacija dėl mažos ar vidutinės rizikos pakitimų pagal Van Nuyso prognozių indeksą (VNPI), ypač toms, kurių DCIS turi teigiamą estrogenų receptorių (ER) rezultatą (133). Sagara ir kt. (2016)

atlikta analizė nustatė statistiškai reikšmingą 0,3 proc. spindulinės terapijos naudą išgyvenamumui (134).

Standartinis DCIS gydymas apima visos krūties spindulinę terapiją, kurios tikslas sumažinti ipsilateralinių krūties reiškinių. Tačiau spindulinė terapija sukelia trumpalaikius negalavimus, kurie gali sukelti nuovargį, nerimą, o taip pat sergamumą širdies kraujagyslių ligomis ir su spinduline terapija susijusią angiosarkomą (126). Kai kurių mokslinių tyrimų duomenimis, kai radioterapija taikoma kartu su krūtį tausojančia operacija, ji gali sukelti 0,8 proc. riziką susirgti neepiteliniu krūties vėžiu, leukemija ir angiosarkomą (135). Atsižvelgiant į radioterapijos šalutinius poveikius, vykdomi tyrimai, kuriuose vertinamas spindulinės terapijos mažesnis taikymas ir net jos atsisakymas gydant DCIS (125).

### **8.1.3. Adjuvantinė endokrininė terapija (AET)**

Moksliniais tyrimais įrodyta, kad endokrininė terapija gali būti veiksmingas papildomas DCIS gydymas. Pagrindinis endokrininės terapijos vaidmuo gydant DCIS - sumažinti invazinio krūties vėžio riziką ipsilateralinėje ir (arba) kontralateralinėje krūtyje. Hormoninė terapija dažniausiai taikoma gydant hormonų receptoriams teigiamus vėžinius susirgimus ir reikšmingai sumažina krūties vėžio recidyvus ir mirtingumą (125).

Tyrimais įrodyta, kad tamoksifenas sumažina tos pačios ir priešingos krūties vėžio recidyvų skaičių maždaug 30 proc. per 10 -12 stebėjimo metų (136). Tamoksifenas taip pat gali būti veiksmingesnis pacientėms, kurioms kartu taikoma adjuvantinė radioterapija (137). Nustatyta, kad aromatazės inhibitoriai taip pat yra veiksminga DCIS gydymo priemonė. Tarptautinio krūties vėžio intervencinių tyrimų II tyrimo metu nustatyta, kad anastrozolo poveikis yra panašus į tamoksifeno poveikį pagal bendrą ligos pasikartojimo dažnį pacientėms, sergančioms hormonų receptoriams teigiama liga. Ir nors šių dviejų vaistų saugumo profiliai skiriasi, nepageidaujamų reiškinių, apie kuriuos pranešta, dažnis buvo toks pat (138).

AET gali būti skiriama, kai įvertinamas konkretus atvejis, didelės rizikos pacientams, turintiems estrogenų receptoriams teigiamą DCIS (139). DeCensi ir kt. (2019) atlikto tyrimo metu atsitiktinės atrankos būdu atrinktoms pacientėms 3 metus buvo skiriama 5 mg tamoksifeno per parą ir nustatyta, kad moterims, kurioms buvo taikoma mažų dozių terapija, 50 proc. sumažėjo ipsilateralinio krūties vėžio atsinaujinimo atvejų ir 75 proc. kontralateralinio krūties vėžio išsivystymo atvejų (140).

Nepaisant AET veiksmingumo, šios terapijos šalutiniai poveikiai tebėra didelė problema. Dažniausi šalutiniai poveikiai yra karščio bangos ir artralgija (141). Rosso ir kt.

(2023) atlikto tyrimo duomenimis apie šalutinį AET poveikį pranešė 81 proc. pacienčių, 84 proc. vartojančių tamoksifeną ir 80 proc. vartojančių aromatazės inhibitorius. Dažniausias šalutinis poveikis tamoksifeno grupėje buvo karščio pylimas (55,6 %), o aromatinių vaistų grupėje - artralgija (60,6 %) (142).

#### 8.1.4. Vakcinos

Vakcinos vėžio gydymui kol kas naudojamos eksperimentiniuose tyrimuose trimis atvejais: aktyviam vėžio gydymui, pagalbiniam gydymui siekiant išvengti vėžio atsinaujinimo ir vėžio prevencijai. Šiuo metu atliekama daugiau kaip 50 aktyvių klinikinių vakcinų, skirtų krūties vėžiui gydyti, tyrimų, tačiau jų veiksmingumas vis dar nežinomas, nes tyrimai dar tik pradedami (125, 126). Vakcinos vaidina svarbų vaidmenį sustabdant duktalinės karcinomos *in situ* progresavimą į invazinį krūties vėžį. Tyrimai parodė, kad skiepijimas specifiniais antigenais gali sukelti ilgalaikį antigenui būdingą T ląstelių atsaką pacientams, sergantiems DCIS, ir taip užkirsti kelią ligos atsinaujinimui. Šiuo metu kuriamos vakcinos, nukreiptos į baltymus, kurie pasireiškia preinvazyviuose krūties pažeidimuose, gali stimuliuoti I tipo CD4+ T ląsteles, kurios vaidina svarbų vaidmenį stabdant naviko augimą (143). Vakcinacija davė daug žadančių rezultatų slopinant naviko augimą pelių krūties vėžio modeliuose, o tai rodo, kad kelių antigenų DCIS vakcina gali sunaikinti DCIS ir užkirsti kelią krūties vėžio progresavimui įvairiuose potipiuose (144). Vakcinos pasirodė esančios veiksmingos blokuojant vėžinių ląstelių dauginimąsi ir lėtinant naviko augimą ikiinvazinėse stadijose, užkertant kelią invazinio vėžio progresavimui (145). Be to, derinant vakcinas su kitais preparatais, tokiais kaip lapatinibas ir RXR agonistai, galima dar labiau padidinti išgyvenamumą ir gerokai sumažinti karcinomų vystymąsi. Sukeldamos stiprų imuninį atsaką ir nukreiptos į specifinius antigenus, išreikštus krūties vėžio iniciacijos metu, vakcinos siūlo perspektyvų metodą, kaip sustabdyti didelės rizikos pakitimus, tokius kaip DCIS, ir užkirsti kelią jų progresavimui į invazinį vėžį (145).

Taigi vakcinos yra daug žadanti eksperimentinė prevencinė priemonė. Tyrimai parodė, kad tokios vakcinos, kaip NeuVax, nukreiptos prieš specifinius antigenus, susijusius su krūties vėžiu, gali sukelti ilgalaikį antigenui būdingą T ląstelių atsaką pacientams, turintiems HLA-A2 teigiamą DCIS (144). Šios išvados rodo, kad vakcinavimas gali sukelti adaptyvius imuninius atsakus, kurie potencialiai gali mažinti ligos atsinaujinimą ir progresavimą iš DCIS į invazinį vėžį, tačiau kol kas reikia atlikti daugiau tyrimų, kad būtų galima visapusiškai suprasti šių vakcinų veiksmingumą, saugumą ir optimalų naudojimą klinikinėje praktikoje.

### 8.1.5. Stebėjimas po gydymo

Po krūties karcinomos *in situ*, įskaitant duktalinę karcinomą *in situ* ir lobulinę karcinomą *in situ*, gydymo pacientai reguliariai stebimi, kad būtų galima nustatyti ligos atsinaujinimą ar progresavimą, taip pat pašalinti bet kokį ilgalaikį gydymo poveikį (145). Pagrindinė stebėsenos priemonė yra reguliari mamografija. Mamografijos taikymo po gydymo dažnumas ir trukmė priklauso nuo tokių veiksnių, kaip pacientės amžius, rizikos profilis ir gydomos karcinomos *in situ* tipas. Kai kuriais atvejais gali būti rekomenduojami papildomi vaizdinimo būdai, pavyzdžiui, krūtų ultragarsinis tyrimas arba krūtų magnetinio rezonanso tomografija (MRT), ypač pacientėms, kurių krūties audinys yra tankus arba yra kitų rizikos veiksnių, galinčių turėti įtakos mamografijos jautrumui (146). Po gydymo labai svarbus sveiko gyvenimo būdo palaikymas: sveikas kūno svoris, fizinis aktyvumas, alkoholio ir rūkymo mažinimas. Sveikas gyvenimo būdas yra susijęs su pasveikusių nuo vėžinių krūtų susirgimų pacientų geresne gyvenimo kokybe (147).

