

EPIDEMIOLOGICKÉ ASPEKTY IN SITU KARCINÓMOV PRSNÍKA U ŽIEN NA SLOVENSKU

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF IN SITU FEMALE BREAST CANCER IN SLOVAKIA

PLEŠKO, I.^{1,2}, OBŠITNÍKOVÁ, A.¹, CUNINKOVÁ, M.²

¹ NÁRODNÝ ONKOLOGICKÝ REGISTER, NÁRODNÝ ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

² ODD. EPIDEMIOLOGIE NÁDOROV, ÚSTAV EXPERIMENTÁLNEJ ONKOLOGIE SAV V BRATISLAVE

Súhrn: *Východiská:* V súvisi so zlepšovaním metód skríningu karcinómov prsníka u žien, najmä mammografiou a následnej biopsiou, narastá vo vyspelých krajinách v posledných desaťročiach podiel in situ karcinómov. *Súbor a metódy:* Analýza prípadov karcinómov prsníka u žien na Slovensku z rokov 1980-1999 z databázy Národného onkologického registra SR z hľadiska klinických štádií, so zameraním sa na vývoj incidencie a podielov in situ karcinómov. *Výsledky:* Napriek sústavnému rastu invazívnych karcinómov prsníka u žien v danom období a zvyšovaní nižších klinických štádií sa podiel in situ karcinómov nemenil a predstavoval približne 1,5% z celkového počtu karcinómov prsníka. Prevalencia duktálnych, lobulárnych a podiely ďalších morfológických typov zodpovedali nálezom, popísaným v iných vyspelých štátoch. *Záver:* Podobne ako v iných štátoch strednej, východnej ale i západnej Európy je podiel in situ karcinómov prsníka u žien na Slovensku neúmerne nízky. Indikuje to potrebu plošného skríningu nádorov tejto lokalizácie s využitím moderných metód.

Kľúčové slová: Karcinóm prsníka, in situ, vývoj, morfológické typy

Summary: *Backgrounds:* Improvement of methods used in the screening of breast cancer, particularly larger use of mammography followed by biopsy led to the increase of in situ stages in women in developed countries during recent decades. *Subjects and methods:* All cases of female breast cancers occurring in Slovakia in the years 1980 – 1999 derived from the file of the National cancer registry were analyzed from the viewpoint of the development of the proportions of clinical stages, particularly of in situ cancers. *Results:* Despite gradual increase of invasive breast cancers in women during the given time period together with the increasing rates of lower clinical stages, the proportion of in situ carcinomas remained stable and low and presented only about 1,5% of the total number of all breast cancers. Predominance of ductal and lobular as well as the share of other morphologic types did not differ from those described in other developed countries. *Conclusions:* Like in other countries of Central, Eastern but also of Western Europe the proportion of in situ carcinomas of female breast cancer in Slovakia remained stable and low, indicating the need for the well organised screening of malignancies of breast using modern methods.

Key words: Breast cancer, female, in situ, development, morphologic types

Úvod:

Karcinómy prsníka žien v štádiu in situ boli popísané a definované ešte v roku 1934 (5). I napriek tejto skutočnosti, väčšina lekárov zhruba do roku 1960 brala do úvahy karcinómy prsníka ako celok, bez rozlišovania invazívnych a in situ štádií pri plánovaní a realizovaní terapie (23). Podiel in situ štádií na celkovom počte diagnostikovaných karcinómov prsníka bol v klinických i epidemiologických štúdiách dlho nepatrný a k zvýšenému záujmu došlo po ich častejších nálezoch pri pitvách (4, 17).

