

10 Duktalt carcinoma *in situ* (DCIS) mammae

10.1 Indledning

Duktalt carcinoma *in situ* (DCIS) mammae (også kaldet intraduktalt karcinom) er karakteriseret ved forekomst af prolifererende, malignt strukturerede celler begrænset til brystkirtelgange uden lymfemikroskopiske tegn på invasion gennem basalmembranen til det omgivende stroma.

DCIS er en præmalign lidelse. Det skønnes, at uden sufficient kirurgisk behandling vil 30 - 50% af DCIS-patienterne udvikle invasive karcinomer - de fleste indenfor en 10-års periode (1). For små, screeningsdetekterede læsioner er spontanforløbet ukendt.

DCIS udgør omkring 5% af alle brystneoplasier i ikke-screenede populationer (1). Hos screenede varierer frekvensen i internationale opgørelser mellem 8% og 26% (2, 3) afhængig af populationens sammensætning og mammografisk teknik. I Fyns Amt og Københavns Kommune var frekvensen af *in situ* karcinomer henholdsvis 16% og 12% i første mammografiscreeningsrunde (4).

10.2 Prognose

Prognosen efter behandling for DCIS er *quo ad vitam* god. Mastektomi medfører tæt på 100% lokal sygdomskontrol og brystkræftrelateret overlevelse (1). Efter brystbevarende operation er den kumulerede risiko for død af brystkræft ca 3% efter 10 års observation (5).

Den kumulerede langtidsrisiko for lokalrecidiv efter brystbevarende operation varierer fra 10% til 63% (1). En dansk opgørelse viste 10-års recidivrater på 35% (6). Ca halvdelen af lokalrecidiverne er non-invasive og forekommer typisk tidligt (efter mediant 2 år), mens de invasive recidiver typisk forekommer sent (efter mediant 5 år). Invasive recidiver har en ligeså alvorlig prognose som brystkræft i almindelighed (7).

Den kumulerede incidens af kontralateral invasiv brystkræft hos DCIS-opererede er omkring 6,5%, dvs. sammenlignelig med incidensen hos brystkræftopererede (1).

10.3 Prognostiske faktorer

Inkomplet kirurgi er den primære risikofaktor for recidiv (8, 9). En retrospektiv opgørelse af 456 DCIS-patienter med 8 års follow-up viste således, at en fri resektionsrand på ≥ 10 mm medførte kun 5% risiko for lokalrecidiv uden adjuverende behandling, mens der var 19% recidivrisiko hos patienter med 1 - 9 mm fri margin og 64% recidivrisiko ved < 1 mm fri margin (10).

Store læsioner recidiverer hyppigere efter brystbevarende operation (1, 11). I en undersøgelse af 394 DCIS-patienter var 10-års recidivraterne ca 15% for læsioner med største udstrækning op til 15 mm i diameter, 30% for læsioner fra 15 - 40 mm og 70% for læsioner over 40 mm (12).

Histologisk klassifikation af DCIS på basis af vækstmåde har prognostisk relevans. DCIS af komedo type recidiverer typisk tidligere end non-komedo-DCIS (12), men også non-komedo-DCIS kan undertiden udvise svær cellulær atypi og central nekrotisering (8) medførende et klinisk mere aggressivt forløb (11). DCIS af den rent mikropapillære type er ofte meget ekstensivt udbredt i brystet (13).

Kerne-malignitetsgrad er i nogle analyser en væsentlig prognostisk parameter (14, 15). F.eks. viste en opgørelse af 133 DCIS-patienter behandlet med excision og adjuverende strålebehandling 8-års recidivrater på 0%, 10% og 34% for hhv. grad I, II og III læsioner (14).

10.4 Diagnose

I ikke-screenede populationer præsenterer DCIS sig hyppigst som en palpabel knude, ved papiludflåd eller som Paget's disease of the nipple (PDN) (1). Oftest er DCIS ikke-palpabel og påvises ved mammografi som områder med mikroforkalkninger med eller uden bløddelsabnormiteter (1).