## 9. Diferencinė diagnostika.

Diagnozuojant krūties karcinomą *in situ*, įskaitant duktalinę karcinomą *in situ* (DCIS) ir lobulinę karcinomą *in situ* (LCIS), reikia atsižvelgti į įvairias gerybines ir piktybines būkles, kurios gali imituoti jos pasireiškimą. Žemiau pateikiamos kelios pagrindinės diferencinės diagnozės, į kurias reikia atsižvelgti:

*Mikroinvazinė karcinoma*, dar vadinama mikroinvaziniu krūties vėžiu, - tai invazinio krūties vėžio potipis, kuriam būdingi nedideli invazinių vėžio ląstelių židiniai, prasiskverbę pro krūties latakų ar skiltelių bazinę membraną, tačiau didžiausias židiny  $\leq 1$  mm dydžio. Tai reiškia, kad invazinis komponentas yra mikroskopinis ir nematomas atliekant vaizdinius tyrimus ar bendrą naviko apžiūrą (148, 149), norint jį atskirti nuo karcinomos *in situ* reikia iširti kelis audinio pjūvius ir taikyti imunohistocheminio dažymo metodus (150). Mikroinvazija paprastai būna aukšto laipsnio, komedo tipo ir rečiau aptinkama kitų tipų (149). Mikroinvazinei karcinomai būdinga tai, kad stromoje ar gretimuose audiniuose ji sudaro nedidelius invazinių vėžio ląstelių sankaupas, apsuptas fibrozinės ar desmoplastinės stromos. Šie invaziniai židiniai gali pasižymėti citologine atipija, mitoziniu aktyvumu ir kitais invazinei karcinomai būdingais požymiais (148). Mikroinvazinės karcinomos prognozė paprastai yra palanki, ypač kai invazinis komponentas yra nedidelės apimties, ji susijusi su mažesne

limfmazgių metastazių ir tolimojo išplitimo rizika, palyginti su didesnėmis invazinėmis karcinomomis (215).

*Atipinė latakų hiperplazija (ADH)* - tai histopatologinis krūties audinio pažeidimas, jam būdinga monomorfinių epitelio ląstelių proliferacija krūties latakuose. Atipinė latakų hiperplazija yra padidėjusi vėlesnio vėžio rizika (151). ADH laikoma didelės rizikos nepiktybiniu pažeidimu, kuris nėra tiesioginis invazinio vėžio pirmtakas, tačiau labai padidina krūties vėžio išsivystymo riziką - nustčius šį pažeidimą ji padidėja penkis kartus (8). ADH priklauso tam pačiam krūties audinio pažeidimų tipui, kuriam priklauso ir neinvazinė piktybinė duktalinė karcinoma *in situ*, ADH ir žemo laipsnio DCIS pasižymi tais pačiais atipiniais histologiniais požymiais (152). ADH niekada nebūna didelių branduolių ir nepasižymi dažnomis mitozėmis, kurios būdingos vidutinio ar aukšto laipsnio DCIS. Jei nustatomi didelio laipsnio branduoliai, neatsižvelgiant į jų dydį, diagnozuojama didelio laipsnio DCIS (153). ADH dažnai nustatoma atsitiktinai atliekant krūties biopsiją dėl mamografijoje rastų pakitimų ir sudaro 3 proc. gerybinių biopsijos rezultatų. ADH būdinga epitelio ląstelių proliferacija krūties latakuose, ji pasižymi architektūriniais ir citologiniais pakitimais, kurie yra tarpiniai tarp normalaus latakų epitelio ir latakų karcinomos *in situ*. Kitaip nei DCIS, ADH paprastai neapima visos latakų sistemos, ADH stebimas kaip pakitusių ląstelių židiny (arba židiniai) išsidėstę krūties audinyje bei skirias nuo žemo laipsnio DCIS pagal ląstelių dydį arba apimtį (153).

Nustčius ADH taikomas prevencinis endokrininis gydymas, nuolatinis stebėjimas (mamografija), riziką mažinantys vaistai (pvz., selektyvūs estrogenų receptorių modulatoriai) ir kiti būdai, atsižvelgiant į individualius rizikos veiksnius (184).

*Duktalinė hiperplazija (UDH)* - tai gerybinis epitelio ląstelių dauginimasis (proliferacija) krūties latakuose, sudarant architektūrinius ir citologinius pokyčius, kurie gali būti panašūs į ankstyvasias krūties vėžio stadijas, tačiau neturi piktybiškumo požymių. Ji nustatoma krūties biopsijos metu ar chirurginės ekscizijos mėginiuose. Ji skirstoma į įprastinę latakų hiperplaziją, kuri nėra navikinė proliferacija, dažniausiai pasireiškianti fibrocistiniais pokyčiais, ir į atipinę latakų hiperplaziją (ADH), kuri yra navikinė proliferacija, turinti į duktalinę karcinomą *in situ* panašių požymių ir kelianti didesnę krūties vėžio riziką (156). Diferencinė diagnostika tarp duktalinės karcinomos *in situ* ir duktalinės hiperplazijos apima požymių atskyrimą pagal citologinius, architektūrinius ir molekulinis požymius (157). Histologiniuose krūties audinio mėginiuose duktalinė hiperplazija matoma kaip padidėjimas latakus išklojančių epitelio ląstelių, kurioms būdingi branduolių pakitimai: padidėjimas, netaisyklingumas, ryškesnis jų dažymo intensyvumas (158). UDH nelaikomas krūties vėžio pirmtaku, tačiau gali reikšti



padidėjusią riziką susirgti krūties vėžiu ateityje. Tyrimai rodo, kad moterims, turinčioms UDH, rizika susirgti invaziniu krūties vėžiu gali būti šiek tiek didesnė nei moterims, neturinčioms UDH (157). Duktalinės hiperplazijos gydymas priklauso nuo įvairių veiksnių, įskaitant hiperplazijos mastą ir tipą, pacientės amžių, krūties vėžio rizikos veiksnius ir klinikines aplinkybes. Daugeliu UDH atvejų gali pakakti atidžios priežiūros, reguliariai tikrinant krūtis atliekant mamografiją, nes krūties vėžio rizika yra palyginti maža (156).

*Atipinė lobulinė hiperplazija (ALH)* sudaro panašaus tipo ląstelės, kaip ir klasikinio LCIS. Atskirti ALH ir cLCIS gali būti sunku atliekant šerdinę biopsiją dėl riboto mėginių paėmimo, todėl rekomenduojama vartoti terminą "lobulinė *in situ* neoplazija", apimančią abu pažeidimus. Klinikinė skirtumo reikšmė yra ta, kad ALH yra susijusi su mažesne invazinio vėžio išsivystymo rizika per visą gyvenimą, palyginti su cLCIS (19). ALH būdinga intraduktalinė išplitusi epitelio ląstelių proliferacija terminalinių latakų lobulinių vienetų erdmėse. Šias proliferacijas sudaro mažos, apvalios vienodos ląstelės, pasižyminčios padidėjusiu branduolio ir citoplazmos santykiu (159). ALH nuo lobulinės karcinomos *in situ* skiriasi tuo, kad, esant ALH ląstelės sudaro mažiau nei pusę TDLU ermių (19).

#### *Progresuojanti DCIS ir neprogresuojanti DCIS*

Jau buvo minėta, kad DCIS perteklinis gydymas, yra problema, kadangi daugumai pacientų, kuriems buvo atlikta atrankinė patikra ir diagnozuota DCIS, krūties vėžio simptomai gali niekada nepasireikšti, net jei nebus gydomi. Tačiau vis dar sudėtinga atskirti mažos rizikos, nepiktybinę DCIS nuo potencialiai progresuojančios DCIS (160). Šiuo metu yra ieškomi kriterijai, kaip atskirti progresuojantį DCIS nuo neprogresuojančio, tam, kad būtų paskirtas tinkamas gydymas. Progresuojanti duktalinė karcinoma *in situ* pasižymi molekuliniais pokyčiais, rodančiais didesnę riziką pereiti į invazinį krūties vėžį. Tyrimais nustatyti galimi su progresavimu susiję biomarkeriai, tokie kaip CAMK2N1, MNX1, ADCY5, HOXC11 ir ANKRD22 (161). FGF2, GAS1 ir SFRP1 genai yra susiję su DCIS invazyvumo rizika, nes vėlesnėse kancerogenezės stadijose jų reguliacija sumažėja (162). Klasifikavimas pagal genominius pokyčius gali padėti atskirti greitai progresuojančią DCIS (A klasteris) nuo mažiau agresyvių atvejų (B klasteris). Išskirti genai, kurie gali padėti atskirti šiuos klasterius (pagrindiniai iš jų yra TP53 ir GATA3) (78). Genų raiškos profiliavimas gali padėti atskirti DCIS ir DCIS su sinchroniniu invaziniu krūties vėžiu, labiausia reikšmingi yra PLAU, COL1A1 ir KRT81 genai, jie yra susiję su DCIS invaziniu potencialu (8).

#### *DCIS ir invazinis vėžys*

Siekiant numatyti tolimesnį gydymą, labai svarbu atskirti DCIS nuo invazinio krūties vėžio. Karcinomai *in situ* būdinga piktybinė epitelio ląstelių proliferacija, apsiribojanti tik

latakų sistema be invazijos į stromą, o invazinio krūties vėžio ląstelės įsiskverbia į gretimus audinius už bazinės membranos ribų ir yra linkusios metastazuoti (163). Diagnozei patikslinti atliekami ir molekuliniai tyrimai: imunohistochemija ir genų raiškos profiliavimas.