Konkrétnejšie poznatky o výskyte samotných karcinómov prsníka v štádiu in situ, prípadne častých duktálnych a zriedkavejších lobulárnych karcinómov in situ (ďalej DCIS a LCIS) i ďalších morfológických typov sú známe iba v posledných dvoch desaťročiach, kým ich dlhodobé trendy, hlavne na úrovni morfológických typov možno hodnotiť iba v ojedinelých regiónoch vyspelých krajín (29). Pripisuje sa zavedeniu mammografie do skrínigových programov, zlepšenej interpretácii mammografických náleзов spolu s kompletizovaním náleзов cieľenou biopsiou (27). V súčasnosti predstavujú nálezy in situ karcinómov i jedno z kritérií určenia skupín žien so zvýšeným rizikom vzniku invazívneho karcinomu prsníka (22). Vzhľadom na veľmi nízky výskyt samotných invazívnych karcinómov prsníka u mužov, sú prípady in situ nádorov u mužov mimoriadne vzácne (2, 8, 23).

V tomto príspevku chceme demonštrovať v náväznosti na náš predošlý príspevok (1) vývoj karcinómov prsníka u žien na

Slovensku podľa klinických štádií v posledných dvoch desaťročiach so zameraním sa na in situ štádium a porovnať naše nálezy s identickými ukazovateľmi v iných krajinách.

Materiál a metódy

Hodnoty a podiely jednotlivých klinických štádií karcinómov prsníka na Slovensku, vrátane zachytených v štádiu in situ v rokoch 1980-1999 sme získali z údajov uložených v databáze Národného onkologického registra SR (NOR-SR). Pri definovaní in situ nádorov prsníka sme vychádzali z 10. revízie Medzinárodnej klasifikácie chorôb a príbuzných zdravotných problémov (MKCH-10) platnej na Slovensku od roku 1994 a v ktorej majú tieto nádory samostatný 3-miestny kód D05. V predchádzajúcej revízii MKCH-9 boli jednotlivé orgánové lokalizácie nádorov prsníka, močovej a pohlavnej sústavy v štádiu in situ definované na 4 mieste topografického kódu, pri lokalizácii v prsníku kódom 233.0. Požívanie 4- miestneho kódu MKCH-9 v NOR-SR od roku 1968 nepredstavovalo preto problémy pri sledovaní dlhších časových trendov vývoja výskytu tohto i ďalších klinických štádií zhubných nádorov prsníka v podmienkach Slovenska. Morfológickú štruktúru jednotlivých nádorov prsníka v štádiu in situ sme taktiež mohli sledovať z údajov uložených v databáze NOR-SR, keďže všetky mikroskopicky potvrdené nádory evidované od roku 1968 boli kódované pomocou 5-miestneho kódu 1 a 2 vydania Medzinárodnej klasifikácie nádorov pre onkológiu (MKCH-O -1 a 2).

Pri sledovaní časových trendov vývoja in situ i ďalších klinic-

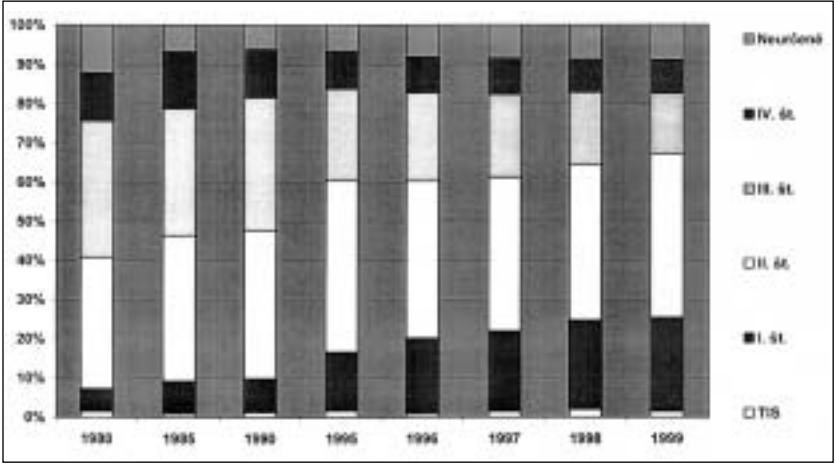
kých štádií karcinómov prsníka u žien sme sa zamerali na počty a podiely karcinómov prsníka. Tak isto sme postupovali pri porovnaní našich výsledkov s údajmi z iných štátov, kde sme použili štandardizované hodnoty incidence s použitím svetovej štandardnej populácie (6) a štandardizované hodnoty incidence publikované niektorými populačnými onkologickými registrami zhruba v posledných dvoch desaťročiach minulého storočia (7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 21, 26). Žiaľ nemohli sme použiť mnohé údaje z USA, keďže hodnoty incidence štandardizované na populáciu USA sú podstatne vyššie ako hodnoty, štandardizované na svetovú populáciu bežne používanú v registroch. Iba v jednom prípade, s použitím údajov z projektu Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) v USA (2) sme mohli porovnať podiely jednotlivých morfológických typov karcinómov prsníka v štádiu in situ. Vzhľadom na veľmi nízke počty karcinómov prsníka u mužov vôbec, vrátane Slovenska, sme sa s karcinómami in situ tejto lokalizácie u mužov nezaoberali.

