

Carcinoma in situ i mammae

Marica Skaar, Linnea Langhans, Birgitte Mertz & Niels Kroman



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

Brystkirurgisk Afdeling,
Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2018;180:V01170084

Duktalt carcinoma in situ (DCIS) er en noninvasiv (præmalign) tilstand i brystet og er kendetegnet ved prolifererende celler af malign karakter begrænset af basalmembranen i ductus mammae. Den naturlige udvikling af DCIS er ikke fuldstændig klarlagt, da de fleste patienter i dag behandles kirurgisk, men DCIS menes at repræsentere et forstadium i udviklingen af invasiv brystkræft [1]. Det skønnes, at risikoen for at udvikle invasiv brystkræft efter en ubehandlet DCIS-diagnose ligger på 30-50%, og at der hos størstedelen, hvor tilstanden progredierer, vil udvikles brystkræft inden for ti år efter diagnosen [2]. Kvinder, som behandles for DCIS, har en god prognose og en meget lav risiko for at dø af brystkræft [3].

Lobulært carcinoma in situ (LCIS) er den anden betydelige præmaligne tilstand i brystet. LCIS betragtes som et tilfældigt fund ved mikroskopi, da der ikke findes kliniske eller mammografiske fund, som er associeret med LCIS. Risikoen for død efter primær diagnose med LCIS er lav: 1,1% efter 12 år. I denne artikel gennemgås kun kompleksiteten i DCIS [4].

Incidensen af DCIS er steget markant efter indførelsen af landsdækkende brystkræftscreening af kvinder i aldersgruppen 50-69 år. I Danmark diagnosticeres der i øjeblikket mere end 450 nye tilfælde om året, svarende til ca. 10% af det samlede antal præmaligne og maligne tilstande i brystet. Blandt kvinder, som bliver diagnosticeret ved mammografiscreening, udgør DCIS ca. 14% og ca. 5% blandt kvinder uden for screeningsgruppen [5]. Samtidig er der et hastigt stigende antal kvinder,

som lever efter behandling af DCIS. En større stigning er set i det øvrige Europa og USA, hvor DCIS antages at udgøre 20-25% af det samlede antal præmaligne og maligne tilstande i brystet [6, 7].

Formålet med denne artikel er at beskrive og øge kendskabet til denne relativt hyppige tilstand samt pege på dilemmaer og udfordringer i behandlingen af DCIS.

KLINISK MANIFESTATION OG UDREDNING

Før indførelsen af screening udgjorde DCIS ca. 5% af det samlede antal præmaligne og maligne tilstande i brystet, og kvinderne havde typisk en palpabel tumor eller patologisk sekretion fra papillen. DCIS er efter indførelse af screening oftest asymptomatisk og diagnosticeres som mikroforkalkninger på mammografi [8]. Diagnosen stilles histologisk på basis af grovnålsbiopsier, der ofte foretages mammografivejledt (stereotaktisk). I nogle tilfælde kan kirurgisk excisionsbiopsi være nødvendig for at stille diagnosen. Forud for operationen markeres det billeddiagnostisk suspekterede område på røntgenafdelingen.

BEHANDLING

Behandlingen af DCIS er den samme som for lavrisiko-brystkræft. Der foretages enten mastektomi eller brystbevarende operation (BCS) efterfulgt af stråleterapi. Stråleterapi efter BCS reducerer risikoen for lokalt DCIS-recidiv og invasivt karcinom, men er dog uden indvirkning på brystcancerspecifik mortalitet eller total mortalitet [9]. DCIS har desværre ofte en mere diffus udbredelse i brystet, end invasiv brystkræft har. Det betyder, at kvinder med DCIS, når der foretages BCS, oftere må reopereres pga. manglende radikalitet end kvinder med invasiv brystkræft [10]. Det kan endvidere være svært at opnå et godt kosmetisk resultat med BCS, hvis området med DCIS er meget udbredt, og her kan mastektomi eventuelt efterfulgt af rekonstruktion være nødvendig.

Et andet terapeutisk dilemma er anvendelsen *senti-nel node* (SN)-proceduren, hvor de første aksillymfeknuder, der drænerer brystet, fjernes ved den primære operation. Dette indgreb er principielt overbehandling ved DCIS, da tilstanden er noninvasiv. Problemet er, at der ifølge en metaanalyse hos 23% af de patienter, der præoperativt diagnosticeres med DCIS, findes områder med invasivt karcinom ved den endelige histologiske

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Duktalt carcinoma in situ (DCIS) er beskrevet som en præmalign tilstand i ductus mammae og udgør i dag 10-25% alle præmaligne og maligne tilstande i brystet. Incidensen af DCIS er steget markant efter indførelsen af landsdækkende brystkræftscreening. DCIS har en god prognose efter behandling i form af mastektomi eller brystbevarende kirurgi samt stråleterapi.
- ▶ Få patienter dør af brystkræft efter diagnose med DCIS.
- ