

# 乳腺导管原位癌伴微浸润的临床病理特点及远期预后

纪涵青, 缪姗姗, 毛艳, 吴琍\*

青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心, 山东 青岛

收稿日期: 2022年1月23日; 录用日期: 2022年2月14日; 发布日期: 2022年2月24日

## 摘要

目的: 为进一步了解乳腺导管原位癌伴微浸润的生物学特点, 比较乳腺导管原位癌(DCIS)、导管原位癌伴微浸润(DCIS-MI)及导管原位癌伴T1a乳腺癌(DCIS-T1a)的临床病理特点及远期预后。方法: 回顾性分析了青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心确诊的乳腺癌患者资料, 病例收集时间为2008年2月~2017年5月, 共554例, 其中导管原位癌(DCIS)组患者237例, 导管原位癌伴微浸润(DCIS-MI)患者104例和DCIS伴T1a浸润性乳腺癌(DCIS-T1a)患者213例, 比较不同亚组间的临床病理特征。结果: DCIS、DCIS-MI和DCIS-T1a在临床病理特点存在差异。DCIS和DCIS-MI组患者较DCIS-T1a组年轻( $P = 0.042$ )。雌激素受体(ER)状态、孕激素受体(PR)状态及Ki-67指数, 均呈现显著组间差异( $P < 0.001$ ); 三组患者的分子分型分布也同样呈现显著统计学差异( $P < 0.001$ )。在手术方式选择、化疗及内分泌治疗方面, 三组患者间存在统计学差异( $P < 0.001$ )。远期预后方面, 5年DFS分别为94.4%、94%、95.8%; 十年DFS分别为89.9%、91.5%、91.3%, 三组患者的远期预后差异无统计学意义( $P = 0.952$ )。结论: DCIS-MI代表一个独立的实体, 这表明当发现DCIS具有激素受体阴性、HER-2阳性和Ki67高表达等特征时, 应检查是否伴随微浸润。但与导管原位癌及导管原位癌伴T1a乳腺癌的预后差异并不明显, 本结论有待后续更大样本量的研究进行验证。

## 关键词

乳腺癌, 导管原位癌, 导管原位癌伴微浸润, 临床病理特征, 预后

# Clinicopathological Features and Long-Term Prognosis of Breast Ductal Carcinoma *in Situ* with Microinvasion

Hanqing Ji, Shanshan Miao, Yan Mao, Li Wu\*

Diagnosis and Treatment Centre of Breast Diseases, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

\*通讯作者 Email: wuliqd@163.com

文章引用: 纪涵青, 缪姗姗, 毛艳, 吴琍. 乳腺导管原位癌伴微浸润的临床病理特点及远期预后[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 1392-1399. DOI: 10.12677/acm.2022.122202

## Abstract

**Objective:** To further understand the biological characteristics of breast ductal carcinoma *in situ* with microinvasion, the clinicopathological features and long-term prognosis of ductal carcinoma *in situ* (DCIS), ductal carcinoma *in situ* with microinvasion (DCIS-MI) and ductal carcinoma *in situ* with T1a breast cancer (DCIS-T1a) were compared. **Methods:** The data of breast cancer patients diagnosed by the Diagnosis and Treatment Centre of Breast Diseases of the Affiliated Hospital of Qingdao University were analyzed retrospectively. The cases were collected from February 2008 to May 2017, with a total of 554 cases, including 237 patients with DCIS, 104 patients with DCIS-MI and 213 patients with DCIS-T1a. The clinicopathological features of different subgroups were compared. **Results:** There are differences among DCIS, DCIS-MI and DCIS-T1a in clinicopathological features. The patients in the DCIS and DCIS-MI groups were younger than those in the DCIS-T1a group ( $P = 0.042$ ). There were significant differences in estrogen receptor (ER) status, progesterone receptor (PR) status and Ki-67 index among the three groups ( $P < 0.001$ ); the molecular typing distribution of the three groups also showed significant statistical differences ( $P < 0.001$ ). There were significant differences in the choice of operation, chemotherapy and endocrine therapy among the three groups ( $P < 0.001$ ). In terms of long-term prognosis, the DFS (within 5 years) was 94.4%, 94% and 95.8% respectively, and the DFS (within 10 years) was 89.9%, 91.5% and 91.3%, respectively. There was no significant difference in long-term prognosis among the three groups ( $P = 0.952$ ). **Conclusion:** DCIS-MI represents an independent entity, which indicates that when DCIS is found to possess features including hormone receptor negativity, HER-2 positivity and high Ki67 expression, it should be checked for coexisting microinvasion. However, the difference of prognosis between DCIS, DCIS-MI and DCIS-T1a is not obvious. Further studies with larger sample size are needed to replicate our observations.