Výsledky

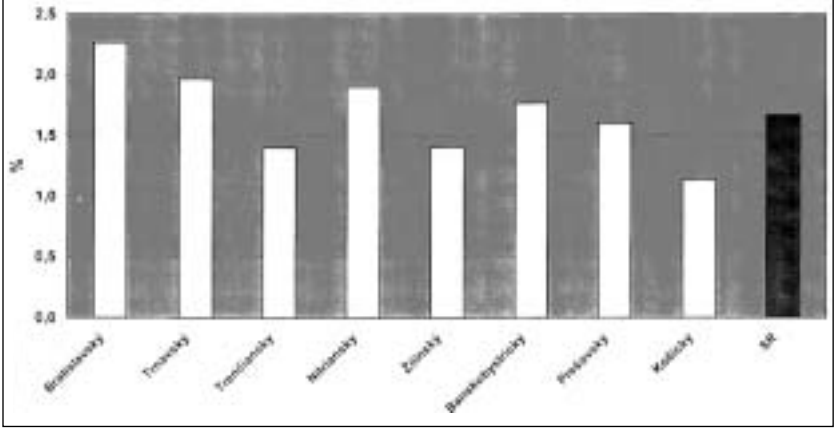
Na obr. č. 1 uvádzame vývoj podielov jednotlivých klinických štádií karcinómov prsníka u žien na Slovensku v rokoch 1980 až 1999. Z tohto grafu je zrejmy markantný posun k nižším, prognosticky priaznivejším klinickým štádiám, pričom však podiel in situ štádií karcinómov prsníka sa napriek trvalému vzostupu počtov invazívnych karcinómov nemenil a zotrvával na hladine okolo 1,5%. Na ďalšom grafe č. 2 uvádzame podiely in situ štádií na celkovom počte všetkých invazívnych a in situ nádorov prsníka v jednotlivých krajoch Slovenska od roku 1996 do roku 1999 pričom rešpektujeme nové územné členenie SR z roku 1996. Ako z grafu vyplýva, najvyšší podiel in situ štádií sme zaznamenali v Bratislavskom a Nitrianskom kraji, nižšie hodnoty na strednom a najnižšie na východnom Slovensku. Tento prehľad dopĺňujeme na tabuľke č. 1 medzinárodným porovnaním počtov, štandardizovaných hodnôt incidence

a podielov in situ štádií na celkových počtoch karcinómov prsníka ktoré sú k dispozícii iba v niektorých krajinách alebo oblastiach sveta s dobrým pokrytím obyvateľstva populačnými onkologickými registrami. I tak však vidieť, že podiel in situ karcinómov prsníka v jednotlivých krajinách, prípadne regiónoch sveta značne varíroval. Na obrázku č. 3 uvádzame podiely jednotlivých morfológických typov in situ karcinómov prsníka na Slovensku v rokoch

Obr. 1: Vývoj in situ a jednotlivých klinických štádií invazívnych karcinómov prsníka na Slovensku v rokoch 1980 až 1999.



