

In-situ-Karzinome

V. v. Bodungen, A. Andrulat, S. Anthuber, C. Becker, C. Bülow, I. Hims, M. Kolben, P. Schaffer

Das duktales Carcinoma in situ (DCIS) macht im Einzugsgebiet des Tumorzentrums München 11 % aller neu diagnostizierten Mammakarzinome aus (Daten des Tumorzentrums München 2014).

In Ländern mit Mammografie-Screening-Programmen liegt die Inzidenz bei 15–20 % aller im Rahmen dieser Programme erfassten Läsionen (Ernster et al. 2002). Nach Angabe des deutschen Mammografie-Screening-Programms wurde in Bayern in den Jahren 2012 bis 2013 ein Anteil von ca. 20 % bei den DCIS erreicht. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter und hat ihren Höhepunkt bei 65–69 Jahren. Bei Frauen unter 35 Jahren ist die Diagnose eines DCIS sehr selten (Tumorregister München).

Das gemeinsame histopathologische Merkmal der In-situ-Karzinome ist der fehlende Nachweis der Stromainvasion (intakte Basalmembran).

Die In-situ-Karzinome lassen sich in zwei Subgruppen einteilen: das duktales Carcinoma in situ (DCIS, 90–95 % aller In-situ-Karzinome) und das lobuläre Carcinoma in situ oder LCIS (früher als „lobuläre intraepitheliale Neoplasie“ (LIN) bezeichnet). Diese beiden Untergruppen stellen sowohl morphologisch als auch im Hinblick auf Diagnostik, biologisches Verhalten und therapeutische Konsequenzen zwei völlig unterschiedliche Entitäten dar.

Histologische Merkmale eines duktales Carcinoma in situ sind eine erhöhte epitheliale Proliferation, eine geringe bis hochgradige zelluläre Atypie und eine regelmäßig vorhandene, aber nicht obligate Tendenz der Progression zu einem invasiven Karzinom. Die Progressionsrate zum invasiven Karzinom wird in der Literatur mit 28–50 % angegeben (Collins et al. 2005, Cowell et al. 2013).

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Die Risikofaktoren für die Entstehung eines DCIS entsprechen denen des invasiven Mammakarzinoms (siehe Kapitel *Prävention* sowie *Prädiktive und prognostische Faktoren*). Bei BRCA-Mutationsträgerinnen tritt ein DCIS oft früher auf als bei sporadisch Erkrankten.

Histopathologie

Das DCIS ist eine heterogene Erkrankung, die durch die WHO-Klassifikation von 2003 nach praktischen histopathologischen Kriterien einer einheitlichen Einteilung und einem standardisierten Grading zugeführt wurde. Das Grading stützt sich primär auf zytologische bzw. Zellkernveränderungen (Kern-Grading); zusätzlich stellen intraluminale Komedonekrosen ein wichtiges Kriterium dar. Von wesentlicher Bedeutung und essenziell für den histologischen Befundbericht sind exakte Angaben über den Abstand der Läsion zu den Rändern.

Eine ausführliche Darstellung dazu s. Kapitel *Pathologie der Mammakarzinome*.

Ausbreitungsmuster

Das DCIS tritt überwiegend segmental und nicht multizentrisch auf, zeigt aber häufig ein multifokales bzw. diskontinuierliches Ausbreitungsmuster (was durch die zweidimensionale histologische Aufarbeitungstechnik oft auch nur vorgetäuscht wird). Der Abstand zwischen den Herden übersteigt jedoch selten 1 cm.

Die unterschiedlichen Angaben hinsichtlich Häufigkeit und Bedeutung der Multifokalität und Multi-

zentrität dürften in erster Linie mit Unterschieden in der Begriffsdefinition (wir definieren Multizentrität als das Auftreten mehrerer Herde in verschiedenen Quadranten und Multifokalität als das Auftreten mehrerer Herde in einem Quadranten) und Gewebeaufarbeitung zusammenhängen. Histopathologisch findet sich in bis zu 30 % der Mastektomie-Präparate ein multizentrisches Ausbreitungsmuster (Alvarado et al. 2012). Dennoch treten 96 % der Lokalrezidive nach brusterhaltender Therapie im selben Quadranten auf.