Ved mammografisk eller klinisk mistænkt DCIS bør diagnosen stilles histologisk, enten ved grovnålsbiopsi eller åben biopsi. Cytologisk undersøgelse er uegnet til endelig diagnostik af DCIS, idet man ikke sikkert kan adskille non-invasive og invasive neoplasier, hvortil kommer en ret betydelig risiko for falsk negativt resultat (11). Væv bør ikke gå tabt til frysesnit, biokemiske receptoranalyser eller lignende.

10.5 Patologiprocedurer

Den patologiske undersøgelse af operationspræparatet (se afsnit 3.5 "DCIS") bør ideelt omfatte vurdering af afstand til nærmeste resektionsrand, læsionens største udstrækning, kerne-malignitetsgrad, tilstedeværelse eller fravær af nekrose, immunhistokemisk receptorstatus, histologisk subtype (mikropapillifer versus andre typer). Den histopatologiske gruppering følger Van Nuys klassifikation (16). Læsionens største udstrækning udmåles histologisk og om muligt også mammografisk, og det største af disse mål anvendes ved behandlingsstratifikation.

Histologisk kan differentialdiagnosen overfor benigne forandringer, herunder atypisk duktal hyperplasi, være vanskelig (17), og også små foci af invasion kan overses. DCIS med mikroinvasion bør klassificeres og behandles som invasiv cancer.

10.6 Kirurgisk behandling

Brystbevarende kirurgi udføres med tilstræbt radikalitet som en lumpektomi. Hele det mistænkte område bør fjernes *in toto* med tilstræbt 10 mm fri margin. Præparatet kan røntgenfotograferes for at sikre, at alle mammografisk suspekterte partier er medtaget. Der tilrådes postoperativ unilaterale mammografi, hvis der præoperativt er påvist mikroforkalkninger med henblik på vurdering af radikalitet og senere mammografisk follow-up. Postoperativ mammografi bør foregå inden strålebehandlingens start, men tidligst 4 uger efter operation (11).

Mastektomi foretages som en simpel mastektomi. Patienten bør tilbydes ledsagende eller efterfølgende rekonstruktivt indgreb (11). Subkutan mastektomi bør ikke anvendes ved DCIS, da der efterlades betydelige mængder brystkirtelvæv.

Medmindre læsionens udstrækning er meget stor (> 50 mm) og mikroinvasion dermed svær at udelukke, er et aksilindgreb normalt ikke indiceret (11), og lymfeknudemetastaser er sjældne (1).

Traditionelt betragtes DCIS som en unilaterale lidelse (11) og kontralateral mastektomi er derfor ikke normalt indiceret.

10.7 Postoperativ strålebehandling

En amerikansk, randomiseret undersøgelse omfattende 818 kvinder har vist, at strålebehandling efter brystbevarende operation for DCIS næsten halverer risikoen for lokalt recidiv (18). En tilsvarende undersøgelse i EORTC-regi med randomisering af 1.010 kvinder bekræfter de amerikanske fund med påvisning af 38% reduktion af lokalrecidivrisiko med strålebehandling efter lidt over 4 års follow-up (19). Endelig er der i en undersøgelse fra Storbritannien, Australien og New Zealand med en godt fireårig observationsperiode fundet reduktion i invasiv og *in situ* recidiv på henholdsvis 55 og 64% (20).

Postoperativ strålebehandling må herefter betragtes som værende standard efter lumpektomi for DCIS. Strålebehandling er derimod ikke indiceret efter mastektomi pga. meget lille recidivrisiko.

Der er ikke holdepunkter for, at DCIS bør strålebehandles anderledes end invasiv cancer. Bestrålingen planlægges og doseres derfor i henhold til DBCG type F med tillæg af boost hos kvinder < 50 år (se afsnit 5.2.11 "Type F. Behandling af residuele mamma").

10.8 Postoperativ medicinsk behandling

I et amerikansk, randomiseret og placebokontrolleret studium inkluderende 1.804 kvinder resulterede adjuverende antiøstrogen (tbl. tamoxifen 20 mg dagl. i 5 år) - som supplement til excision og strålebehandling - i en næsten halvering af kumulativ 5-årsrisiko for *in situ* karcinom eller invasiv brystkræft (21).