Obr. 2: Podiel in situ štádií na celkových počtoch karcinómov prsníka v krajoch Slovenska v rokoch 1996-1999.

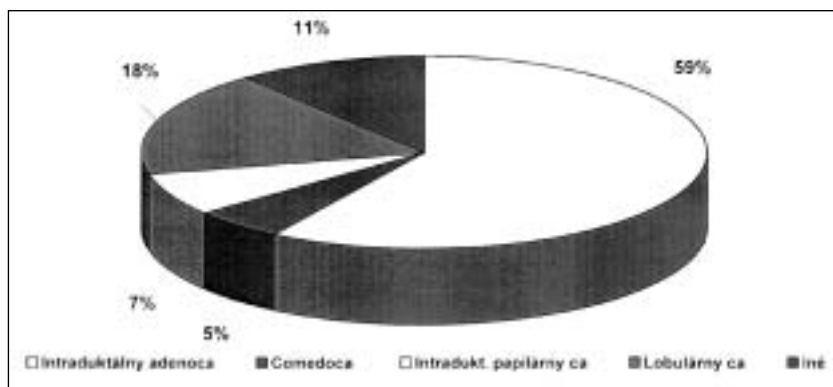


Tab. č. 1: Carcinoma in situ prsníka u žien – medzinárodné porovnanie.

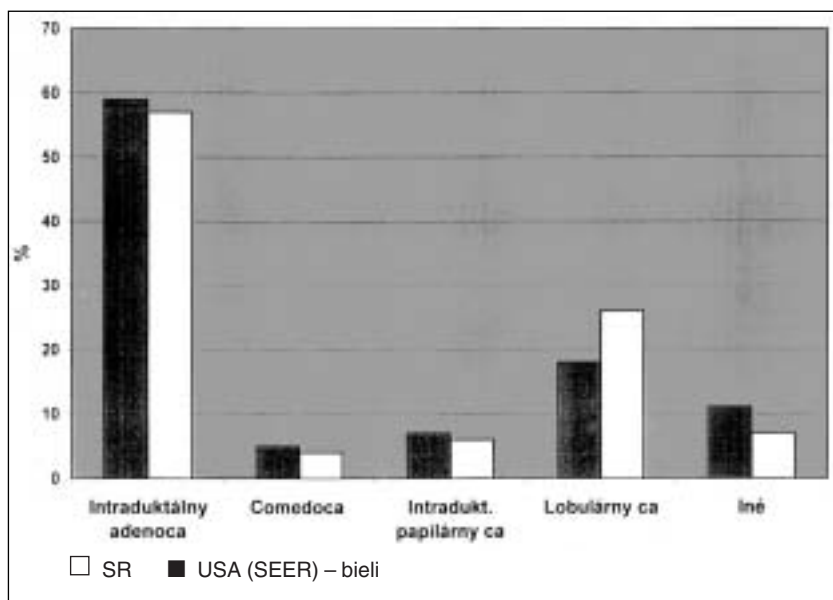
Štát, región	Obdobie	Invazívne karcinómy		Carcinoma in situ		
		Abs. počty*	WSR**	Abs. počty*	WSR**	Podiel (%)***
USA, Iowa	1988–1992	10 296	90,0	1 075	11,0	9,5
Rumunsko, Bihor	1980–1998	2 553	33,3	3	?	0,1
Poľsko	1999	10 031	36,0	30	0,1	0,3
Španielsko, Mallorca	1993–1996	1 048	55,8	54	0,9	0,5
Slovensko	1999	1836	48,1	28	0,8	1,5
ČR	1999	5 013	56,9	146	1,9	2,8
Fínsko	1999	3 471	77,0	102	2,5	2,9
Slovinsko	1999	1 006	59,6	47	3,2	4,5
Taliano, Modena	2000	564	100,9	70	?	11,0
Australia, Victoria	1999	2 795	84,4	324	10,8	10,4
Maďarsko, Szabolcz-Szatmár	1988–1992	3 245	32,0	18	?	0,6
Francúzsko, Haut Rhin	1994–1996	1 215	79,3	57	3,5	4,5
Švajčiarsko, Ženeva	1991–1994	1 138	96,3	62	5,1	5,2