## 10. Prognozė

Krūties karcinomos *in situ* (CIS) prognozė priklauso nuo įvairių veiksnių, tačiau tiek DCIS, tiek LCIS prognozė yra teigiama.

*DCIS prognozė.* Mokslinių tyrimų duomenimis duktalinės karcinomos *in situ* (DCIS) prognozė paprastai būna teigiama, o išgyvenamumas didelis (164), todėl DCIS nelaikoma gyvybei pavojinga liga, po gydymo DCIS pasikartojimo tikimybė yra iki 20 iš kurių 50 proc. gali būti invazinis pasikartojimas (10), o išgyvenamumo rodiklis yra didelis: išgyvenamumas pacientų per 5 metus siekia beveik 100 proc. (163). Nepaisant palankios prognozės ir žemos rizikos, daliai pacientų, kuriems diagnozuota krūties karcinoma *in situ* gali išsivystyti invazinis krūties vėžys, ypač DCIS atveju. Nustatyta, kad maždaug 38 proc. biopsijos metu nustatytų DCIS atvejų gali progresuoti į invazinį vėžį (11). Analizuojant invazinio vėžio genomą, nustatyta, kad 75 proc. jo atvejų yra susiję su DCIS, o 18 proc. atvejų yra nepriklausomos linijos (165). Nustatyta, kad DCIS, bendras mirtingumo nuo krūties vėžio rodiklis praėjus 20 metų nuo diagnozės nustatymo buvo 3,3 proc. tirs kartus didesnis, negu bendroje populiacijoje (166).

Pacientams, kuriems diagnozuota krūties karcinoma *in situ* kyla didesnė rizika susirgti kontralateraliniu krūties vėžiu, palyginti su bendra populiacija. Ši rizika priklauso nuo BCIS potipio ir taikyto gydymo. Tyrimais nustatyta, kad pacientams, sergantiems DCIS, rizika susirgti kontralateraliniu krūties vėžiu yra šiek tiek didesnė, negu sergantiems invaziniu vėžiu. Ši tikimybė siekia 4,8 proc. per 10 metų (165). Nustatyta LCIS diagnozuota kartu su DCIS padidina tikimybę susirgti priešingos krūties vėžiu: jeigu sergama ir LCIS, ir DCIS ši tikimybė susirgti priešingos krūties vėžiu per 10 metų siekia 10,9 proc., o sergant tik DCIS ši tikimybė yra 6,1 proc. (167).

Stuart ir kt. (2015) atliktos metaanalizės duomenimis, po DCIS ekscizinės biopsijos per 15 metų recidyvai pasitaiko 40 proc. atvejų, 2 proc. pacientų, kuriems liga atsinaujino buvo nustatyta invazinė liga, o mirtingumas siekė 18 proc. Šie duomenys rodo, kad didelei daliai pacientų, kuriems diagnozuota DCIS, niekada neišsivysto invazinė liga (84).

*LCIS prognozė.* LCIS prognozė paprastai yra palanki, nes pati LCIS nelaikoma vėžiu, o veikiau padidėjusios invazinio krūties vėžio išsivystymo rizikos požymiu (9). Tyrimais

nustatyta, kad moterims, turinčioms LCIS, rizika susirgti krūties vėžiu yra 7-12 kartų didesnė nei moterims, neturinčioms LCIS (85). LCIS nustačius kartu su invaziniu krūties vėžiu, yra gerokai didesnė rizika ateityje susirgti CBC. Invazinio krūties vėžio chirurginiuose mėginiuose LCIS sudaro apie 16 proc. (85). Kumuliacinė vėlesnės invazinės krūties karcinomos rizika buvo 8 proc. po 5 metų, 15 proc. po 10 metų, 27 proc. po 15 metų, 35 proc. po 20 metų ir daugiau kaip 50 proc. po 23 metų. Kumuliacinė rizika susirgti kontralateraliniu krūties vėžiu buvo 10 proc. po 10 metų, 15 proc. po 15 metų ir 25 proc. po 20 metų (16). LCIS yra susijusi su padidėjusia invazinio krūties vėžio išsivystymo rizika tiek pažeistoje, tiek priešingoje krūtyje. Moksliniais tyrimais nustatyta, kad vėlesnio krūties vėžio išsivystymo rizika yra maždaug 1-2 % per metus (168). Nustatytas LCIS progresavimo į invazinį vėžį dažnis yra maždaug 2 proc. per metus, o per 15 metų jis siekė 26 proc. (16), kituose tyrimuose šis dažnis nustatytas šiek tiek mažesnis: bendras LCIS progresavimo dažnis per 12 metų buvo 22 proc. (14 proc. ipsilateralinis, 8 proc. kontralateralinis) (169). LCIS prognozė yra palanki, kai taikomas tradicinis konservatyvus gydymas, atlikto tyrimo duomenimis penkerių metų išgyvenamumo be ligos rodiklis siekė 96,3 proc. (170).

## IŠVADOS

1. Skiriamos dvi neinvazinio vėžio formos. Neinvazinis vėžys, atsirandantis krūties latakus išklojančiame epitelyje yra vadinamas duktaline karcinoma *in situ* (angl. ductal carcinoma *in situ*, DCIS), o atsirandantis netipiniai epitelinių ląstelių pokyčiai krūties skiltelių epitelyje, vadinami lobuline karcinoma *in situ* (LCIS) (angl. lobular carcinoma *in situ*) arba skilteline neoplazija. DCIS, tiek LCIS yra neinvazinės krūties karcinomos formos, tačiau joms būdingi skirtingi histologiniai požymiai, architektūriniai modeliai, imunohistocheminiai profiliai ir sąsajos su invazine liga. Tiksliai DCIS ir LCIS patologijos diagnostika ir apibūdinimas yra labai svarbūs norint tinkamai valdyti ir planuoti pacientų gydymą. Pagal TNM vėžinių susirgimų stadijavimo sistemą: duktalinė karcinoma *in situ* vertinama kaip 0 stadija, o lobulinė karcinoma *in situ* yra laikoma invazinio vėžio rizikos veiksniu.
2. DCIS atveju vėžio ląstelės yra tik latakų sistemoje ir nėra prasiskverbusios per bazinę membraną į aplinkinį krūties audinį ar kraujagysles. DCIS paprastai aptinkama taikant krūties vėžio patikros metodus, pavyzdžiui, mamografiją, ir laikomas invazinio krūties vėžio pirmtaku. Nors DCIS pati savaime yra neinvazinė ir neišplinta į kitas kūno dalis, negydoma ji laikui bėgant gali išsivystyti į invazinį krūties vėžį.

3. LCIS pasireiškia kaip pakitusių ląstelių proliferacija krūties skiltelėse LCIS paprastai aptinkama atsitiktinai atliekant krūties biopsiją ir laikoma invazinės lobulinės karcinomos (ILC) rizikos veiksniu, tačiau kol kas nėra tiksliai nustatyta ar ją galima laikyti invazinės karcinomos pirmtaku.
4. DCIS, tiek LCIS yra neinvazinės krūties karcinomos formos, tačiau joms būdingi skirtingi histologiniai požymiai, architektūriniai modeliai, imunohistocheminiai profiliai ir sąsajos su invazine liga.
5. Didžioji dauguma (maždaug apie 20 proc.) naujai diagnozuotų krūties vėžio atvejų yra DCIS. LCIS pasitaiko rečiau, negu kiti krūties vėžiniai susirgimai ji randama maždaug 1,8-2,5 proc. visų atliktų krūties biopsijų
6. LCIS ir DCIS rizikos veiksniai yra panašūs į invazinio krūties vėžio rizikos veiksnius, tačiau yra ir tam tikrų skirtumų:
  - Kai kurių tyrimų duomenimis ryšys tarp susirgimo ir šeimos istorijos nustatytas tik DCIS atveju;
  - BRCA1 ir TP53 mutacijos yra susijusios su invazine duktaline karcinoma, o BRCA2 genų pokyčiai gali būti susiję su duktaliniais ir lobuliniais krūties navikais;
  - DCIS dažniau nustatoma vyresniame amžiuje, palyginti su LCIS;
  - LCIS rizika padidėja moterims, kurių menopauzė prasidėjo anksčiau nei 45 metai, o rizika sumažėja, jeigu menopauzė prasideda 45 - 49 m., DCIS rizika padidėja, kai menopauzė prasideda virš 55 metų.
  - Nustatytas ryšys tarp DCIS ir KMI, LCIS atveju tokio ryšio nenustatyta;
  - Pakaitinė hormonų terapija po menopauzės padidina DCIS ir LCIS riziką, ypač ilgalaikio vartojimo atveju (10 ir daugiau metų), tačiau nustatyta rizika LCIS atveju yra didesnė.
7. Krūties karcinoma *in situ* daugeliu atvejų nesukelia simptomų ir dažnai aptinkama atliekant įprastinę patikrą arba atsitiktinai.
8. Nėra nustatyta tikslių priežasčių ir požymių, pagal kuriuos galima nustatyti, kada LCIS ar DCIS gali progresuoti į invazinį vėžį ir pagal juos priimti sprendimus apie tolimesnį gydymą, sprendžiant perteklinio gydymo problemą. Tiriama šie požymiai:
  - Nustatyti su progresavimu susiję biomarkeriai, tokie kaip CAMK2N1, MNX1, ADCY5, HOXC11 ir ANKRD22;
  - Klasifikuojant pagal genominius pokyčius skiriama progresuojanti DCIS (A klasteris) ir mažiau agresyvi DCIS (B klasteris);