Okkulte Invasion

Die Gefahr einer okkulten Invasion ist v. a. abhängig von der Größe der Läsion. Die Wahrscheinlichkeit eines invasiven Wachstums nimmt mit der Größe der Läsion zu.

Bei einer Größe $< 2,5$ cm lässt sich nur in seltenen Fällen eine Invasion nachweisen (retrospektive Daten). Bei Läsionen von 5–7 cm Größe lässt sich in bis zu 44–75 % der Fälle eine Mikroinvasion nachweisen (Lagios et al. 1982).

Zur Frage der Aufarbeitung der Präparate siehe Kapitel *Pathologie der Mammarkarzinome*.

Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose „DCIS“ wird in über 90 % der Fälle anhand von Auffälligkeiten (Mikrokalzifikationen) in der Mammografie gestellt. Bei jeder Patientin mit Verdacht auf DCIS soll neben der klinischen Untersuchung eine bilaterale diagnostische Mammografie in 2 Ebenen mit Vergrößerungsaufnahmen der Mikrokalk-Areale und eine Sonografie der Brust und Lymphabflusswege erfolgen.

Wichtig ist, dass die Ausdehnung des DCIS häufig über die Verkalkungen hinausgeht. Eine Magnetresonanztomografie (MRT) kann im Einzelfall (z. B. High-Grade-Läsionen) Zusatzinformationen geben und ist nicht zur Detektion eines DCIS geeignet. Eine Meta-Analyse mit 9 Studien zum Effekt des präoperativen MRT auf das operative Management des DCIS hat gezeigt, dass die MRT nicht zu einer Erhöhung der R0-Resektionsrate beiträgt, sondern zu einer Erhöhung der Rate an Mastektomien (Fancellu et al. 2015).

Eine mammografische Verdachtsdiagnose sollte primär durch minimalinvasive Techniken (z. B. stereotaktische Vakuumbiopsie) gesichert werden. Bei vollständiger Entfernung der Läsion in der post-interventionell anzufertigenden Kontrollmammografie soll ein Markierungsclip zur späteren Lokalisation gelegt werden (AGO 2017). Bei stanzbiopsisch gesichertem DCIS muss zwingend eine offene Operation folgen.

Therapie

Die Standardbehandlung des histologisch gesicherten DCIS ist die vollständige Exzision bei brusterhaltender Operation. Bei ausgedehnten Befunden, Multizentrität oder zu knappen Resektionsrändern kann auch eine Mastektomie indiziert sein. Der Sicherheitsabstand sollte ≥ 2 mm (Therapieleitlinie der DKG¹ und AGO²) am Paraffinschnitt betragen.

Wichtigster Prognosefaktor für das Lokalrezidivrisiko ist die Exzision im Gesunden mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 2 mm. Ein größerer Sicherheitsabstand führt nicht zu einer weiteren signifikanten Senkung der Lokalrezidivrate. Voraussetzung für diese Angaben ist eine adjuvante Bestrahlung der betroffenen Brust (Morrow et al. 2016)

Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Abstand zur Haut und zur Faszie auch geringer sein darf, da es sich hier um anatomische Begrenzungen handelt.

Bei ausreichend weit in sano erfolgter Resektion und günstiger Relation zwischen Tumorausdehnung und Brustgröße kann auch bei Multizentrität die brusterhaltende Therapie erwogen werden.

Die Lokalisation des betroffenen Gebietes erfolgt bei nicht eindeutig palpablen Befunden mittels präoperativer Markierung. Bei ausgedehntem Befund scheint eine Mehrfachmarkierung an den Grenzen der Läsion von Vorteil zu sein. Für eine topografische Zuordnung durch den Pathologen sollte das Exzidat eindeutig markiert werden.