Legenda: * Počet prípadov v daných rokoch ** Štandardizované na svetovú štandardnú populáciu (na 100 000/rok) *** Podiel zo všetkých zhubných nádorov prsníka

Obr. 3: Podiely hlavných morfológických typov na celkových počtoch karcinómov prsníka u žien na Slovensku v rokoch 1980-1999.



Obr. 4: Porovnanie podielov hlavných morfológických typov karcinómov prsníka v štádiu in situ u žien na Slovensku a v USA.



1980-1999 s jasnou prevahou duktálnych a na druhom mieste lobulárnych karcinómov. Konečne na poslednom obrázku č. 4 porovnáваме zastúpenie jednotlivých morfológických typov in situ karcinómov prsníka u žien na Slovensku s identickými údajmi v USA. Je zrejme, že podiel jednotlivých hlavných morfológických typov bol v oboch porovnávaných krajinách približne rovnaký, i keď počty prípadov, evidovaných v USA ďaleko prevyšoval počty ochorení zistených na Slovensku.

Diskusia

Na nepriaznivú štruktúru klinických štádií karcinómov prsníka na Slovensku s vysokými podielmi III. a IV. štádia sme poukázali pred niekoľkými rokmi (1). Ako uvádzame v tomto príspevku, v poslednom desaťročí nastal posun s vyšším zastúpením nižších, prognosticky priaznivejších štádií. Tento fakt sa zrejme postupne prejaví i na lepšom prežívaní pacientiek s karcinómami prsníka, ktoré je zatiaľ na Slovensku v európskom kontexte pomerne krátke (3). Na druhej strane boli na Slovensku prvé prípady karcinómov prsníka in situ u žien hlásené postupne, najmä po roku 1980 a ich podiely, spolu so štandardizovanými hodnotami incidence zostávajú nízke a až na malé výkyvy sa nemenili, i napriek rýchlo stúpajúcim počtom prípadov invazívnych karcinómov. Rozdiely v podieloch karcinómov prsníka in situ v jednotlivých krajinách Slovenska bolo možné indikovať iba za posledné štyri roky, po zavedení nového územného rozdelenia. Zdá sa, že aspoň

častočne indikujú i rozdiely v jednotlivých klinických štádiách invazívnych karcinómov tejto lokalizácie u žien.

Porovnávanie hodnôt incidence i podielov karcinómov in situ prsníka u žien v rôznych krajinách a regiónoch je ťažké. Prvé pomerne vysoké podiely DCIS priniesli predovšetkým pitevné nálezy, menšie okolo 6 % v prípade pitiev u starších žien (4) ale pomerne vysoké, až do 18% v prípadoch súdnych pitiev, do ktorých sa dostali najmä mladšie ženy (17). V prevážnej väčšine krajín alebo regiónov sa napriek dobre fungujúcim populačným registrom karcinómy prsníka in situ vôbec nevykazovali v pravidelne publikovaných ročenkách, tak isto neboli publikované v periodických medzinárodných prehľadoch incidence zhubných nádorov („Cancer Incidence in Five Continents“) vydávaných SZO. Bolo to spôsobené hlavne častými zmenami definície karcinómov prsníka in situ, pričom niektorí autori akceptovali ich existenciu i v prípade 50% invázie, iní zahrňovali pod označenie „minimálny karcinóm prsníka“ nielen DCIS a LCIS ale aj invazívny karcinóm prsníka s inváziou nepresahujúcou 5 mm. Tým sa medzi karcinómami prsníka in situ dostali ešte v nedávnej minulosti aj prípady s pozitívnymi axilárnymi uzlinami, prípadne i vzdialenými metastázami. Tieto skutočnosti boli predmetom početných kontroverzných diskusií (20) a sťažujú aj interpretáciu starších náleзов pri hodnotení dlhodobých trendov ich vývoja (15). V súčasnosti podiely in situ karcinómov prsníka vo vyspelých štátoch v súvisi s rozvojom plošných skriningov, výrazne narastajú a to u starších i mladších žien, pričom je snaha rozlišovať hlavné morfológické typy - DCIS a LCIS. DCIS sa zisťujú pomocou mammografie a pred-