- Profiliavimas pagal genų raišką gali padėti atskirti DCIS ir DCIS su sinchroniniu invaziniu krūties vėžiu, labiausia reikšmingi yra PLAU, COL1A1 ir KRT81 genai, jie yra susiję su DCIS invaziniu potencialu.
9. DCIS ir LCIS prevencijos tikslas šiomis ligomis susijusių rizikos veiksnių mažinimas ir ankstyvas rizikos nustatymas bei gydymo strategijų įgyvendinimas. Ankstyvas aptikimas ir aktyvus gydymas yra svarbiausi veiksniai siekiant sumažinti šių ligų poveikį ilgalaikėms sveikatos pasekmėms.
  10. Mamografija yra pagrindinis metodas diagnozuojant krūties karcinomas *in situ*, tačiau jos nepakanka galutinės diagnozės nustatymui. Atliekami papildomi tyrimai - krūtų, sritinių limfmazgių ultragarsinis tyrimas ir/ar magnetinio rezonanso tomografija, pakitusių audinių biopsijos, kad būtų patvirtinta LCIS arba DCIS diagnozė ir atmestos kitos krūties ligos.
  11. Duktalinė karcinoma *in situ* yra heterogeninė liga, o tai reiškia, kad nėra vienos geriausios gydymo strategijos, o gydymas turėtų būti individualizuotas ir apimti įvairius požiūrius atsižvelgiant į rizikos veiksnius. Pagrindinis DCIS gydymo tikslas – užkirsti kelią vietiniam recidyvui ir išvengti invazinės ligos. Pagrindinis gydymo metodas yra chirurginis gydymas. Taikomi papildomi gydymo būdai: adjuvantinė spindulinė terapija, adjuvantinė endokrininė terapija, atliekamas eksperimentinis gydymas su vakcinomis. Kadangi LCIS atveju yra mažesnės rizikos krūties pakitimai, jai gali būti taikomi panašūs gydymo metodai kaip ir gydant DCIS, tačiau dažniausia taktika yra stebėjimas.
  12. Atliekant diferencinę diagnostiką, diagnozuojant krūties karcinomą *in situ*, atsižvelgiama į įvairias gerybines ir piktybines būkles, kurios gali imituoti jos pasireiškimą. Dažniausiai tenka diferencijuoti su šiomis patologijomis: mikroinvazine karcinoma, atipine latakų hiperplazija, atipine lobuline hiperplazija, progresuojančia DCIS, neprogresuojančia DCIS, DCIS ir invaziniu vėžiu.
  13. Krūties karcinomos prognozė priklauso nuo įvairių veiksnių, tačiau tiek DCIS, tiek LCIS prognozė yra teigiama, o išgyvenamumas didelis. DCIS nelaikoma gyvybei pavojinga liga, po gydymo DCIS pasikartojimo tikimybė yra iki 20 iš kurių 50 proc. gali būti invaziniai pakitimai, o išgyvenamumo rodiklis yra didelis: pacientų 5 metų išgyvenamumas siekia beveik 100 proc. LCIS prognozė paprastai yra palanki, taikant tinkamą gydymą, penkerių metų išgyvenamumo be ligos rodiklis siekė 96,3 proc., nes pati LCIS nelaikoma vėžiu, o veikia padidėjusios invazinio krūties vėžio išsivystymo

rizikos požymiu. Moterims, turinčioms DCIS, rizika susirgti krūties vėžiu yra 7-12 kartų didesnė nei moterims, neturinčioms LCIS.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Sadzevičienė I. Genetinių ir epigenetinių biožymenų tyrimai krūties vėžio diagnostikai ir ligos eigos prognozavimui [book]. [Vilnius]: Vilniaus universitetas. Prieiga per eLABa – nacionalinė Lietuvos akademinė elektroninė biblioteka; 2023.
2. Steponavičienė L, Gudavičienė D. Krūties vėžys šeimos gydytojo praktikoje. *Onkol žurnalo "Internistas" Pried.* 2016;9(166):90–8.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May [cited 2024 Apr 23];71(3):209–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
4. Stankevič A, Zinkevičiūtė E, Steponavičienė L, Obžigailov J, Kalvaitis R. Vėžys Lietuvoje 2017 metais.
5. Obeng-Gyasi S, Ong C, Hwang ES. Contemporary management of ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ. *Chinese Clin Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2024 Apr 24];5(3):32–32. Available from: <https://cco.amegroups.org/article/view/10361/html>
6. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Apr 24];5(2):77. Available from: </pmc/articles/PMC6147049/>
7. Ward EM, Desantis CE, Chun ;, Lin C, Kramer JL, Jemal A, et al. Cancer statistics: Breast cancer in situ. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024 Apr 24];65(6):481–95. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21321>
8. Tomlinson-Hansen S, Khan M, Cassaro S. Breast Ductal Carcinoma in Situ. *StatPearls* [Internet]. 2023 Feb 27 [cited 2024 Apr 29]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567766/>
9. Timbres J, Kohut K, Caneppele M, Troy M, Schmidt MK, Roylance R, et al. DCIS and LCIS: Are the Risk Factors for Developing In Situ Breast Cancer Different? *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 May 4];15(17). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37686673/>
10. Wang J, Li B, Luo M, Huang J, Zhang K, Zheng S, et al. Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: molecular features and clinical significance. *Signal Transduct Target Ther* 2024 91 [Internet]. 2024 Apr 3 [cited 2024 Apr 24];9(1):1–28. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01779-3>
11. van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer* [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2024 Apr 25];121(4):285. Available from: </pmc/articles/PMC6697179/>
12. Yoshiaki, Miyazaki, Juichiro, Shimizu, Yuichiro, Kubo, et al. Quantitative classification of invasive and noninvasive breast cancer using dynamic magnetic resonance imaging of the mammary gland. 2022 [cited 2024 Apr 25]; Available from:

www.clinicalimagingscience.org

13. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol* [Internet]. 2015 [cited 2024 Apr 4];8(1):23. Available from: [/pmc/articles/PMC4689326/](#)
14. Sokolova A, Lakhani SR. Lobular carcinoma in situ: diagnostic criteria and molecular correlates. *Mod Pathol*. 2021 Jan 1;34:8–14.
15. Pinder SE. Ductal carcinoma in situ (DCIS): pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation. *Mod Pathol* [Internet]. 2010 May [cited 2024 Apr 11];23 Suppl 2(SUPPL. 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20436505/>
16. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma in Situ. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 May 2];11(1):123. Available from: [/pmc/articles/PMC5841603/](#)
17. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77(2):181–5.
18. Iatrakis G, Zervoudis S. Epidemiology of Ductal Carcinoma In Situ. *Chirurgia (Bucur)* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 May 4];116(5 Suppl):S15–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34967307/>
19. Cope W, Provenzano E. The diagnosis and management of lobular carcinoma in situ. *Diagnostic Histopathol* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 May 2];29(3):153–61. Available from: <https://typeset.io/papers/the-diagnosis-and-management-of-lobular-carcinoma-in-situ-38ux45j1>
20. Silva L Da, Simpson PT, Lakhani SR. Lobular carcinoma in situ. *Manag Breast Dis*. 2010 Jan 1;181–99.
21. King TA, Pilewskie M, Muhsen S, Patil S, Mautner SK, Park A, et al. Lobular Carcinoma in Situ: A 29-Year Longitudinal Experience Evaluating Clinicopathologic Features and Breast Cancer Risk. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Nov 20 [cited 2024 May 4];33(33):3945–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371145/>
22. Szynglarewicz B, Kasprzak P, Hałoń A, Matkowski R. Lobular carcinoma in situ of the breast – correlation between minimally invasive biopsy and final pathology. *Arch Med Sci* [Internet]. 2017 Apr 4 [cited 2024 May 4];13(3):617. Available from: [/pmc/articles/PMC5420626/](#)
23. Shaaban AM. Why is LCIS Important—Pathological Review. *Curr Breast Cancer Rep* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Apr 4];13(3):132–40. Available from: <https://nbcf.org.au/about-breast-cancer/diagnosis/lobular-carcinoma-in-situ-lcis/>
24. McCaffery K, Nickel B, Moynihan R, Hersch J, Teixeira-Pinto A, Irwig L, et al. How different terminology for ductal carcinoma in situ impacts women’s concern and treatment preferences: a randomised comparison within a national community survey. *BMJ Open* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024 Apr 18];5(11):e008094. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/5/11/e008094>
25. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 [cited 2024 May