## Keywords

Breast Carcinoma, Ductal Carcinoma *in Situ*, Ductal Carcinoma *in Situ* with Microinvasion, Clinicopathological Feature, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

乳腺癌一直威胁着女性的生命与健康。最新统计数据显示, 乳腺癌成为全世界发病率最高的恶性肿瘤[1]。近年来, 随着钼靶及乳腺核磁共振的广泛应用, 包括导管原位癌(DCIS)和导管原位癌伴微浸润(DCIS-MI)在内的早期乳腺癌确诊率逐年增高。乳腺导管原位癌(DCIS)是乳腺导管上皮细胞的恶性增生, 且局限在导管的基底膜之间, 不侵犯间质。根据美国癌症联合委员会(the American Joint Committee On Cancer, AJCC)的分期, 导管原位癌伴微浸润(DCIS-Mi)被定义为浸润灶范围小于等于 1 mm 的 DCIS [2], 占导管原位癌病例的 5%~10%, 约占所有乳腺癌的 1%左右[3] [4]。然而, 从 DCIS 到 DCIS-MI 再到浸润性导管癌(IDC)的自然演变过程尚存在较大争议, DCIS-MI 可能代表了 DCIS 向 IDC 发展的一个过渡阶段[5]。最近的研究表明, DCIS-MI、DCIS 和 IDC 存在不同的侵袭性和转移性潜能, 是三种不同的病变[6] [7]。因此, DCIS-MI 可能代表一个不同的实体。我们研究了 DCIS、DCIS-Mi 和 DCIS-T1a 的临床病理特征和预后。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 临床资料

回顾性分析了青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心确诊的乳腺癌患者资料, 病例收集时间为2008年2月~2017年5月, 共554例。所有乳腺癌患者在术前均有乳房专科查体、乳房及腋窝淋巴结超声、双侧乳腺钼靶、胸部CT、上腹部CT、下腹部CT、心电图、血常规、血生化等。根据术后病理诊断结果将其分为三组。导管原位癌(DCIS)组患者237例, 导管原位癌伴微浸润(DCIS-MI)患者104例和DCIS伴T1a浸润性乳腺癌(DCIS-T1a)患者213例。入组的患者符合以下筛选条件: ①均为女性患者; ②在我院行手术治疗, 病理确诊为原发性乳腺导管原位癌、乳腺导管原位癌伴微浸润或者DCIS伴T1a浸润性乳腺癌的患者; ③病理及临床资料完整。

### 2.2. 方法

通过我院系统收集符合入组条件的患者详细的临床资料, 包括初诊年龄、月经状况、家族史、手术方式、病理资料、辅助治疗和随访资料。根据2021年中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南将乳腺癌分为以下五型: Her-2阳性(HR阴性)型( $ER^-$ ,  $PR^-$ ,  $HER-2^+$ , Ki-67任何状态); Her-2阳性(HR阳性)型( $ER^+$ ,  $PR$ 任何状态,  $HER-2^+$ , Ki-67任何状态); LuminalA型( $ER^+$ ,  $PR^+$ 且 $PR \geq 20\%$ ,  $HER-2^-$ ,  $Ki-67 \leq 14\%$ ); LuminalB (Her-2阴性)型( $ER^+$ ,  $PR$ 低表达或者阴性,  $HER-2^-$ ,  $Ki-67 > 14\%$ ); 三阴性( $ER^-$ ,  $PR^-$ ,  $HER-2^-$ , Ki-67任何状态)。根据DCIS-MI和DCIS-T1a组的侵袭性成分和DCIS组的导管内成分评估免疫组织化学(IHC)特征。免疫组化染色检测雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、HER2和Ki-67指数的表达情况。ER、PR阳性定义为细胞核染色阳性的肿瘤细胞 $>1\%$ 。HER-2阳性按HER-2(3+)为阳性或HER-2(2+)需进行FISH检测, 以判断是否存在HER-2阳性。Ki-67指数以计数区域内至少1000个肿瘤细胞中阳性核染色细胞所占比例为特征。

### 2.3. 统计学处理

采用Pearson's卡方检验(必要时采用Fisher's精确检验)比较不同亚组间临床病理特征的分布。使用Kaplan-Meier法进行生存分析, 采用log-rank检验比较生存曲线。 $P < 0.05$ 有统计学意义。采用SPSS22.0软件进行统计学分析。