stavujú v 25-50% prechodné štádium pri vzniku invazívneho karcinómu na identickom prsníku, kým LCIS sa pomocou mammografie nezistí, ale predstavuje väčšinou náhodný nález pri biopsii a považuje sa za indikátor vysokého rizika vzniku invazívneho karcinómu na oboch prsníkoch. Ide teda o samostatné klinické jednotky s rozdielnou prognózou a tým i terapiou (15, 24, 28).

Prvý údaj o trendoch karcinómov prsníka in situ vo veľkom súbore žien, ohraničený iba na výskyt DCIS vychádza z analýzy údajov zozbieraných v rámci programu SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) v USA v rokoch 1983-1989 (25). Hodnoty in situ karcinómov prsníka v priebehu siedmich rokov rýchlo narastali z 3,0 na 9,2 / 100.000, rýchlejšie u belošíek. Rovnaké hodnoty incidence karcinómov prsníka in situ boli zaznamenané aj žien čiernej rasy (26).

Dlhodobé sledovanie v rokoch 1973 - 1992 zamerané iba na dva hlavné morfológické typy DCIS a LCIS karcinómov prsníka u žien je dostupné iba v materiáloch regionálneho onkologického registra v Connecticut, USA. Celkove bolo zaznamenaných 3.217 prípadov z toho 70% DCIS, 24% LCIS a 4% s neurčeným morfológickým typom. Kým v prvom trojročnom období bolo zaznamenaných 181 v posledných dvoch rokoch už 706 prípadov (29). Detailnejšie porovnanie morfológických typov in situ karcinómov prsníka u žien nachádzame v ďalšej rozsiahlej štúdií z USA, vychádzajúcej taktiež z programu SEER za roky 1973-1987, v ktorej je analyzovaných až 10.550

in situ karcinómov prsníka u žien (2). Indikuje tak isto prevahu DCIS v 57 % a LCIS v 25,2 %. Dalšie morfológické typy boli zastúpené menším podielom – komedový karcinóm (4,6%), papilárny adenokarcinóm (6,4 %) teda hodnoty podobné údajom zo značne menšieho súboru zo Slovenska (2). Veľký súbor z USA dovolil aj sledovanie vekovo–špecifických hodnôt, pričom DCIS vrcholili vo vekových skupinách 60-75 ročných a LCIS u 40-54 ročných žien (2). Malé počty in situ karcinómov na Slovensku neumožnili zostaviť vekovo–špecifické hodnoty incidencie podľa morfológických typov.

Ako sme uviedli vyššie, nepokúsili sme sa o analýzu výskytu a vývoja karcinómov prsníka in situ u mužov vzhľadom na nízky výskyt samotných invazívnych karcinómov tejto lokalizácie u mužov vôbec a zanedbateľný aj na Slovensku. Bližšie poznatky o tejto problematike u mužov sme našli iba v dvoch prácach (2, 7).

Podakovanie: Autori práce sú vďační Lige proti rakovine SR za trvalú morálnu a materiálnu pomoc Národnému onkologickému registru SR a tým pri realizácii tohto príspevku.