- 4];23(24):5534–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16110014/>
26. Szucs Z, Joseph J, Larkin TJ, Xie B, Bohndiek SE, Brindle KM, et al. Correction to: Multi-modal imaging of high-risk ductal carcinoma in situ of the breast using C2Am: a targeted cell death imaging agent. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 May 4];23(1):32. Available from: </pmc/articles/PMC7958420/>
  27. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 Jan [cited 2024 Apr 11];71(1):7–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433946/>
  28. Autorių kolektyvas. Krūties vėžio prevencija, diagnostika ir gydymas 2022 m. 2022;
  29. Arzanova E, Mayrovitz HN. The Epidemiology of Breast Cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2022 Aug 6 [cited 2024 May 4];23:1503–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583819/>
  30. Siegel Mph RL, Giaquinto AN, Ahmedin |, Dvm J, Siegel RL. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 May 4];74(1):12–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21820>
  31. Kalwaniya DS, Gairola M, Gupta S, Pawan G. Ductal Carcinoma in Situ: A Detailed Review of Current Practices. *Cureus* [Internet]. 2023 Apr 21 [cited 2024 May 4];15(4). Available from: </pmc/articles/PMC10200127/>
  32. Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst - Monogr* [Internet]. 2010 Oct [cited 2023 Nov 30];2010(41):139–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956818/>
  33. Shehata M, Grimm L, Ballantyne N, Lourenco A, Demello LR, Kilgore MR, et al. Ductal Carcinoma in Situ: Current Concepts in Biology, Imaging, and Treatment. *J Breast Imaging* [Internet]. 2019 Sep 4 [cited 2024 Apr 28];1(3):166. Available from: </pmc/articles/PMC6735611/>
  34. Punglia RS, Bifolck K, Golshan M, Lehman C, Collins L, Polyak K, et al. Epidemiology, Biology, Treatment, and Prevention of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). *JNCI Cancer Spectr* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 May 4];2(4). Available from: </pmc/articles/PMC6307658/>
  35. Chootipongchaivat S, Van Ravesteyn NT, Li X, Huang H, Weedon-Fekjær H, Ryser MD, et al. Modeling the natural history of ductal carcinoma in situ based on population data. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2020 May 27 [cited 2024 May 4];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32460821/>
  36. Durham DD, Abraham LA, Roberts MC, Khan CP, Smith RA, Kerlikowske K, et al. Breast cancer incidence among women with a family history of breast cancer by relative's age at diagnosis. *Cancer* [Internet]. 2022 Dec 15 [cited 2024 May 4];128(24):4232–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.34365>
  37. Sackey H, Hui M, Czene K, Verkooijen H, Edgren G, Frisell J, et al. The impact of in situ breast cancer and family history on risk of subsequent breast cancer events and mortality - a population-based study from Sweden. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2016 Oct 18 [cited 2024 Apr 29];18(1):105–105. Available from: <https://typeset.io/papers/the-impact-of-in-situ-breast-cancer-and-family-history-on->

5aqp7pnff0

38. Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 May 4];103(3):E36905. Available from: [/pmc/articles/PMC10798762/](#)
39. Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, et al. Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 2 [cited 2024 Apr 29];384(5):428. Available from: [/pmc/articles/PMC7611105/](#)
40. Lavoro A, Scalisi A, Candido S, Zanghì GN, Rizzo R, Gattuso G, et al. Identification of the most common BRCA alterations through analysis of germline mutation databases: Is droplet digital PCR an additional strategy for the assessment of such alterations in breast and ovarian cancer families? *Int J Oncol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 May 4];60(5). Available from: [/pmc/articles/PMC8997337/](#)
41. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews®* [Internet]. 2023 Sep 21 [cited 2024 May 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
42. Cheng H-F, Tsai Y-F, Liu C-Y, Hsu C-Y, Lien P-J, Lin Y-S, et al. Prevalence of BRCA1, BRCA2, and PALB2 genomic alterations among 924 Taiwanese breast cancer assays with tumor-only targeted sequencing: extended data analysis from the VGH-TAYLOR study. *Breast Cancer Res*. 2023;25(1):152–152.
43. Cybulski C, Wokołorczyk D, Jakubowska A, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2024 Apr 29];29(28):3747–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21876083/>
44. Jia Z, Huang Y, Liu J, Liu G, Li J, Xu H, et al. Single nucleotide polymorphisms associated with female breast cancer susceptibility in Chinese population. *Gene*. 2023 Oct 30;884:147676.
45. Di Maio M. Single nucleotide polymorphisms in cancer research and treatment. *Oncogenomics From Basic Res to Precis Med* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 May 4];233–42. Available from: <https://typeset.io/papers/single-nucleotide-polymorphisms-in-cancer-research-and-3urntmjqkb>
46. Van Luijt PA, Heijnsdijk EAM, Fracheboud J, Overbeek LIH, Broeders MJM, Wesseling J, et al. The distribution of ductal carcinoma in situ (DCIS) grade in 4232 women and its impact on overdiagnosis in breast cancer screening. 2016;
47. Ho A, Goenka A, Ishill N, Van Zee K, McLane A, Gonzales AM, et al. The effect of age in the outcome and treatment of older women with ductal carcinoma in situ. *The Breast*. 2011 Feb 1;20(1):71–7.
48. Albasri AM. Clinicopathological characteristics of young versus older patients with breast cancer: A retrospective comparative study from the Madinah region of Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2021;42(7):769–75.
49. Wang SM, Pfeiffer RM, Gierach GL, Falk RT. Use of postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined breast cancer: results from a 15-year prospective analysis of NIH-AARP cohort. *Breast Cancer Res*

- [Internet]. 2020 Nov 25 [cited 2024 May 5];22(1):129–129. Available from: <https://typeset.io/papers/use-of-postmenopausal-hormone-therapies-and-risk-of-33gs1rvsp0>
50. Fortner RT, Sisti J, Chai B, Collins LC, Rosner B, Hankinson SE, et al. Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: Results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2019 Mar 12 [cited 2024 Apr 30];21(1):1–9. Available from: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-019-1119-y>
  51. Ma H, Henderson KD, Sullivan-Halley J, Duan L, Marshall SF, Ursin G, et al. Pregnancy-related factors and the risk of breast carcinoma in situ and invasive breast cancer among postmenopausal women in the California Teachers Study cohort. *Breast Cancer Res*. 2010;12(3):R35–R35.
  52. Dimou S, Mamakou A, Konstantaki E, Spanou M. The contribution of breastfeeding to the prevention of breast cancer. *Eur J Midwifery* [Internet]. 2019 Nov 29 [cited 2024 May 5];3(November):21–21. Available from: <https://typeset.io/papers/the-contribution-of-breastfeeding-to-the-prevention-of-26u8tg7xzn>
  53. Cattie R, Chung V, Henry M, Alberti M, Peeples J, Yuan H, et al. Obesity and breast cancer in women under age 40. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Apr 30];41(16\_suppl):10536–10536. Available from: <https://typeset.io/papers/obesity-and-breast-cancer-in-women-under-age-40-19eripmy>
  54. Hetemäki N, Mikkola TS, Tikkanen MJ, Wang F, Hämäläinen E, Turpeinen U, et al. Adipose tissue estrogen production and metabolism in premenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;209:105849–105849.
  55. Minami CA, Zabor EC, Gilbert E, Newman A, Park A, Jochelson MS, et al. Do Body Mass Index and Breast Density Impact Cancer Risk Among Women with Lobular Carcinoma In Situ? *Ann Surg Oncol*. 2020;27(6):1844–51.
  56. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(2):213–24.
  57. Zeinomar N, Knight JA, Genkinger JM, Phillips KA, Daly MB, Milne RL, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and familial breast cancer risk: Findings from the Prospective Family Study Cohort (ProF-SC). *Breast Cancer Res* [Internet]. 2019 Nov 28 [cited 2024 Apr 30];21(1):128–128. Available from: <https://typeset.io/papers/alcohol-consumption-cigarette-smoking-and-familial-breast-18paj5w34m>
  58. Peila R, Arthur R, Rohan TE. Risk factors for ductal carcinoma in situ of the breast in the UK Biobank cohort study. *Cancer Epidemiol*. 2020;64:101648–101648.
  59. Donat-Vargas C, Guerrero-Zotano Á, Casas A, Baena-Cañada JM, Lope V, Antolín S, et al. Trajectories of alcohol consumption during life and the risk of developing breast cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2021 Sep 6 [cited 2024 May 1];125(8):1168–76. Available from: <https://typeset.io/papers/trajectories-of-alcohol-consumption-during-life-and-the-risk-4h6l69nvx7>
  60. Scoccianti C, Lauby-Secretan B, Bello PY, Chajes V, Romieu I. Female Breast Cancer and Alcohol Consumption: A Review of the Literature. *Am J Prev Med*. 2014 Mar 1;46(3):S16–25.