## 3. 结果

DCIS和DCIS-MI组患者较DCIS-T1a组年轻( $P = 0.042$ )。三组患者在绝经状况方面分布相似, 不具有统计学意义( $P > 0.05$ )。肿瘤大小及淋巴结转移阳性比例对于肿瘤的进展不同阶段影响不大。DCIS组中雌激素受体(ER)阳性肿瘤占72.6%, 孕激素受体(PR)阳性肿瘤占66.7%, 均高于DCIS-MI和DCIS-T1a组( $P < 0.05$ )。在DCIS-MI组中HER-2阳性的肿瘤比例最高(分别为19.4%、28.8%和21.6%)。此外, DCIS-MI组和DCIS-T1a组的Ki-67指数均高于DCIS组且差异存在统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表1。

在237例DCIS组中, Her-2阳性(HR阴性)型27例(11.4%), Her-2阳性(HR阳性)型19例(8.0%), Luminal A型100例(42.2%), Luminal B (Her-2阴性)型5例(2.1%), 三阴性29例(12.2%)。在104例DCIS-MI组中, Her-2阳性(HR阴性)型21例(20.2%), Her-2阳性(HR阳性)型8例(7.7%), Luminal A型26例(25.0%), Luminal B (Her-2阴性)型4例(3.8%), 三阴性25例(24.0%)。在213例DCIS-T1a组中, Her-2阳性(HR阴性)型36例(16.9%), Her-2阳性(HR阳性)型10例(4.7%), Luminal A型35例(16.4%), Luminal B (Her-2阴性)型5例(2.3%), 三阴性61例(28.6%)。三组患者的分子分型分布存在显著统计学差异( $P < 0.05$ ), 见表1。

**Table 1.** Pathologic features of the three groups n (%)  
**表 1.** 各组间的病理特征 n (%)

	DCIS (n = 237)	DCIS-MI (n = 104)	DCIS-T1a (n = 213)	P
<b>年龄</b>				
<50	141 (59.5)	59 (56.7)	102 (47.9)	0.042
≥50	96 (40.5)	45 (43.3)	111 (52.1)	
<b>月经</b>				
绝经前	146 (61.6)	69 (66.3)	127 (59.6)	0.512
绝经后	91 (38.4)	35 (33.7)	86 (40.4)	
<b>肿瘤大小</b>				
T ≤ 2	139 (58.6)	54 (51.9)	116 (54.5)	0.238
2 < T ≤ 5	64 (27.0)	43 (41.3)	77 (36.2)	
T > 5	10 (4.2)	5 (4.8)	9 (4.2)	
无法获得	24	2	11	
<b>手术方式</b>				
改良	84 (35.4)	54 (51.9)	165 (77.5)	<0.001
保乳	48 (20.2)	19 (18.3)	15 (7.0)	
单切	79 (33.3)	23 (22.1)	22 (10.3)	
再造	26 (11.0)	8 (7.7)	11 (5.2)	
<b>淋巴结情况</b>				
阳性	5 (2.1)	3 (2.9)	12 (5.6)	0.121
阴性	231 (97.5)	99 (95.2)	201 (94.4)	
无法获得	1	2	0	
<b>ER 情况</b>				
阳性	172 (72.6)	51 (49.0)	112 (52.6)	<0.001
阴性	56 (23.6)	51 (49.0)	97 (45.5)	
未知	9	2	4	
<b>PR 情况</b>				
阳性	158 (66.7)	48 (46.2)	102 (47.9)	<0.001
阴性	70 (29.5)	54 (51.9)	107 (50.2)	
未知	9	2	4	
<b>HER-2 情况</b>				
阳性	46 (19.4)	30 (28.8)	46 (21.6)	0.197
阴性	181 (76.4)	73 (70.2)	163 (76.5)	
未知	10	1	4	

## Continued

Ki-67				
<14	132 (55.7)	37 (35.6)	78 (36.6)	<0.001
≥14	89 (37.6)	64 (61.5)	127 (59.6)	
无法获得	16	3	8	
分子分型				
HER-2 阳性(HR 阴性)	27 (11.4)	21 (20.2)	36 (16.9)	<0.001
HER-2 阳性(HR 阳性)	19 (8.0)	8 (7.7)	10 (4.7)	
三阴型	29 (12.2)	25 (24.0)	61 (28.6)	
Luminal A 型(HER-2 阴性)	100 (42.2)	26 (25.0)	35 (16.4)	
Luminal B 型(HER-2 阴性)	5 (2.1)	4 (3.8)	5 (2.3)	
未知	57	20	66	