1 siehe www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/leitlinien.html

2 siehe [www.ago-online.de/fileadmin\(downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin(downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf)

Intraoperativ sollte bei Mikroverkalkungen eine Präparatradiografie durchgeführt und mit der Mammografie verglichen werden, um die vollständige Entfernung des verdächtigen Areals, insbesondere allen Mikrokalks zu dokumentieren. Hierbei kann die Verwendung einer röntgendurchlässigen Trägerplatte mit Nadelfixierung von Vorteil sein.

Eine sofortige Nachresektion sollte durchgeführt werden, wenn der Kalk unvollständig erfasst ist. Die Präparatradiografien sollten dem Pathologen für die Aufarbeitung des Gewebes zur Verfügung gestellt werden.

Entsprechend den aktuellen Leitlinien ist eine Schnellschnittuntersuchung nicht palpabler Läsionen grundsätzlich abzulehnen. In seltenen Fällen kann sie zur Sicherung eines invasiven Karzinoms gerechtfertigt sein.

Axilläre Lymphonodektomie und Sentinel-Lymphonodektomie beim DCIS

Bei histologisch gesichertem DCIS ist eine Lymphknotenoperation nicht indiziert. In der Literatur werden beim DCIS in 0–2 % befallene Lymphknoten angegeben, hier ist von einer übersehenen, sog. okkulten Invasion auszugehen. Diese Tatsache unterstreicht die Bedeutung einer sorgfältigen histopathologischen Aufarbeitung des Präparates (Kelly et al. 2003).

Die Rolle der Sentinel-Lymphonodektomie bei großem DCIS, DCIS mit Mikroinvasion oder bei geplanter Mastektomie wurde bisher in Studien nur unzureichend geklärt. In der AGO-Leitlinie 2017 werden folgende Indikationen beschrieben:

- Bei Indikation zur Mastektomie aufgrund der Ausdehnung des DCIS wird zur Vermeidung einer sekundären, dann notwendigerweise klassischen Axilladissektion primär eine Sentinel-Operation empfohlen.
Da jedoch in diesen Fällen in nur 4,2 % befallene Sentinel-Lymphknoten gefunden werden, kann ggf. auch auf die SLNE verzichtet werden (Bonev et al. 2016).
- DCIS des Mannes

Strahlentherapie des DCIS

Die adjuvante Strahlentherapie reduziert signifikant das Lokalrezidivrisiko, ohne Einfluss auf das

Gesamtüberleben zu haben (S3-Leitlinie der AMWF, AGO-Leitlinie 2017.vs1)

Insgesamt liegt die 20-Jahres-Brustkrebsmortalität nach einer SEER-Datenanalyse von *Narod* et al. aus dem Jahr 2015 für Patientinnen mit DCIS bei 3,3 %. Die Brustkrebsmortalität steigt zwar insgesamt bei Auftreten von invasiven Rezidiven, die 10 Jahres Brustkrebsmortalität kann durch Senkung dieser Rezidivrate mit Strahlentherapie jedoch nicht verringert werden. Sowohl die NSABP-B-17-Studie von 2011 (Wapnir et al. 2011) als auch die zuletzt publizierte 15-Jahres-Aktualisierung der randomisierten EORTC-Studie 10853 von 2013 an über 1000 randomisierten Patientinnen (Donker et al. 2013) zeigen eine ca. 50%ige Risikoreduktion für invasive und nichtinvasive Rezidive. Subgruppen, die nicht von der Strahlentherapie profitiert hatten, konnten nicht identifiziert werden. Selbst in der Niedrigrisikogruppe (definiert mit low- bis intermediate-risk DCIS $\leq 2,5$ cm und freien Resektionsrändern ≥ 3 mm) konnte nach 7 Jahren Nachbeobachtungszeit durch die Bestrahlung eine signifikante Reduktion des lokalen Rückfallrisikos von ca. 7 % auf < 1 % erreicht werden (McCormick et al. 2015). Wie auch schon von *Hughes* et al. (2009) beschrieben, ist anzunehmen, dass dieser Effekt mit den Jahren der Nachbeobachtungszeit zunimmt. Deswegen muss für eine Aussage über die lokale Kontrolle eine entsprechend lange Nachbeobachtungszeit gefordert werden (Solin 2010). Gegen die verbesserte lokale Kontrolle und Rezidivreduktion müssen die Nebenwirkungen und die Nachteile der Strahlentherapie individuell abgewogen werden.

