

## Duktales Carcinoma in situ: Was wissen wir 2017?

**Seit der Einführung des Mammographie-Screenings ist das DCIS weltweit auf dem Vormarsch.**

**Während vor der Einführung von Screeningprogrammen nur 3 % aller Neoplasien einem DCIS entsprachen, ist heutzutage der Anteil auf 20–25 % angestiegen.**

**Beim DCIS handelt es sich um ein Spektrum von Erkrankungen, das von kleinen low-grade Läsionen bis hin zu ausgedehnten high-grade Läsionen reicht. Die vorhandenen Publikationen zum natürlichen Verlauf des DCIS zeigen, dass im Falle eines high-grade DCIS in mehr als 50 % der Fälle innerhalb von 5 Jahren mit einer Progression zum invasiven Karzinom gerechnet werden muss.**

Demgegenüber zeigen die low-grade DCIS einen deutlich weniger aggressiven Spontanverlauf: Bei 35–40 % dieser DCIS-Fälle kommt es innerhalb von 40 Jahren zur Entwicklung in ein invasives Mammakarzinom [1]. Damit ist das DCIS für die ipsilaterale Brust sicher ein obligater Risikofaktor, weniger eine obligate Präkanzerose. Prädiktoren, die das Progressionsrisiko voraussagen könnten, existieren derzeit nicht.

Trotz der unterschiedlichen Biologie sowie der distinkten klinischen Verläufe werden aktuell alle DCIS gleich aggressiv behandelt. Die Therapie besteht in der Regel aus der operativen Entfernung und der anschliessenden Radiotherapie.

### Schnitttränder beim DCIS

Der Konsensus der SSO-ASTRO-ASCO zur Resektatrandthematik bei DCIS basiert auf einer Metaanalyse aus 20 Studien mit insgesamt 8651 Patientinnen. Gemäss dieser Metaanalyse ist ein Resektatrand von 2 mm beim

DCIS ausreichend [2]. Grössere Ränder führen zu keiner Verbesserung des Outcomes. Seit der Veröffentlichung dieser Guidelines vor knapp zwei Jahren kam es in den USA zu einer 16%igen Reduktion von Zweitoperationen (Mastektomie und Re-Exzisionen) (M. Morrow, JAMA Oncol, in press).

Der Empfehlung zu einem Resektatrand von 2 mm beim reinen DCIS schliesst sich auch die Organkommission Mamma der AGO an (Guidelines Breast Version 2017.1D).

### Rezidivrisiko nach DCIS

DCIS-Rezidive kommen zu ca. 15 % nach alleiniger Brusterhaltender Operation (BET) vor und sind dann zur Hälfte invasive Karzinome. Es besteht daher die Empfehlung zur Radiotherapie nach BET, da diese die Rezidivrate auf 7.5 % senkt. Trotz dieser signifikanten Senkung des Lokalrezidivrisikos wurde bisher durch die Bestrahlung keine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt.

### Rezidivrisiko und Radiotherapie

Zwei grosse Studien haben sich mit der Frage Radiotherapie (RT) nach DCIS und Rezidivrisiko befasst: die NSABP-B17 und der EORTC 10853-Trial [3, 4]. Die meisten Lokalrezidive traten auf bei high-grade DCIS mit positiven oder unbekanntem Resektatrandern. Die Radiotherapie führte zur Reduktion, aber nicht zur Eliminierung der Lokalrezidive. Auch im long-term Follow-Up zeigte sich nach Radiotherapie keine Verbesserung des Gesamtüberlebens. In der NSABP-B17 war die kumulative Inzidenz von Todesfällen in der Gruppe der Patientinnen mit BET bei 3.1 % und in der Gruppe mit BET und RT bei 4.7 % (HR = 1.44, 95 % CI = 0.71–2.92) [5].