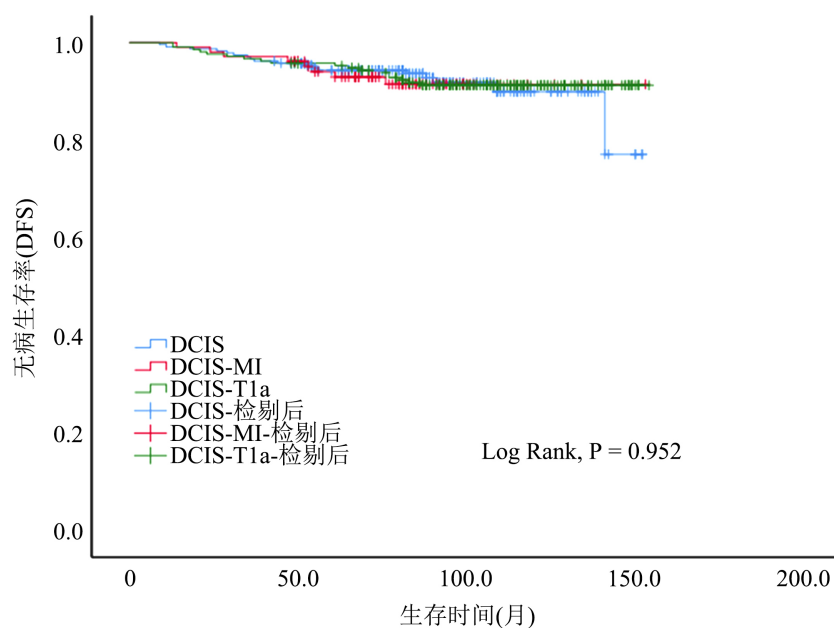
与 DCIS 和 DCIS-MI 组相比, DCIS-T1a 组患者更倾向于选择乳房改良根治术(35.4%, 51.9%, 77.5%)且差异存在统计学意义( $P < 0.05$ )。在术后辅助治疗方面, 化疗的使用率从 DCIS 组的 8.0% 上升到 DCIS-MI 组的 21.2% 和 DCIS-T1a 组的 52.6% ( $P < 0.05$ )。激素受体阳性乳腺癌患者大多接受内分泌治疗, 三组间比较同样存在统计学差异( $P < 0.05$ )。然而, 三组在放疗、靶向治疗方面差异不存在统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 2。

**Table 2.** Treatment of the three groups n (%)

**表 2.** 各组间的治疗方式 n (%)

	DCIS (n = 237)	DCIS-MI (n = 104)	DCIS-T1a (n = 213)	P
化疗				
是	19 (8.0)	22 (21.2)	112 (52.6)	<0.001
否	218 (92.0)	82 (78.8)	10 (47.4)	
放疗				
是	11 (4.6)	3 (2.9)	4 (1.9)	0.249
否	226	101	209	
内分泌治疗				
是	172 (72.6)	60 (57.7)	124 (58.2)	<0.001
否	56 (23.6)	43 (41.3)	89 (41.8)	
无法获得	9	1	0	
靶向治疗				
是	0	1 (0.9)	1 (0.4)	0.18
否	237 (100)	103 (99.1)	212 (99.6)	

三组乳腺癌患者均无死亡, 中位随访时间为 92 个月; 5 年 DFS 分别为 94.4%、94%、95.8%; 十年 DFS 分别为 89.9%、91.5%、91.3%, 差异无统计学意义(Log-rank,  $p = 0.952$ ), 见图 1。对影响 DCIS-MI 组患者 DFS 的独立预后因素进行单因素及多因素分析, 无明显统计学差异, 见表 3。然而, FANG 等[8]的研究则发现在单因素模型中, 年龄是影响 DFS 预后的唯一独立因素。



**Figure 1.** Disease free survival curve of three groups  
**图 1.** 三组患者的无病生存曲线

**Table 3.** Univariate and multivariate prognostic analysis of DFS for all DCIS-MI patients  
**表 3.** DCIS-MI 组患者 DFS 的单因素和多因素预后分析