Resultater af en tilsvarende undersøgelse fra Storbritannien, Australien og New Zealand har imidlertid ikke kunnet bekræfte de amerikanske resultater (20), hvorfor DBCG på nuværende tidspunkt ikke anbefaler adjuverende medicinsk behandling ved DCIS.

10.9 Behandlingsstratifikation

Adjuverende strålebehandling er standard efter brystbevarende operation for DCIS. De ovenfor omtalte kliniske studier medtager imidlertid patienter med DCIS til eller nær resektionsranden og giver derfor ikke svar på, om adjuverende behandling er nødvendig hos optimalt kirurgisk behandlede. Retrospektive studier indikerer, at en fri margin på > 10 mm medfører meget lav recidivrisiko - især ved samtidig lille læsionsudstrækning og favorabel histologi (22). Denne gruppe patienter har meget lille chance for gavn af adjuverende behandling i form af absolut risikoreduktion. Da bestråling ikke er uden ulemper og risici, er det DBCG's holdning, at strålebehandling efter lumpektomi kan undlades hos denne "lavrisiko-gruppe" - en gruppe, som forventes at udgøre en betragtelig del af screeningsdetekterede DCIS-tilfælde.

Ved DCIS anbefaler DBCG følgende behandlinger:

10.9.1 Lumpektomi

Anvendes ved patientønske om brystbevarelse, såfremt flg. præoperative krav alle er opfyldt:

- Ikke multifokal DCIS.
- Forventet kosmetisk tilfredsstillende resultat.
- Patientaccept af efterkontrol og evt. strålebehandling.
- Patientaccept af øget recidivrisiko i forhold til mastektomi.

Lumpektomi efterfølges som standard af strålebehandling i henhold til DBCG type F (se afsnit 5.2.11 "Type F. Behandling af residuale mamma").

Postoperativt krav:

- Opnået ≥ 5 mm fri margin.
Note: Reekscision eller mastektomi anbefales ved opnået < 5 mm fri margin. I udvalgte tilfælde, hvor øvrige postoperative krav er opfyldt, kan reekscision føre til, at patienten kan undgå adjuverende behandling.

Lumpektomi uden adjuverende behandling tilbydes patienter med lav risiko for recidiv. Postoperative krav (alle skal være opfyldt):

- Største udstrækning af læsionen < 20 mm (målt mammografisk og/eller histologisk).
- Ingen nekrose.
- Kerne-malignitetsgrad I eller II. } Van Nuys gruppe I
- Opnået ≥ 10 mm fri margin.
- Patientaccept af manglende adjuverende behandling.

10.9.1.1 Simpel mastektomi +/- rekonstruktion

Anvendes primært ved:

- Store, diffuse og/eller multifokale DCIS-læsioner.
- Manglende mulighed for kosmetisk tilfredsstillende resultat ved lumpektomi.
- Manglende accept af efterkontrol og evt. strålebehandling.
- Manglende accept af øget recidivrisiko forbundet med lumpektomi.
- Ung alder kan tale imod lumpektomi (pga. lang restlevetid).
- Kendt risikogivende BRCA1- eller BRCA2-mutation taler imod lumpektomi.

Efter mastektomi er der ikke indikation for adjuverende strålebehandling.

10.10 Opfølgning

Patienter behandlede for DCIS bør følges i 10 år med henblik på tidlig påvisning af lokalrecidiv eller kontralateral neoplasie.

- Patienter ≤ 50 år: Tilbydes årlig klinisk undersøgelse og mammografi.
- Patienter > 50 år: Tilbydes årlig klinisk undersøgelse samt mammografi hvert 2. år, første gang efter 1 år.

Følgende forhold medfører, at patienter med DCIS ikke indgår i DBCG's in situ follow-up protokol:

- Samtidig invasiv brystcancer.
- Tidligere malign sygdom inkl. cancer mammae (undtaget c. cutis og c. colli uteri in situ).
- Sarkom/phylloides
- Ikke behandlet jf. DBCG's anbefalinger.