Záver

Záverom možno konštatovať, že v porovnaní s vyspelými štátmi, najmä s USA predstavujú karcinómy prsníka u žien v štádiu in situ pomerne vzácny nález nielen na Slovensku, ale i v mnohých štátoch strednej, východnej ale i západnej Európy. Vyšší podiel karcinómov in situ možno očakávať v našich podmienkach iba vo vzdialenejšej budúcnosti, po zavedení plošného skríningu nádorov tejto lokalizácie, s vyšším využitím mammografie, lepšou interpretáciou mammografických nálezov a ich potvrdením ďalšími vyšetreniami, predovšetkým cielenou biopsiou. Treba však zdôrazniť, že zvyšujúci sa podiel nádorov prsníka zachytených v štádiu in situ, spolu s určením ich morfológie je jedným zo základných predpokladov uplatnenia adekvátnych metód pri ich liečení a tým i lepšieho prežívania pacientiek s karcinómami prsníka.

Literatúra

- Bella, V., Pleško, I., Vlasák, V., Obšitníková, A., Korienková, E.: Epidemiologické aspekty skríningu zhubných nádorov prsníka na Slovensku. *Klin. Onkol.*, 8, 1995, 172-176.
- Berg, J. W., Hutter, R. V. P.: Breast cancer. *Cancer* 75, 1995, 1 (suppl.) 257-269.
- Berrino, F., Capocaccia, R., Esteve, J., Gatta, G., Hakulinen, T., Micheli, A., Sant, M., Verdecchia, A. (eds.): Survival of cancer patients in Europe: the EURO-CARE-2 study. IARC Scientific Publications No. 151. Lyon, IARC, 1999, 571 s.
- Bhathal, P. S., Brown, R. W., Lesueur, G. C., Russel, I. S.: Frequency of benign and malignant breast lesions in 207 consecutive autopsies in Australian women. *Br. J. Cancer* 51, 1985, 271-278.
- Blodgood, J. C.: Comedo carcinoma (or comedoadenoma) of the female breast. *Am. J. Cancer* 22, 1934, 842-849.
- Boyle, P., Parkin, D. M.: Statistical methods for registries. In: Jensen, O. M., Parkin, D. M., MacLennan, R., Muir, C. S., Skeet, R. G. (eds.): Cancer registration: Principles and methods. IARC Scientific Publications No. 95, Lyon, IARC 1991, 126-158.
- Buemi, A., Halna, J. M., Grandadam, M.: Le Cancer dans le Haut Rhin 1994, 1995, 1996. Mulhouse, Régistre de Cancers du Haut-Rhin 2001, 150 s.
- Cutuli, B., Dilhuydy, J. M., De Lafontan, B., Berlie, J., Lacroze, M., Lesauvier, F., Graic, Z., Tortochaux, J., Resbeut, M., Lesimple, T., Gamelin, E., Campana, F., Reme-Saumont, M., Moncho-Bernier, V., Cuilliere, J. C., Marchal, C., De Gislain, G., N'Guyen, T. D., Teissier, E., Velten, M.: Ductal cancer in situ of male breast. Analysis of 31 cases. *Eur. J. Cancer* 33, 1997, 35-38.
- Didkowska, J., Wojciechowska, U., Tarkowski, W., Zatonski, W.: Cancer in Poland in 1999. Warszawa, Polish National Cancer Registry 2002, 129 s.
- Federico, M., Artioli, M. E., Rashid, I., Cirilli, C., Maiorana, A., De Girolamo, G. (eds.): I tumori in provincia di Modena nel 2000. Modena, Progress Mo, 2003, 86 s.
- Finnish Cancer Registry: Cancer Incidence in Finland 1998 and 1999. Helsinki, Cancer Society of Finland Publication No. 63, 2002, 76 s.
- Giles, G., Whitfield, K., Thursfield, V. (eds.): Cancer in Victoria, 1998. Carlton Victoria, Anti-Cancer Council of Victoria, 2000, 23 s.