	单因素		多因素	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
<b>年龄</b>				
<50	2.158 (0.515~9.513)	0.283	1.826 (0.419~7.961)	0.423
≥50				
<b>ER 情况</b>				
阳性	0.360 (0.073~1.784)	0.211	0.480 (0.054~4.274)	0.511
阴性				
<b>PR 情况</b>				
阳性	0.403 (0.081~1.997)	0.266	0.827 (0.090~7.573)	0.866
阴性				
<b>HER-2 情况</b>				
阳性	1.462 (0.349~6.120)	0.603	1.146 (0.256~5.140)	0.858
阴性				

## 4. 讨论

乳腺导管原位癌伴微浸润发病率在全球范围内呈上升趋势[9] [10]。然而, 由于临床数据的缺乏, 乳腺导管原位癌伴微浸润是浸润性导管癌的过渡阶段还是一种区别于 DCIS 和 IDC 的病变仍然是未确定的。一些临床研究表明, DCIS-MI 组和 DCIS 组患者的预后相似, 而另外一些研究则认为 DCIS-MI 组患者预后更差[3]。本研究对三组患者进行比较, 说明导管原位癌伴微浸润的临床病理特点。

本研究将患者年龄、月经状态、肿瘤大小、淋巴结情况、ER、PR、HER-2、Ki-67 等因素纳入比较, 以便于指导规范综合诊治以及预测预后等方面。其中, 三组间在年龄、ER、PR、Ki-67 存在差异。患者在年龄方面存在差异, 表明年轻患者更可能患有 DCIS 或 DCIS-MI。而 Liu Bing-Tian 等研究发现三组在年龄方面没有显著差异[11]。值得注意的是, ER、PR 和 HER-2 在三组间的表达仍存在争议。既往有研究报道浸润性乳腺癌的激素受体阳性表达低于导管原位癌, 而部分研究认为两者不存在显著差异[12] [13]。在本研究中, DCIS-MI 和 DCIS-T1a 组激素受体阳性表达低于 DCIS。激素受体阳性表达往往与低增殖和较好的生存相关。分析三组患者分子分型的分布特点, 发现 Luminal A 型的比例从 DCIS、DCIS-MI 下降到 DCIS-T1a 组。同时在三阴性乳腺癌中, DCIS-MI 和 DCIS-T1a 组比例高与 DCIS 组, 而 HER-2 阳性(HR 阴性)的分型在 DCIS-MI 组中更为常见。三阴性乳腺癌和 HER-2 阳性乳腺癌都是已知的侵袭性分型[14], 需更进一步研究 HER-2 阳性在导管原位癌向微浸润发展时的潜在作用。

Ki-67 属于增殖细胞核抗原, 与乳腺癌的发展、转移、预后相关。本研究患者 Ki-67 阳性率在 DCIS-MI 和 DCIS-T1a 组中显著高与 DCIS 组, Ki-67 可能在乳腺导管原位癌伴微浸润向浸润性乳腺癌发展过程中发挥极其重要的作用。

乳腺癌目前综合治疗方法主要包括手术、放疗、化疗、靶向治疗及内分泌治疗等。本研究发现 DCIS-MI 组中超过半数患者选择乳腺癌改良根治术, 22.1%的患者选择乳房单纯切除+腋窝前哨淋巴结活检术。两项大型回顾性分析证实, 对于早期乳腺癌患者, 保乳手术加术后放疗更优于乳房单纯切除术[15] [16]。目前, 一些小规模 DCIS-MI 患者回顾性分析显示, 保乳手术和乳房切除术的复发率没有差异[17]。由于 DCIS-MI 患者并没有从乳房切除术中获得明显益处, 适合保乳的患者应该优先考虑保乳手术。但我国大多数患者对乳腺癌认识不够全面, 更多为了防止复发和转移选择了乳房切除术。后续辅助治疗方面, 激素受体阳性患者大多数接受内分泌治疗, DCIS-MI 和 DCIS-T1a 组比例稍低于 DCIS 组; 接受化疗的患者比例 DCIS-T1a 组显著高于 DCIS 和 DCIS-MI 组。

本研究对三组乳腺癌患者的生存预后进行了对比分析。目前的文献对于 DCIS-MI 的预后存在互相矛盾。部分研究认为, 乳腺导管原位癌伴微浸润的预后与导管原位癌相似[10], 而目前部分研究表示其预后比导管原位癌差, 但与浸润性乳腺癌相当[3] [8]。本研究发现三组乳腺癌患者的预后差异不大, 可能与整体预后较好, 随访时间不足, 发生相关事件的概率较低有关, 见图 1。