61. Patel A V., Press MF, Meeske K, Calle EE, Bernstein L. Lifetime recreational exercise activity and risk of breast carcinoma in situ. *Cancer*. 2003;98(10):2161–9.
62. Swain CT V, Drummond AE, Milne RL, English DR, Brown KA, Lou MWC, et al. Linking Physical Activity to Breast Cancer Risk via Inflammation, Part 1: The Effect of Physical Activity on Inflammation. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev*. 2023;32(5):588–96.
63. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Feb 5 [cited 2024 Jan 8];360(6):573–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19196674/>
64. Bertrand KA, Bethea TN, Rosenberg L, Bandera E V., Khoury T, Troester MA, et al. Risk factors for estrogen receptor positive ductal carcinoma in situ of the breast in African American women. *Breast*. 2020 Feb 1;49:108–14.
65. Zheng G, Leone JP. Male Breast Cancer: An Updated Review of Epidemiology, Clinicopathology, and Treatment. *J Oncol*. 2022;2022:1734049–11.
66. Pasaulio sveikatos organizacija. GUIDE TO CANCER EARLY DIAGNOSIS. 2017 [cited 2024 May 1]; Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
67. Steponavičienė L, Vansevičiūtė-Petkevičienė R, Smailytė G. Atrankinės mamografinės patikros programos įgyvendinimas 2006–2017 m. Lietuvoje. *Visuomenės Sveik*. 2019;1(84):39–46.
68. Trieu PDY, Mello-Thoms CR, Barron ML, Lewis SJ. Look how far we have come: BREAST cancer detection education on the international stage. *Front Oncol*. 2023;12:1023714–1023714.
69. Autier P, Boniol M. Mammography screening: A major issue in medicine. *Eur J Cancer*. 2018 Feb 1;90:34–62.
70. Mocellin S, Goodwin A, Pasquali S, Mocellin S. Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2019;2019(4):CD012191–CD012191.
71. Berrino F, Villarini A, Gargano G, Krogh V, Grioni S, Bellegotti M, et al. The Effect of Diet on Breast Cancer Recurrence: The DIANA-5 Randomized Trial. *Clin cancer Res*. 2024;30(5):965-OF10.
72. Dhuli K, Naureen Z, Medori MC, Fioretti F, Caruso P, Perrone MA, et al. Physical activity for health. *J Prev Med Hyg* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 May 5];63(2 Suppl 3):E150. Available from: </pmc/articles/PMC9710390/>
73. Mills J, Fakolade A. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer. *Am Fam Physician*. 2020;101(4):239–40.
74. Iddrisu M, Aziato L, Dedey F. Psychological and physical effects of breast cancer diagnosis and treatment on young Ghanaian women: a qualitative study. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):353–353.
75. Berg WA, Sechtin AG, Marques H, Zhang Z. Cystic Breast Masses and the ACRIN 6666 Experience. *Radiol Clin North Am*. 2010;48(5):931–87.

76. Wiechmann L, Kuerer HM. The molecular journey from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer. *Cancer*. 2008;112(10):2130–42.
77. Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Yeh E, D’Alessandro H, Moore R, et al. A simple model of breast carcinoma growth may provide explanations for observations of apparently complex phenomena. *Cancer* [Internet]. 2003 Jun 15 [cited 2023 Dec 3];97(12):2951–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12784329/>
78. Kitamura M, Nakayama T, Mukaisho KI, Mori T, Umeda T, Moritani S, et al. Progression Potential of Ductal Carcinoma in situ Assessed by Genomic Copy Number Profiling. *Pathobiology* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 May 6];86(2–3):92–101. Available from: <https://typeset.io/papers/progression-potential-of-ductal-carcinoma-in-situ-assessed-1346iq2zxo>
79. Pareja F, Brown DN, Lee JY, Paula ADC, Selenica P, Bi R, et al. Whole-Exome Sequencing Analysis of the Progression from Non-Low-Grade Ductal Carcinoma In Situ to Invasive Ductal Carcinoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2024 May 6];26(14):3682–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220886/>
80. Avagliano A, Fiume G, Ruocco MR, Martucci N, Vecchio E, Insabato L, et al. Influence of Fibroblasts on Mammary Gland Development, Breast Cancer Microenvironment Remodeling, and Cancer Cell Dissemination. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1697.
81. Wilkinson L, Thomas V, Sharma N. Microcalcification on mammography: approaches to interpretation and biopsy. *Br J Radiol*. 2017;90(1069):20160594–20160594.
82. Lamb PM, Perry NM, Vinnicombe SJ, Wells CA. Correlation between ultrasound characteristics, mammographic findings and histological grade in patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Clin Radiol*. 2000;55(1):40–4.
83. Buchheit JT, Schacht D, Kulkarni SA. Update on Management of Ductal Carcinoma in Situ. *Clin Breast Cancer*. 2023 Dec 26;
84. Stuart KE, Houssami N, Taylor R, Hayen A, Boyages J. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer*. 2015;15(883):890.
85. Hande PC, Arneja SK, Desai SS. Imaging Spectrum of Lobular Carcinoma In Situ and Correlation with Pathology Findings. *Indian J Radiol Imaging* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 May 5];31(3):551. Available from: </pmc/articles/PMC8590558/>
86. Graziano L, Galvão A, Bitencourt V, Souza Guatelli C, Souza JA, Bueno De Toledo Osório CA, et al. Lobular Carcinoma in Situ with Atypical Mass Presentation: a Case Report. 2016 [cited 2024 May 5]; Available from: <http://dx.doi.org/>
87. Perry N, Broeders M, Wolf C de, Törnberg S, Holland R, Karsa L von. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis: fourth edition, supplements. Fourth Edition, s... Luxembourg: Publications Office; 2013.
88. Kim SH, Kim HH, Moon WK. Automated Breast Ultrasound Screening for Dense Breasts. *Korean J Radiol*. 2020;21(1):15–24.
89. Bond S. Screening with ultrasound at time of mammography improves disease detection in women at higher risk for breast cancer, but false positives increase; Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al.

- Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299:2151-63. *J Midwifery Womens Health*. 2008;53(5):474-5.
90. Graziano L, Bitencourt AGV, Guatelli CS, Souza JA, Osório CAB de T, Poli MRB, et al. Carcinoma lobular in situ com apresentação nodular atípica: Relato de caso. *Rev Bras Ginecol e Obstet* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 May 5];38(2):112-6. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/294137880\\_Lobular\\_Carcinoma\\_in\\_Situ\\_with\\_Atypical\\_Mass\\_Presentation\\_a\\_Case\\_Report](https://www.researchgate.net/publication/294137880_Lobular_Carcinoma_in_Situ_with_Atypical_Mass_Presentation_a_Case_Report)
  91. Ding W, Fan Z, Xu Y, Wei C, Li Z, Lin Y, et al. Magnetic resonance imaging in screening women at high risk of breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2023 Mar 3 [cited 2024 May 5];102(10):E33146. Available from: </pmc/articles/PMC9997824/>
  92. Rehman S, Rehman B, Rehman AU, Din IU, Iftikhar A, Javaid A, et al. MRI Features of Synchronous Masses in Known Breast Cancer Patients in Predicting Benign Versus Malignant Lesions: A Case Based Review at Tertiary Care Cancer Hospital. *South Asian J cancer* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 May 5];12(1):68-73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36851925/>
  93. Panico C, Ferrara F, Woitek R, D'Angelo A, Di Paola V, Bufi E, et al. Staging Breast Cancer with MRI, the T. A Key Role in the Neoadjuvant Setting. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23):5786.
  94. Mann RM, Hooley R, Barr RG, Moy L. Novel Approaches to Screening for Breast Cancer. *Radiology*. 2020;297(2):266-85.
  95. Radhakrishna S, Agarwal S, Parikh PM, Kaur K, Panwar S, Sharma S, et al. Role of magnetic resonance imaging in breast cancer management. *South Asian J Cancer* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Apr 18];7(2):69. Available from: </pmc/articles/PMC5909298/>
  96. Kuhl CK, Keulers A, Strobel K, Schneider H, Gaisa N, Schrading S. Not all false positive diagnoses are equal: On the prognostic implications of false-positive diagnoses made in breast MRI versus in mammography / digital tomosynthesis screening. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2018 Feb 9 [cited 2024 Feb 16];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29426360/>
  97. Hussein H, Abbas E, Keshavarzi S, Fazelzad R, Bukhanov K, Kulkarni S, et al. Supplemental Breast Cancer Screening in Women with Dense Breasts and Negative Mammography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Feb 16];306(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36719288/>
  98. Bartram A, Gilbert F, Thompson A, Mann GB, Agrawal A. Breast MRI in DCIS size estimation, breast-conserving surgery and oncoplastic breast surgery. *Cancer Treat Rev*. 2021;94:102158-102158.
  99. Tajima CC, de Sousa LLC, Venys GL, Guatelli CS, Bitencourt AGV, Marques EF. Magnetic resonance imaging of the breast: role in the evaluation of ductal carcinoma in situ. *Radiol Bras*. 2019;52(1):43-7.
  100. Mannu GS, Wang Z, Broggio J, Charman J, Cheung S, Kearins O, et al. Invasive