Einen guten Überblick über die randomisierten Studien geben die Publikation der EBCTCG von 2010 mit über 3700 Patientinnen (EBCTCG, Correa et al. 2010) sowie die Arbeit von *Cutuli* et al. aus dem Jahr 2014.

Der Biologie und weiteren Faktoren (wie z. B. dem Alter) geschuldet, bestehen bei dieser heterogenen Erkrankung im Einzelfall dennoch Unterschiede bezüglich der tatsächlichen Risikoreduktion durch die Bestrahlung, zu deren Abschätzung verschiedene Nomogramme entwickelt wurden (u. a. Rudloff et al. 2010, Solin et al. 2013). Diese Nomogramme können zwar den weiteren Verlauf der Erkrankung nicht zu 100 % vorhersagen, sind aber potenziell hilfreich bei der Beratung und Aufklärung der Patientin bezüglich verschiedener Thera-

pieoptionen. Im Endeffekt bleiben sie aktuell jedoch lediglich Prädiktionsmodelle.

Zusammenfassend kann man für die Gruppe der DCIS-Patientinnen sagen, dass die adjuvante Strahlentherapie nach Brusterhaltung Standard ist. Ein Verzicht darauf ist nur im individuellen Fall (z. B. höheres Alter, vorliegende Komorbiditäten, freie Resektionsränder > 1 cm, niedriges Grading sowie Tumoren < 2,5 cm) nach entsprechender Beratung und Aufklärung der Patientin über das höhere Lokalrezidivrisiko möglich. Hierzu passt auch, dass die in den Leitlinien akzeptierten knappen freien Resektionsränder von 2 mm nur dann ausreichen, wenn Patientinnen nach brusterhaltender Operation eine Bestrahlung erhalten (Dunne et al. 2009).

Eine Strahlentherapie ist nach Mastektomie bei DCIS in der Regel nicht indiziert (Childs et al. 2013).

Technik und Dosierung der Strahlentherapie bei DCIS

Zur Technik und Dosierung der Strahlentherapie verweisen wir auf das Kapitel *Radioonkologische Behandlung*. Standard ist aktuell die Normofraktionierung mit 5 x 2,0 Gy/Woche bis kumulativ 50 Gy Zielvolumendosis. Ob bezüglich der Hypofraktionierung beim DCIS die gleichen Schlüsse wie beim invasiven Karzinom gezogen werden können, ist unklar. Allerdings erscheinen mittlerweile Publikationen mit kürzeren Nachbeobachtungszeiten (< 10 Jahre), welche ein identisches Ergebnis beschreiben (Wai et al. 2011, Hathout et al. 2013).

Ein Boost im Tumorbett von 9–16 Gy (5 x 1,8–2,0 Gy/Woche) kann in besonderen Risikokonstellationen sinnvoll sein (z. B. knappe Resektion, sehr junge Patientin). Gerade jüngere Patientinnen zeigen ein besonders hohes Risiko für Lokalrezidive nach brusterhaltender Operation (Holmberg et al. 2008), daher wurde in der Studie von *Omlin et al.* (2006) der Wert einer lokalen Dosiserhöhung im Tumorbett (Boost) bei Patientinnen unter 45 Jahren untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 72 Monate (Range 1–281). 15 % der Patientinnen hatten ein Lokalrezidiv. Das lokalrezidivfreie 10-Jahres-Überleben betrug 46 % für die nicht adjuvant strahlentherapierte Gruppe, jedoch 72 % für die Radiotherapie-Gruppe ohne bzw. 86 % für die Radiotherapie-Gruppe mit Boost. Die Unterschiede zwischen allen drei Gruppen waren statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$). Das Alter, der