综上所述, 本研究发现 DCIS、DCIS-MI 和 DCIS-T1a 之间存在生物学差异。DCIS-MI 代表一个不同的实体, 这表明当发现 DCIS 具有激素受体阴性、HER-2 阳性和 Ki67 高表达等特征时, 应检查是否伴随微浸润。对于这部分患者, 需要进行更加个体化的综合治疗。最后, 本研究的结论仍需要后续进一步大量样本研究进行验证。

## 参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2018) Global Cancer Statistics 2018; GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Eva, S.S., et al. (2002) Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *Jour-*

- nal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **20**, 3628-3636.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2002.02.026>
- [3] Sopik, V., Sun, P. and Narod, S.A. (2018) Impact of Microinvasion on Breast Cancer Mortality in Women with Ductal Carcinoma *in Situ*. *Breast Cancer Research and Treatment*, **167**, 787-795. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4572-2>
- [4] Bianchi, S. and Vezzosi, V. (2008) Microinvasive Carcinoma of the Breast. *Pathology Oncology Research: POR*, **14**, 105-111. <https://doi.org/10.1007/s12253-008-9054-8>
- [5] Champion, C.D., *et al.* (2019) DCIS with Microinvasion: Is It *In Situ* or Invasive Disease? *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 3124-3132. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07556-9>
- [6] Okumura, Y., *et al.* (2008) Identification of Biomarkers in Ductal Carcinoma *in Situ* of the Breast with Microinvasion. *BMC Cancer*, **8**, Article No. 287. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-287>
- [7] Yu, K.-D., *et al.* (2011) Different Distribution of Breast Cancer Subtypes in Breast Ductal Carcinoma *in Situ* (DCIS), DCIS with Microinvasion, and DCIS with Invasion Component. *Annals of Surgical Oncology*, **18**, 1342-1348. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1407-3>
- [8] Fang, Y., *et al.* (2016) Biologic Behavior and Long-Term Outcomes of Breast Ductal Carcinoma *in Situ* with Microinvasion. *Oncotarget*, **7**, 64182-64190. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11639>
- [9] de Mascarel, I., *et al.* (2002) Breast Ductal Carcinoma *in Situ* with Microinvasion: A Definition Supported by a Long-Term Study of 1248 Serially Sectioned Ductal Carcinomas. *Cancer*, **94**, 2134-2142. <https://doi.org/10.1002/cncr.10451>
- [10] Wang, L., *et al.* (2015) Clinicopathologic Characteristics and Molecular Subtypes of Microinvasive Carcinoma of the Breast. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, **36**, 2241-2248. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2652-z>
- [11] Liu, B.-T., *et al.* (2020) Differences in Pathologic Characteristics between Ductal Carcinoma *in Situ* (DCIS), DCIS with Microinvasion and DCIS with Invasive Ductal Carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **13**, 1066-1072.
- [12] Schorr, M.C., *et al.* (2010) Are the Pure *in Situ* Breast Ductal Carcinomas and Those Associated with Invasive Carcinoma the Same? *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology: AIMM*, **18**, 51-54. <https://doi.org/10.1097/PAI.0b013e3181acaded>
- [13] Steinman, S., *et al.* (2007) Expression of Cytokeratin Markers, ER-Alpha, PR, HER-2/Neu, and EGFR in Pure Ductal Carcinoma *in Situ* (DCIS) and DCIS with Co-Existing Invasive Ductal Carcinoma (IDC) of the Breast. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, **37**, 127-134.
- [14] Ooi, A., *et al.* (2004) Protein Overexpression and Gene Amplification of HER-2 and EGFR in Colorectal Cancers: An Immunohistochemical and Fluorescent *in Situ* Hybridization Study. *Modern Pathology*, **17**, 895-904. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800137>
- [15] Bartova, M., Suska, P. and Pohlodek, K. (2012) Local Recurrence Rate in Patients with DCIS. *Bratislavské Lekárske Listy*, **113**, 30-34. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2012\\_007](https://doi.org/10.4149/BLL_2012_007)
- [16] de Boniface, J., *et al.* (2018) Breast-Conserving Surgery Followed by Whole-Breast Irradiation Offers Survival Benefits over Mastectomy without Irradiation. *The British Journal of Surgery*, **105**, 1607-1614. <https://doi.org/10.1002/bjs.10889>
- [17] Hannah, L.P., *et al.* (2018) Trends in Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Young Women Diagnosed with Ductal Carcinoma *in Situ*. *Clinical Breast Cancer*, **18**, e179-e185. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.08.001>