- breast cancer and breast cancer mortality after ductal carcinoma in situ in women attending for breast screening in England, 1988-2014: population based observational cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 May 27 [cited 2024 Jan 24];369:1570. Available from: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1570>
101. Apesteguía L, Pina LJ. Ultrasound-guided core-needle biopsy of breast lesions. *Insights Imaging* [Internet]. 2011 Aug [cited 2024 Apr 18];2(4):493. Available from: </pmc/articles/PMC3259303/>
  102. Rashmi R, Prasad K, Udupa CBK. Breast histopathological image analysis using image processing techniques for diagnostic purposes: A methodological review. *J Med Syst* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Apr 18];46(1):3. Available from: </pmc/articles/PMC8642363/>
  103. Parikh U, Chhor CM, Mercado CL. Ductal Carcinoma In Situ: The Whole Truth. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 May 4];210(2):246–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045181/>
  104. Shekhar MPV, Tait L, Pauley RJ, Wu GS, Santner SJ, Nangia-Makker P, et al. Comedo-ductal carcinoma in situ: A paradoxical role for programmed cell death. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2008 [cited 2024 May 5];7(11):1774. Available from: </pmc/articles/PMC4657570/>
  105. Ajisaka H, Tsugawa K, Noguchi M, Miwa K, Nonomura A. Histological subtypes of ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer* [Internet]. 2002 Jan [cited 2024 Apr 27];9(1):55–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12196723/>
  106. Kulka J, Madaras L, Floris G, Lax SF. Papillary lesions of the breast. *Virchows Arch* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Apr 27];480(1):65. Available from: </pmc/articles/PMC8983543/>
  107. Stanciu Pop C, Nollevaux M-C, Berlière M, Duhoux F, Van Bockstal MR. 38P Morphological heterogeneity in ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Oncol*. 2020;31:S28–9.
  108. Cutuli B, Lemanski C, De Lafontan B, Chauvet MP, De Lara CT, Mege A, et al. Ductal Carcinoma in Situ: A French National Survey. Analysis of 2125 Patients. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Jan 8];20(2):e164–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31780381/>
  109. Agarwal P, Kaur D. Correlation of ER & PR with proto-oncogene & grades of invasive duct carcinoma. *PANACEA J Med Sci* [Internet]. 2021 Apr 30 [cited 2024 May 5];11(1):37–40. Available from: <https://typeset.io/papers/correlation-of-er-pr-with-proto-oncogene-grades-of-invasive-dgpdvtvsoca>
  110. Owens V, Liu F, Heiter AL, Garber E, Wheeler J. Questioning the Value of Evaluating Estrogen and Progesterone Receptors on Core Biopsy Specimens of Patients with Ductal Carcinoma in Situ (DCIS). *Cancer Clin Oncol*. 2018;7(2):17.
  111. Nofech-Mozes S, Spayne J, Rakovitch E, Hanna W. Prognostic and predictive molecular markers in DCIS: a review. *Adv Anat Pathol*. 2005;12(5):256–64.
  112. Abel, Brabham, C. E., Guo, R., Fahrner-Scott, K., Wong, J., Alvarado, M., Ewing, C., Esserman, L. J., & Mukhtar, R. A. (2021). Breast conservation therapy versus mastectomy in the surgical management of invasive lobular carcinoma measuring 4 cm

- or greater. *The American Journal of Surgery*, 221(1), 32–36.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.05.038>
113. Logan GJ, Dabbs DJ, Lucas PC, Jankowitz RC, Brown DD, Clark BZ, et al. Molecular drivers of lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):76–76.
  114. Quintana LM, Collins LC. Diagnostic Pitfalls in Breast Cancer Pathology With an Emphasis on Core Needle Biopsy Specimens. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 May 5];147(9):1025–38. Available from: <https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2023-0007-RA>
  115. Erdemir AG, Durhan G, Akpınar E. Lobular Carcinoma In Situ Incidentally Detected by Dual-Energy Computed Tomography. *Balkan Med J* [Internet]. 2022 Apr 25 [cited 2024 May 2];39(3):218–9. Available from: <https://typeset.io/papers/lobular-carcinoma-in-situ-incidentally-detected-by-dual-xmb8im22>
  116. Carraro DM, Elias E V., Andrade VP. Ductal carcinoma in situ of the breast: morphological and molecular features implicated in progression. *Biosci Rep* [Internet]. 2014 [cited 2024 May 2];34(1):19–28. Available from: </pmc/articles/PMC3894794/>
  117. Simpson PT, Gale T, Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: Pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2003 [cited 2024 Apr 4];5(5):258. Available from: </pmc/articles/PMC314428/>
  118. Nomikos IN. The TNM staging system: A stable value in the battle against cancer. A brief historical overview. *Hell J Surg* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 May 8];89(3):132–132. Available from: <https://typeset.io/papers/the-tnm-staging-system-a-stable-value-in-the-battle-against-xx8ih39zmc>
  119. Haksever M, Inançlı HM, Tunçel U, Kürkçüoğlu SS, Uyar M, Genç O, et al. The effects of tumor size, degree of differentiation, and depth of invasion on the risk of neck node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Ear Nose Throat J*. 2012;91(3):130–5.
  120. Kondov B, Milenković Z, Kondov G, Petrushevska G, Basheska N, Bogdanovska-Todorovska M, et al. Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected By Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients. *Open access Maced J Med Sci*. 2018;6(6):961–7.
  121. Dai X, Li Y, Bai Z, Tang XQ. Molecular portraits revealing the heterogeneity of breast tumor subtypes defined using immunohistochemistry markers. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Sep 25 [cited 2024 May 8];5(1):14499–14499. Available from: <https://typeset.io/papers/molecular-portraits-revealing-the-heterogeneity-of-breast-as5lhkl0on>
  122. Hartl D, Leboulleux S, Hadoux J, Berdelou A, Breuskin I, Guerlain J, et al. TNM Classification. *Surg Thyroid Parathyroid Gland* [Internet]. 2023 Feb 13 [cited 2024 May 5];440–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>
  123. Hanna WM, Parra-Herran C, Lu F-I, Slodkowska E, Rakovitch E, Nofech-Mozes S. Ductal carcinoma in situ of the breast: an update for the pathologist in the era of individualized risk assessment and tailored therapies. *Mod Pathol*. 2019;32(7):896–915.



124. Karanlik H, Igci A. In Situ Cancer Treatment. Breast Cancer [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 May 2];303–10. Available from: <https://typeset.io/papers/in-situ-cancer-treatment-4og31kssie>
125. Haji F, Baker JL, DiNome ML. Updates on treating ductal carcinoma in situ: what's to know in 2021. Curr Opin Obstet Gynecol [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 May 4];34(1):46–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34545016/>
126. Buchheit JT, Schacht D, Kulkarni S. Update on Management of Ductal Carcinoma in Situ. Clin Breast Cancer. 2023 Dec 26;
127. Donker M, Litière S, Werutsky G, Julien JP, Fentiman IS, Agresti R, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. J Clin Oncol [Internet]. 2013 Nov 10 [cited 2024 Feb 16];31(32):4054–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24043739/>
128. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. 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 [Internet]. 2011 Mar 16 [cited 2023 Dec 28];103(6):478–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21398619/>
129. Davidson N, Gelber R, Piccart M, Pruneri G, Pritchard K, Ravdin P, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2023 Dec 28];2010(41):162–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956824/>
130. Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS trial. J Clin Oncol [Internet]. 2014 Nov 10 [cited 2024 Feb 16];32(32):3613–8. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.56.2595>
131. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Sutradhar R, Gu S, Fong C, et al. Omitting radiation therapy after lumpectomy for pure DCIS does not reduce the risk of salvage mastectomy. Breast [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Feb 16];37:181–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781102/>
132. Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, Davies C, et al. Overview of the Randomized Trials of Radiotherapy in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):162–77.
133. Kim T, Park HK, Lee KH, Kim K Il, Lee KC, Ahn JS, et al. Is radiotherapy necessary for intermediate risk ductal carcinoma in situ after breast conserving surgery? Springerplus [Internet]. 2014 [cited 2024 May 5];3(1):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25133091/>
134. Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, Mallory MA, Wong SM, Aydogan F, et al. Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. J Clin Oncol [Internet]. 2016 Apr 10 [cited 2023 Dec 28];34(11):1190–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834064/>