- Juhász, L. (ed.): Cancer incidence in the county Szabolcs-Szatmár-Bereg, Hungary, 1953-1992. Nyiregyháza, Printing Office of Mohácsy Art, 1996, 96 s.
- Karnell, L. H., Kelley, S. L., Olson, D. B., McKeen, K. M., Platz, C. E., Lynch, C. F. (eds.): Cancer in Iowa: 1973-1992. Iowa City, The University of Iowa Press, 1995, 132 s.
- Molino, A., Bozzi, P., Cetto, G. L.: Epidemiology of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Med. Biol. Environm.*, 26, 1998, 3-7.
- Národný onkologický register ČR: Novotvary 1999 ČR. Praha, Ústav zdravotníckych informácií a štatistiky 2002, 278 s.
- Nielsen, M., Thomsen, J. L., Primdahl, S., Dyreborg, U., Andersen, J. A.: Breast cancer and atypia among young and middle-aged women. A study of 110 medicolegal autopsies. *Br. J. Cancer* 56, 1987, 814-819.
- Obrador, A., Garau, I. (eds.): El cancer a Mallorca 1993-1996 Incidencia i mortalitat. Palma, UIB. Edifici Sa Riera, 2002, 35 s.
- Obradovic, M., Fioretti, G., Droin, N., Raymond, L., Bouchardy, C. (eds.): Le cancer à Genève. Incidence, Mortalité, Survie, 1970-1994. Geneve, République et Canton de Geneve, 1999, 72 s.
- Page, D. L., Jensen, R. A.: Ductal carcinoma in situ of the breast. Understanding the misunderstood stepchild. *J. Amer. Med. Ass.*, 275, 1996, 948-949.
- Pompe-Kirn, V. (Ed. in chief): Cancer incidence in Slovenia 1999. Ljubljana, Institute of Oncology 2002, 75 s.
- Sakorafas, G. H., Krespiš, E., Pavlakakis, G.: Risk factors for breast cancer development: A clinical perspective. *Surg. Oncol.*, 10, 2002, 183-192.
- Silverstein, J. M.: Incidence and treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur. J. Cancer* 33, 1997, 10-11.
- Smith-Bindheim, R., Kerlikowske, K., Gebretsadik, T., Newman, J.: Is screening mammography effective in elderly women? *Amer. J. Med.*, 108, 2000, 112-119.
- Swanson, M. G., Ragheb, N. E., Lin, C. S., Hankey, B. F., Miller, B., Horn-Ross, P., White, E., Liff, J. M., Harlan, J. C., McWhorter, J. P., Mullan, P. B., Key, C. R.: Breast cancer among white and black women in the 1980s. Changing patterns in the United States by race, age and extent of disease. *Cancer* 72, 1993, 788-798.
- Szabo, E., Pacurar, V., Palcu, A., Lintu, O.: Breast cancer special registry of Bihor County 1980-2000. Yearly Journal University of Oradea, 1, 2000, 3/4, 283-291.
- Urbanowicz, Z., Witkowska, J., Krol, J.: Zwapnienia uwydocynione w badaniu mammograficznym jako problem diagnostyczny. *Gynek. Pol.*, 67, 1996, 366-369.
- Weiss, H. A., Brinton, L. A., Brogan, D., Coates, J. R., Gammon, M. D., Malone, K. E., Schoenberg, J. G., Swanson, C. A.: Epidemiology of in situ and invasive breast cancer ion women aged under 45. *Br. J. Cancer* 73, 1996, 1298-1305.
- Zheng, T., Holford, T. R., Chen, Y., Jones, B. A., Flannery, J., Boyle, P.: Time trend of female breast carcinoma in situ by race and histology in Connecticut, USA. *Eur. J. Cancer* 33, 1997, 96-100.