Abb. 1a. DCIS ipsilateral

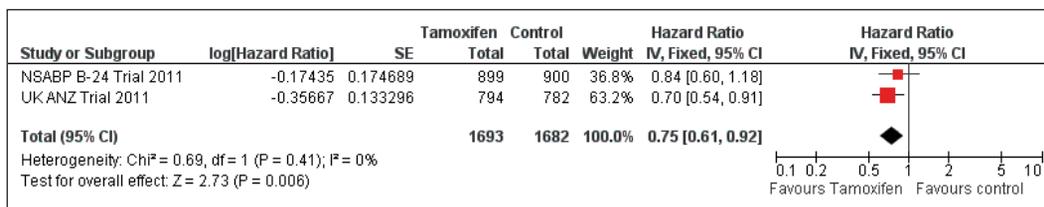


Abb. 1b. DCIS kontralateral

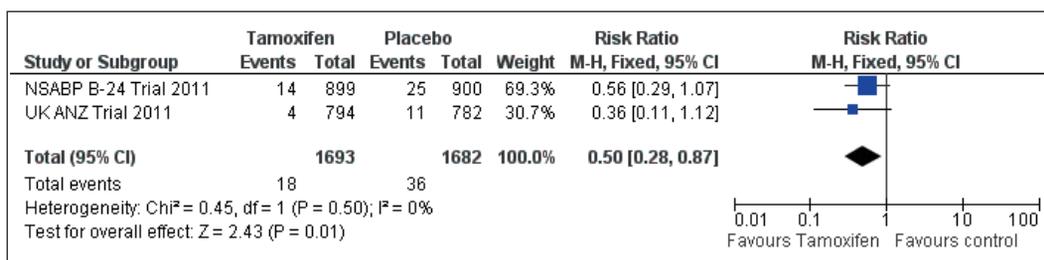


Abb. 1c. Invasives Karzinom ipsilateral

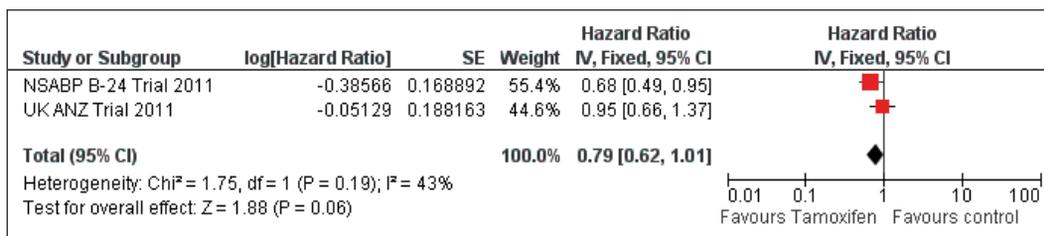
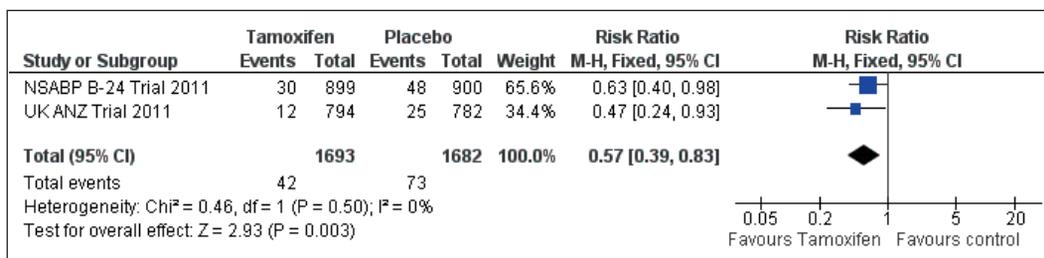


Abb. 1d. Invasives Karzinom kontralateral



(Quelle: Cochrane Database of Systematic Reviews)

### Rezidivrisiko und endokrine Therapie

Es gibt zwei grosse Studien, die den Einsatz von endokriner Therapie beim DCIS untersucht haben. Beide Studien (NSABP-B24 und UK ANZ Trial) wurden in einer Cochrane-Analyse gemeinsam betrachtet [6]. Insgesamt zeigt sich ein geringer Benefit für die Reduktion lokaler Events (ipsilateral und kontralateral, (Abb. 1a–d). Jedoch

konnte auch durch die Zugabe von Tamoxifen kein Benefit für das Gesamtüberleben demonstriert werden. Insgesamt darf beim Einsatz der endokrinen Therapie das Nebenwirkungsprofil nicht vernachlässigt werden: Lebensqualitätseinschränkungen, erhöhtes Thrombose- und Embolierisiko sowie die erhöhte Inzidenz von Endometriumkarzinomen müssen gegenüber dem geringen Benefit abgewogen werden.