Resektionsstatus und die Bestrahlungsdosis waren signifikante Prädiktoren für das rezidivfreie Überleben. Da es allerdings auch Daten gibt, welche keinen zusätzlichen Effekt des Boosts zeigen (Rakovitch et al. 2013, Wong et al. 2012), äußert sich die aktuelle AGO-Leitlinie *Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs* (2017) nicht eindeutig zu einer Dosiserhöhung im Tumorbett. Bei guter Verträglichkeit der Boost-Behandlung, welche durch den hohen Einsatz bei den invasiven Karzinomen bekannt ist (Bartelink et al. 2015), darf ein Boost aber durchaus bei der jüngeren Hochrisikopatientin großzügig eingesetzt werden.

Prognosefaktoren für ein Lokalrezidiv

Als wichtigster Prognosefaktor für das Lokalrezidiv wird der tumorfreie Sicherheitsabstand (Dunne et al. 2009, Schwartz 2001) angesehen, gefolgt vom nukleären Differenzierungsgrad und anderen histopathologischen Kriterien wie dem Anteil an Komedonekrosen.

Bei ungefähr 40–66 % der Lokalrezidive handelt es sich um invasive Karzinome (Meijnen et al. 2008). Der Anteil der invasiven Karzinome an den lokalen Rezidiven galt lange Zeit als Argument für die Mastektomie, um ein Höchstmaß an Sicherheit zu erreichen. Mittlerweile wird jedoch ein differenziertes Vorgehen unter Berücksichtigung des histopathologischen Befundes und insbesondere des Sicherheitsabstands angestrebt. Das Alter der Patientin wurde zunehmend als Prognosefaktor in der Behandlung des DCIS etabliert (Vicini/Recht 2002). Bei jungen Patientinnen (< 40–50 Jahre) beobachteten *Cutuli et al.* (2002, 2014) in einer retrospektiven Analyse der Daten von neun Zentren in Frankreich mit 705 Fällen relativ hohe Lokalrezidivraten sowohl nach alleiniger Operation und R0-Resektion (3/7, 43 %) als auch nach adjuvanter Strahlentherapie und R0-Resektion (6/25, 24 %) (medianes Follow-up 7 Jahre). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der retrospektiven Analyse von *Tunon-de-Lara et al.* (2010) gezeigt. *Alvarado et al.* (2012) fanden bei Patientinnen unter 40 Jahren signifikant häufiger ein multizentrisches DCIS (29,3 % der Fälle $p = 0,004$).

Eine Übersicht über mögliche und etablierte Prognosefaktoren beim DCIS wurde für die Leitlinie der AGO (2017.v1) aktualisiert (Tabelle 1).

Tabelle 1. DCIS – Prognosefaktoren für das lokale und lokoregionäre Rezidiv (AGO 2017).

Prognosefaktor	Oxford LOE	Grad	AGO
Resektionsränder	1a	A	++
Residualer tumorassoziierter Mikrokalk	2b	C	++
Alter	1a	A	++
Größe	1a	A	++
Grading	1a	A	++
Komedonekrose	1a	A	++
Architektur	2b	C	+
Diagnostische Methode	1a	A	++
Fokalität	1a	A	++
(mod.) Van-Nuys-Prognose-Index	2b	C	+/-
Palpables DCIS	2b	C	+/-
Palpabel + COX-2+, p16+, Ki-67+	2b	C	+/-
Palpabel + ER-HER2+, Ki-67+	2b	C	+/-
HER2-Überexpression (pos. vs. neg.)	1a	B	+/-
ER/PgR (pos. vs. neg.)	1a	B	+/-
DCIS-Score	2b	C	+/-
Nomogramm des Memorial Sloan Kettering Cancer Center	2b	C	+/-
DCIS mit Mikroinvasion – Behandlung analog zum invasiven Karzinom empfohlen	3b	C	++
Intrinsischer Subtyp (Luminal-A, -B, HER2+, triple-negativ)	2b	C	-

Adjuvante Systemtherapie beim DCIS

Nach brusterhaltender Therapie des DCIS kann das Lokalrezidivrisiko bei Nachweis von Hormonrezeptoren durch Tamoxifen signifikant gesenkt werden, ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben zu nehmen. Nach einer Cochrane-Metaanalyse (Staley et al. 2014) reduziert Tamoxifen das Risiko eines ipsilateralen DCIS um 25 % und eines kontralateralen DCIS um 50 %. Die Reduktion eines invasiven Karzinoms beträgt kontralateral ca. 43 %, ipsilateral zeigt sich eine tendenzielle Reduktion um 21 %. Angesichts der Risikoerhöhung für thromboembolische Komplikationen und für ein Endometriumkarzinom und der Tatsache, dass die Gesamtmortalität durch Tamoxifen nicht gesenkt werden kann, sollte eine präventive Tamoxifen-Behandlung nur nach ausführlicher individueller Risikoberatung und abhängig von Risikofaktoren, Nebenwirkungen und Patientinnenpräferenz indiziert werden.

Der Einsatz von Aromatase-Hemmern beim DCIS wurde in einer internationalen Studie (IBIS II)

untersucht. 1920 Frauen mit einem hohen Mammakarzinom-Risiko wurden für die Behandlung mit Anastrozol randomisiert, 1944 Frauen erhielten ein Placebo. Nach einem medianen Follow-up von 5 Jahren entwickelten 40 Frauen in der Anastrozol-Gruppe (2 %) und 85 in der Placebo-Gruppe (4 %) ein Mammakarzinom (Hazard-Ratio 0,47 [95 %-KI 0,32–0,68], $p < 0,0001$). In der Anastrozol-Gruppe wurden 18 Todesfälle beobachtet, in der Placebo-Gruppe 17 (Cuzick et al. 2014).

Zur Wirksamkeit einer Trastuzumab-Therapie (Herceptin®) bei Vorliegen einer HER2-Überexpression an DCIS-Gewebe liegen derzeit keine Erkenntnisse vor. Ein Einsatz außerhalb kontrollierter Studien ist deshalb nicht indiziert.

Rezidive beim DCIS: Prognose und Therapie

Die intramammären Rezidive sind in etwa der Hälfte der Fälle invasiv. Bei Nachweis eines invasiven Karzinoms sollte entsprechend den hierzu vor-

liegenden Empfehlungen verfahren werden. Bei einem lokalen DCIS-Rezidiv nach brusterhaltender Therapie stehen die Re-Exzision, Re-Exzision mit nachfolgender Radiatio der Brust (falls noch nicht bestrahlt wurde) oder die Mastektomie als Therapieoptionen zur Verfügung (Solin et al. 2001). Zur brusterhaltenden Rezidivtherapie gibt es derzeit keine Publikationen, die größere Kollektive umfassen. Untersuchungen mit kleineren Fallzahlen zeigten jedoch keine signifikante Verschlechterung der Prognose.

Nachsorge

Die regelmäßige Nachsorge nach DCIS dient der frühzeitigen Erkennung nichtinvasiver und invasiver ipsi- und kontralateraler Karzinomherde. Sie wird bzgl. Bildgebung und klinischer Untersuchung analog zum invasiven Karzinom durchgeführt (siehe auch Kapitel *Nachsorge*). Die erste Mammografie der erkrankten Brust nach Operation und Radiatio sollte 12 Monate nach Abschluss der Bestrahlung erfolgen.

Aufgrund der zunehmenden Diskussion um eine mögliche Überdiagnostik und nachfolgende Übertherapie von DCIS-Erkrankungen wird nun in einer Vielzahl von Studien die Sicherheit einer Therapie-deeskalation bei Patientinnen untersucht, die nach heutigem Wissensstand das Niedrigrisikokollektiv darstellen. So läuft in Großbritannien eine Phase-III-Studie, die Patientinnen mit bioptisch gesichertem Low-Risk-DCIS in operative Therapie versus Beobachtung randomisiert (LORIS, Rekrutierungsende 2020), und in den Niederlanden und Belgien befindet sich die randomisierte Phase-III-Studie LORD der EORTC in Vorbereitung.

Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)

(bisher: lobuläre Neoplasie, lobuläre intraepitheliale Neoplasie)

Die Diagnose LCIS ergibt sich in der Regel als Zufallsbefund bei der histologischen Abklärung eines klinischen, bei apparativen Untersuchungen verdächtigen bzw. unklaren Mammabefundes. Das LCIS gilt als Indikator für ein erhöhtes ipsi- und kontralaterales Brustkrebsrisiko. Das Risiko der Entwicklung eines invasiven Karzinoms bei Vorlie-

gen eines LCIS liegt bei etwa 1 % pro Jahr beidseits (Fisher et al. 2004).

Siehe hierzu auch Kapitel *Pathologie der Mamma-karzinome*.

Therapie

Entsprechend den Empfehlungen der AGO muss das LCIS grundsätzlich nicht offen biopsiert werden.

Das pleomorphe LCIS und das LCIS mit Nekrose und extensiver Beteiligung der Lobuli werden als maligne Läsionen (B5a) eingestuft und sollten vollständig exzidiert werden.

Eine Exzision sollte auch erfolgen, wenn nach Korrelation mit der Bildgebung keine eindeutige Assoziation möglich ist, da in der Umgebung eines LCIS häufig höhergradige, maligne Veränderungen als eigentliches Korrelat eines Bildgebungsbefundes vorliegen.

Bei Vorliegen eines LCIS am Resektionsrand, auch im Rahmen der Exzision eines malignen Befundes, ist eine Nachresektion nicht erforderlich.

Eine adjuvante Nachbestrahlung der Brust ist bei alleinigem LCIS nicht indiziert.

Betroffene Patientinnen sollten über das mit der Erkrankung verbundene erhöhte Risiko eines invasiven Karzinoms aufgeklärt werden. Im weiteren Verlauf der Nachsorge sollten jährlich Mammografien erfolgen.

Literatur

- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) (2017) Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs; Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma. www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2017.pdf
- Alvarado R, Lari SA, Roses RE et al (2012) Biology, treatment, and outcome in very young and older women with DCIS. *Ann Surg Oncol* 19: 3777–3784
- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al (2015) Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16: 47–56