Referencer:

1. Sharma S, Hill ADK, McDermott EW, O'Higgins NJ. Ductal carcinoma in situ of the breast - current management. Eur J Surg Oncol 1997; 23: 191-7.
2. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. Cancer 1989; 63: 618-624.
3. Blichert-Toft M, Andersen J, Dyreborg U. Carcinoma in situ mammae. Ugeskr Læg 1990; 152: 1803-6.

4. Mammography Screening Evaluation Group, H S Copenhagen Hospital Corporation. Mammography screening for breast cancer in Copenhagen April 1991 - March 1997. *APMIS* 1998; S83: 1-44.
5. Solin LJ, Recht A, Fourquet A, Kurtz J, Kuske R, McNeese M et al. Ten-year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1991; 68: 2337-44.
6. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Christensen IJ, Andersen JA. Carcinoma *in situ* of the female breast. 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 197-210.
7. Silverstein MJ, Lagios MD, Martino S, Lewinsky BS, Craig PH, Beron PJ, Gamagami P, Waisman JR. Outcome after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1367-73.
8. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). *Cancer* 1995; 75: 1310-9.
9. Page DL, Simpson JF. Ductal carcinoma in situ - the focus for prevention, screening, and breast conservation in breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1499-1500.
10. Silverstein MJ, Lagios MD, Waisman JR, Martino S, Baron P, Lewinsky BS, Colburn WJ, Gamgami P. Margin width: a critical determinant of local control in patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *ASCO* 1998; Abstract.
11. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. The management of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Can Med Assoc J* 1998; 158: S27-34.
12. Silverstein MJ, Lagios MD. Use of predictors of recurrence to plan therapy for DCIS of the breast. *Oncology* 1997; 11: 393-410.
13. The Consensus Conference Committee. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997; 80: 1798-1802.
14. Silverstein MJ, Barth A, Poller DN, Gierson ED, Colburn WJ, Waisman JR, Gamagami P. Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1425-7.
15. Solin LJ, Yeh I-T, Kurtz J, Fourquet A, Rect A, Kuske R, McCormick B, Cross MA, Schultz DJ, Amalric R, LiVolsi VA, Kowalyshyn MJ, Torhorst J, Jacquemier J, Westermann CD, Mazoujian G, Zafrani B, Rosen PP, Goodman RL, Fowble BL. Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. Correlation of pathologic parameters with outcome of treatment. *Cancer* 1993; 71: 2532-42.
16. Silverstein, M. J., Poller, D. N., Waisman, J. R., Colburn, W. J., Barth, A., Gierson, E. D., Lewinsky, B., Gamagami, P., and Slamon, D. J. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345, 1154-1157. 1995.
17. Recht A, van Dongen JA, Fentiman IS, Holland R, Peterse JL. Third meeting of the DCIS working party of the EORTC (Fondazione Cini, Isola S. Giorgio, Venezia, 28 February 1994) - conference report. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1895-1901.
18. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, Fisher ER, Wickerham DL, Deutsch M, Margolese R, Dimitrov N, Kavanah M. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
19. Julien J-P, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, Avril A, Sylvester R, Mignolet F, Bartelink H, van Dongen JA on behalf of the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet* 2000; 355: 528-33.
20. Houghton, J., George, W. D., Cuzick, J., Duggan, C., Fentiman, I. S., Spittle, M.; UK Coordinating Committee on Cancer Research; Ductal Carcinoma in situ Working Party; DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised duct carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand. *Lancet* 362, 95-102. 2003.
21. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, Smith R, Begovic M, Dimitrov NV, Margolese RG, Kardinal CG, Kavanah MT, Fehrenbacher L, Oishi RH. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.
22. Ladekarl M, Grau C, Andersen J. Nye behandlingsperspektiver ved duktalt carcinoma in situ mammae. *Ugeskr Læg* 2001; 163: 5014-7.