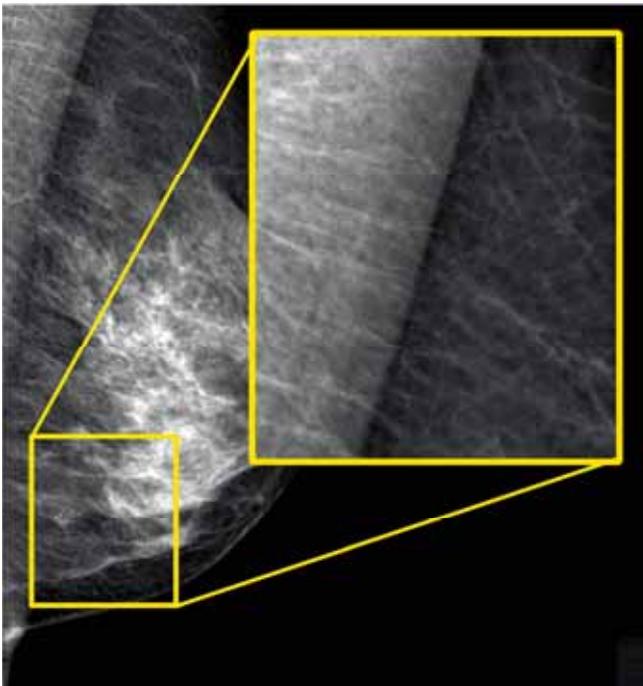


Abb. 2. Gruppierte Mikrokalzifikationen in der Mammographie. In der histologischen Sicherung mittels stereotaktischer Vakuumbiopsie lag ein high-grade DCIS vor.

### Problematik des DCIS

Das lange Follow-Up verschiedener Screeningprogramme zeigt, dass der starke Anstieg an DCIS-Diagnosen nicht einhergeht mit einer gleichzeitigen Senkung der Brustkrebsinzidenz. Der Grad an Überdiagnosen von DCIS wird mit zunehmenden Bedenken beobachtet, kann jedoch nicht genau abgeschätzt werden.

Auf der anderen Seite gibt es DCIS-Fälle, die trotz aggressiver Therapie mit einem invasiven Karzinom rezidivieren und dann potentiell lebensbedrohlich sind.

In einer retrospektiven Observationsstudie von Narod et al. [7] wurden 108 196 Patientinnen mit DCIS und

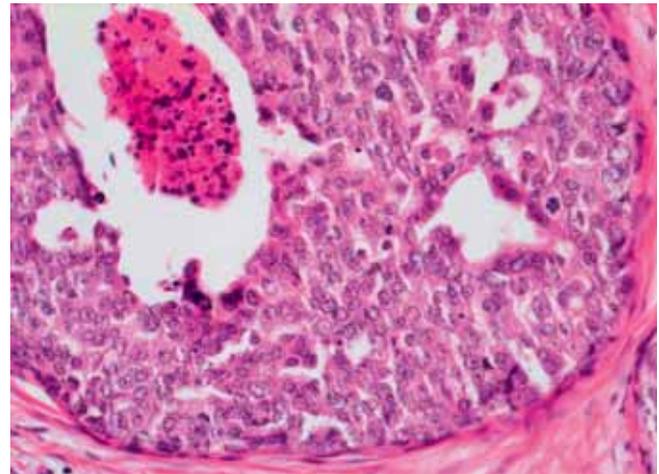


Abb. 3. DCIS, high-grade

einem Follow-Up von 20 Jahren analysiert. Weniger als 1% verstarben an Brustkrebs im Vergleich mit 5%, die an anderen Ursachen verstarben. Die Brustkrebs-spezifische Mortalität lag nach 20 Jahren bei 3.3% (das Lebenszeitrisko jeder Frau für das Versterben an Brustkrebs wird von der American Cancer Society mit 2.69% angegeben). Patientinnen mit invasiven Rezidiven hatten eine ungünstigere Prognose quoad vitam (HR 18, 95%CI, 14.0-23.6), währenddessen ein unilaterales oder kontralaterales DCIS-Rezidiv keinen Einfluss auf die Mortalität hatte. Damit ist das Sterberisiko davon abhängig, ob das Rezidiv invasiv ist oder nicht. Auch in der Studie von Narod et al. zeigte sich eine Reduktion von Lokalrezidiven nach Bestrahlung. Jedoch verbesserte die Reduktion von invasiven Rezidiven durch die Radiotherapie das Überleben nach 10 Jahren nicht. Auch die Art der Operation (Mastektomie versus BET) verbesserte nicht das Gesamtüberleben. Eine weitere Beobachtung zeigte, dass Frauen unter 35 Jahren und Afroamerikanerinnen eine höhere Mortalität hatten.

Aus der vorliegenden Evidenz ergeben sich einige Fragen. So muss überlegt werden, ob die Radiotherapie routine-

mässig für non high-grade DCIS eingesetzt werden soll, obwohl kein Effekt auf das Gesamtüberleben gezeigt werden konnte und die meisten DCIS nicht rezidivieren.

Auf der anderen Seite fehlen effektive Therapieansätze für die Entität der „highest risk“ DCIS-Fälle, die trotz Anwendung aller Optionen (Operation, Radiotherapie und endokrine Therapie) potentiell lebensbedrohlich sind. Zu diesen gehören ausgedehnte, high grade, HR-negative, HER2-positive DCIS und die DCIS bei jungen Frauen <35 Jahren sowie bei Afroamerikanerinnen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die biologischen Charakteristika der „highest-risk“ DCIS besser zu verstehen und daraus zielgerichtete Therapieansätze abzuleiten [8].

### Fazit

Die Inzidenz des DCIS ist seit Einführung des Mammographiescreenings stark angestiegen. Damit ist eine Überdiagnose mit Übertherapie wahrscheinlich. Da aber bisher keine Marker existieren, die eine Differenzierung zulassen, wann eine aggressivere Therapie nötig ist und wann nicht und das DCIS im Falle einer Progression zum invasiven Brustkrebs potentiell lebensbedrohlich ist, besteht der aktuelle „Standard of Care“ aus Operation und Radiotherapie für jede Frau mit DCIS. Es ist jedoch zu fordern, dass die Patientinnen in den Entscheidungsprozess bezüglich einer Radiotherapie und einer allfälligen endokrinen Therapie einbezogen werden müssen. Aktuelle Studien, wie der LORIS Trial (Low Risk DCIS Trial) aus England oder die LORD (Low Risk DCIS) study der EORTC sollen die Frage klären, bei welchen Frauen ein aktives Monitoring ausreichend ist.

Auf der anderen Seite wird auch ein besseres molekularpathologisches Verständnis des DCIS als Grundlage benötigt, die verschiedenen DCIS-Entitäten besser zu charakterisieren und dementsprechend aggressivere Erkrankungen zielgerichtet behandeln zu können.

### Literatur

1. Sanders M.E., Schuyler P.A., Simpson J.F., Page D.L., Dupont W.D. Continued observation of the natural history of low-grade ductal carcinoma in situ reaffirms proclivity for local recurrence even after more than 30 years of follow-up. *Mod Pathol.* 2015 May 28;662–9. doi: 10.1038/modpathol.2014.141.
2. Morrow M., Van Zee K.J., Solin L.J., Houssami N., Chavez-MacGregor M., Harris J.R., Horton J., Hwang S., Johnson P.L., Marinovich M.L., Schnitt S.J., Wapnir I., Moran M.S. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol.* 2016 Nov 20; 34:4040–46. doi: 10.1200/JCO.2016.68.3573.
3. Julien J.P., Bijker N., Fentiman I.S., Peterse J.L., Delledonne V., Rouanet P., Avril A., Sylvester R., Mignolet F., Bartelink H., Van Dongen J.A. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet.* 2000 Feb 12; 355:528–33.
4. Fisher B., Dignam J., Wolmark N., Mamounas E., Costantino J., Poller W., Fisher E.R., Wickerham D.L., Deutsch M., Margolese R., Dimitrov N., Kavanah M. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J. Clin. Oncol.* 1998 Feb; 16:441–52.
5. Wapnir I.L., Dignam J.J., Fisher B., Mamounas E.P., Anderson S.J., Julian T.B., Land S.R., Margolese R.G., Swain S.M., Costantino J.P., Wolmark N. 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.* 2011 Mar 16; 103:478–88. doi: 10.1093/jnci/djr027.
6. Cochrane Database of Systematic Reviews. 17 OCT 2012 DOI: 10.1002/14651858.CD007847.pub2. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007847.pub2/full#CD007847-fig-0003>
7. Narod S.A., Iqbal J., Giannakeas V., Sopik V., Sun P. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol.* 2015 Oct; 1:888–96. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2510.
8. Esserman L., Yau C. Rethinking the Standard for Ductal Carcinoma In Situ Treatment. *JAMA Oncol.* 2015 Oct; 1:881–3. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2607.