135. Withrow DR, Morton LM, Curtis RE, Schonfeld SJ, Berrington de González A. Radiotherapy for ductal carcinoma in situ and risk of second non-breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;166(1):299–306.
136. Guerrieri-Gonzaga A, Sestak I, Lazzeroni M, Serrano D, Rotmensch N, Cazzaniga M, et al. Benefit of low-dose tamoxifen in a large observational cohort of high risk ER positive breast DCIS. *Int J Cancer*. 2016;139(9):2127–34.
137. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Cawthorn S, Mansel RE, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Apr 15];395(10218):117. Available from: [/pmc/articles/PMC6961114/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39510218/)
138. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet (British Ed)*. 2016;387(10021):866–73.
139. Hage Chehade H El, Mokbel K. Is Adjuvant Endocrine Therapy Indicated for DCIS Patients After Complete Surgical Excision? *Anticancer Res* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Feb 26];38(3):1263–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29491049/>
140. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 27];37(19):1629–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30973790/>
141. Komaranchath AS. Adjuvant Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *Manag Early Stage Breast Cancer Basics Controv* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 May 5];165–77. Available from: <https://typeset.io/papers/adjuvant-endocrine-therapy-in-early-breast-cancer-1k2o9f5zwh>
142. Rosso R, D'Alonzo M, Bounous VE, Actis S, Cipullo I, Salerno E, et al. Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients. *Curr Oncol* [Internet]. 2023 Aug 18 [cited 2024 May 5];30(2):1461–72. Available from: <https://typeset.io/papers/adherence-to-adjuvant-endocrine-therapy-in-breast-cancer-22yt6rar>
143. Zachariah NN, Basu A, Gautam N, Ramamoorthi G, Kodumudi KN, Kumar NB, et al. Intercepting Premalignant, Preinvasive Breast Lesions Through Vaccination. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Nov 24 [cited 2024 Apr 3];12. Available from: <https://typeset.io/papers/intercepting-premalignant-preinvasive-breast-lesions-through-4lfjl7tt1o>
144. O'Shea AE, Clifton GT, Qiao N, Heckman-Stoddard BM, Wojtowicz M, Dimond E, et al. Phase II Trial of Neli pepimut-S Peptide Vaccine in Women with Ductal Carcinoma In Situ. *Cancer Prev Res* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Apr 3];16 6(6):333–41. Available from: <https://typeset.io/papers/phase-ii-trial-of-neli-pepimut-s-peptide-vaccine-in-women-1t8inpfs>
144. Disis ML, Cecil DL. Breast cancer vaccines for treatment and prevention. *Breast*

- Cancer Res Treat [Internet]. 2021 Nov 30 [cited 2024 Apr 3];191(3):1–9. Available from: <https://typeset.io/papers/breast-cancer-vaccines-for-treatment-and-prevention-4430zv2q1g>
145. Jassem J, Kowalczyk A, Biesiada A, Duchnowska R, Dziadziuszko R, Mastalerz-Migas A, et al. Post-treatment follow-up in common solid malignancies: expert panel recommendations. *Nowotwory* [Internet]. 2022 Dec 13 [cited 2024 May 3];72(6):384–407. Available from: <https://typeset.io/papers/post-treatment-follow-up-in-common-solid-malignancies-expert-soi7q9fm>
  146. Stierer M. Evidence-based follow-up for breast cancer: Short review. *Memo - Mag Eur Med Oncol*. 2020;13(1):60–3.
  147. Cho N. Breast MRI for post-treatment follow-up. 2022 Jan 1 [cited 2024 May 3];249–59. Available from: <https://typeset.io/papers/breast-mri-for-post-treatment-follow-up-13qpkhf>
  148. Kim M, Kim HJ, Chung YR, Kang E, Kim EK, Kim SH, et al. Microinvasive Carcinoma versus Ductal Carcinoma In Situ: A Comparison of Clinicopathological Features and Clinical Outcomes. *J Breast Cancer* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 May 3];21(2):197. Available from: </pmc/articles/PMC6015981/>
  149. Ambrosini-Spaltro A, Di Donato F, Saragoni L, Cserni G, Rakha E, Foschini MP. Prognostic Markers of Microinvasive Breast Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 May 31 [cited 2024 May 2];15(11):3007–3007. Available from: <https://typeset.io/papers/prognostic-markers-of-microinvasive-breast-carcinoma-a-3sj7xd9s>
  150. Al-Refai R, Bendari A, Morrar D, Sham S, Kataw L, Garajayev A, et al. Immunohistochemical Staining Characteristics of Low-Grade Invasive Ductal Carcinoma Using the ADH5 Cocktail (CK5/14, P63, and CK7/18): A Potential Interpretative Pitfall. *Diagnostics* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 May 3];13(18). Available from: </pmc/articles/PMC10527570/>
  151. Vegunta S, Mussallem DM, Kaur AS, Pruthi S, Klassen CL. Atypical hyperplasia of the breast: Clinical cases and management strategies. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 May 3];90(7):423–31. Available from: <https://www.ccjm.org/content/90/7/423>
  152. Alwagdani NM, Alnefaie SM, Kurshid A, Kewan H. Atypical ductal hyperplasia of the breast mimics breast cancer presentation treated surgically: a case report and literature review. *J Surg case reports* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 May 3];2021(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34336186/>
  153. Tomlinson-Hansen S, Khan M, Cassaro S. Atypical Ductal Hyperplasia. *Diagnostic Pathol Breast* [Internet]. 2023 Apr 24 [cited 2024 May 3];168–75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562244/>
  154. Miceli R, Mercado CL, Hernandez O, Chhor C. Active Surveillance for Atypical Ductal Hyperplasia and Ductal Carcinoma In Situ. *J Breast Imaging* [Internet]. 2023 Jul 28 [cited 2024 May 3];5(4):396–415. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jbi/wbad026>
  156. Abreu RF, Gobbi H, Brot M De. An update on intraductal and intralobular proliferative lesions of the breast. Vol. 69, *Revista da Associação Médica Brasileira*

- (1992). Associação Médica Brasileira; 2023.
157. Singh B. Ductal Carcinoma In Situ—Pathological Considerations. *Curr Breast Cancer Rep* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 May 5];12(2):107–17. Available from: <https://typeset.io/papers/ductal-carcinoma-in-situ-pathological-considerations-3yv2lipdmq>
  158. Boecker W, Buerger H, Schmitz K, Ellis IA, van Diest PJ, Sinn H-P, et al. Ductal epithelial proliferations of the breast: a biological continuum? Comparative genomic hybridization and high-molecular-weight cytokeratin expression patterns. *J Pathol*. 2001;195(4):415–21.
  159. Myers DJ, Walls AL. Atypical Breast Hyperplasia. *StatPearls* [Internet]. 2023 Feb 6 [cited 2024 May 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470258/>
  160. Casasent AK, Almekinders MM, Mulder C, Bhattacharjee P, Collyar D, Thompson AM, et al. Learning to distinguish progressive and non-progressive ductal carcinoma in situ. *Nat Rev Cancer* 2022 2212 [Internet]. 2022 Oct 19 [cited 2024 May 6];22(12):663–78. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41568-022-00512-y>
  161. Rebbeck CA, Xian J, Bornelöv S, Geradts J, Hobeika A, Geiger H, et al. Creating a “Timeline” of ductal carcinoma in situ to identify processes and biomarkers for progression towards invasive ductal carcinoma [Internet]. *bioRxiv*. 2022 [cited 2024 May 6]. Available from: <https://typeset.io/papers/creating-a-timeline-of-ductal-carcinoma-in-situ-to-identify-pqu247ug>
  162. Dettogni RS, Stur E, Laus AC, Da Costa Vieira RA, Marques MMC, Santana IVV, et al. Potential biomarkers of ductal carcinoma in situ progression. *BMC Cancer* [Internet]. 2020 Feb 12 [cited 2024 May 6];20(1):119–119. Available from: <https://typeset.io/papers/potential-biomarkers-of-ductal-carcinoma-in-situ-progression-j123qfdx0x>
  163. van Doonijeweert C, van Diest PJ, Ellis IO. Grading of invasive breast carcinoma: the way forward. *Virchows Arch*. 2022;480(1):33–43.
  164. Liu Y, Yu T. Clinicopathological characteristics and prognosis of triple-negative breast cancer invasive ductal carcinoma with ductal carcinoma in situ. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(13):11181–91.
  165. Karavasiloglou N, Matthes KL, Pestoni G, Limam M, Korol D, Wanner M, et al. Risk for Invasive Cancers in Women With Breast Cancer In Situ: Results From a Population Not Covered by Organized Mammographic Screening. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Mar 18 [cited 2024 May 4];11:606747–606747. Available from: <https://typeset.io/papers/risk-for-invasive-cancers-in-women-with-breast-cancer-in-59ujwb3ryp>
  166. Giannakeas V, Sopik V, Narod SA. Association of a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ With Death From Breast Cancer. *JAMA Netw open*. 2020;3(9):e2017124–e2017124.
  167. Giardiello D, Kramer I, Hooning MJ, Hauptmann M, Lips EH, Sawyer E, et al. Contralateral breast cancer risk in patients with ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *npj Breast Cancer* [Internet]. 2020 Nov 3 [cited 2024 May 4];6(1):60.

Available from: <https://typeset.io/papers/contralateral-breast-cancer-risk-in-patients-with-ductal-29t33ia8qy>

168. Aulmann S, Penzel R, Longerich T, Funke B, Schirmacher P, Sinn HP. Clonality of lobular carcinoma in situ (LCIS) and metachronous invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Feb;107(3):331–5.
169. Fisher ER, Land SR, Fisher B, Mamounas E, Gilarski L, Wolmark N. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer [Internet].* 2004 Jan 15 [cited 2024 May 5];100(2):238–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14716756/>
170. Vora H, Kim S, Amersi F, Giuliano A, Chung A. Lobular Carcinoma in Situ: A 15-Year Single Institution Review. <https://doi.org/10.1177/000313481708301005> [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 May 5];83(10):1040–4. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/000313481708301005>