- Bonev V, De Paz Villanueva CC, Garberoglio C et al (2016) Is sentinel lymph node dissection necessary in all patients with ductal carcinoma in situ undergoing total mastectomy? *Am Surg* 82: 982–984
- Childs SK, Chen YH, Duggan MM et al (2013) Impact of margin status on local recurrence after mastectomy for ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85: 948–952
- Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ et al (2005) Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 103: 1778–1784
- Cowell C, Weigelt B, Sakr RA et al (2013) Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: revisited. *Mol Oncol* 7(5): 859–869
- Cutuli B, Cohen-Solal-le Nir C, de Lafontan B et al (2002) Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: The French Cancer Centers' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 868–879
- Cutuli B, Bernier J, Poortmans P (2014) Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Rad Oncol* 112: 1–8
- Cuzick J, Sestak I, Forbes JF et al; IBIS-II investigators (2014) Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 383(9922): 1041–1048
- Dominguez FJ, Golshan M, Black DM et al (2008) Sentinel node biopsy is important in mastectomy for ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 15: 268–273
- Donker M, Litière S, Werutsky G et al (2013) 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* 31: 4054–4059
- Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR (2009) Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 27: 1615–1620
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Correa C, McGale P, Taylor C et al (2010) Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* (41): 162–177
- Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE et al (2002) Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 94: 1546–1554
- Fancellu A, Turner RM, Dixon JM et al (2015) Meta-analysis of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg* 102: 883–893
- Fisher ER, Land SR, Fisher B et al (2004) Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 100: 238–244
- Hathout L, Hijal T, Théberge V et al (2013) Hypofractionated radiation therapy for breast ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87: 1058–1063
- Holmberg L, Garmo H, Granstrand B et al (2008) Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 26: 1247–1252
- Hughes LL, Wang M, Page DL et al (2009) Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 27: 5319–5324
- Kelly TA, Kim JA, Patrick R et al (2003) Axillary lymph node metastases in patients with a final diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Am J Surg* 186: 368–370
- Lagios MD, Silverstein MJ (2015) Ductal carcinoma in situ: recent history and areas of controversy. *Breast J* 21: 21–26
- Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR et al (1982) Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer* 50: 1309–1314
- Lee YS, Mathew J, Dogan BE et al (2011) Imaging features of micropapillary DCIS: correlation with clinical and histopathological findings. *Acad Radiol* 18: 797–803
- McCormick B, Winter K, Hudis C et al (2015) RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 33: 709–715
- McLaughlin VH, Trentham-Dietz A, Hampton JM et al (2014) Lifestyle factors and the risk of a second breast cancer after ductal carcinoma in situ. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23: 450–460
- Meijnen P, Oldenburg HS, Peterse JL et al (2008) Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 15: 235–243
- Morrow M, Strom EA, Bassett LW et al; American College of Surgeons; College of American Pathology; Society of Surgical Oncology; American College of Radiology (2002) Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS). *CA Cancer J Clin* 52: 256–276
- Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ (2016) 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* 34: 4040–4046
- Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V et al (2015) Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol* 1: 888–896
- Omlin A, Amichetti M, Azria D et al (2006) Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 7: 652–656
- Rakovitch E, Narod SA, Nofech-Moses S et al (2013) Impact of boost radiation in the treatment of ductal carcinoma in situ: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86: 491–497

- Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JI et al (2010) Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 28: 3762–3769
- Rutter CE, Park HS, Killelea BK, Evans SB (2015) Growing use of mastectomy for ductal carcinoma-in situ of the breast among young women in the United States. *Ann Surg Oncol* 22: 2378–2386
- Schouten van der Velden AP, Schlooz-Vries MS, Boetes C, Wobbes T (2009) Magnetic resonance imaging of ductal carcinoma in situ: what is its clinical application? A review. *Am J Surg* 198: 262–269
- Schwartz GF; Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma in Situ (2001) The current treatment of ductal carcinoma in situ. *Breast J* 7: 308–310
- Silverstein MJ (2003) The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 186: 337–343
- Silverstein MJ, Lagios MD (2015) Treatment selection for patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast using the University of Southern California/Van Nuys (USC/VNPI) prognostic index. *Breast J* 21: 127–132
- Solin LJ (2010) The impact of adding radiation treatment after breast conservation surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* (41): 187–192
- Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA et al (2001) Salvage treatment for local recurrence after breast-conserving surgery and radiation as initial treatment for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 91: 1090–1097
- Solin LJ, Gray R, Baehner FL et al (2013) A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 105: 701–710
- Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F et al (2014) DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer II: radiotherapy of non-invasive neoplasia of the breast. *Strahlenther Onkol* 190: 8–16
- Staley H, McCallum I, Bruce J (2014) Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Breast* 23: 546–551
- Tunon-de-Lara C, Lemanski C, Cohen-Solal-Le-Nir C et al (2010) Ductal carcinoma in situ of the breast in younger women: a subgroup of patients at high risk. *Eur J Surg Oncol* 36: 1165–1171
- Vicini FA, Recht A (2002) Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma-in-situ of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol* 20: 2736–2744
- Wai ES, Lesperance ML, Alexander CS et al (2011) Effect of radiotherapy boost and hypofractionation on outcomes in ductal carcinoma in situ. *Cancer* 117: 54–62
- Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B et al (2011) 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* 103: 478–488
- Wong P, Lambert C, Agnihotram RV et al (2012) Ductal carcinoma in situ – the influence of the radiotherapy boost on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: e153–e158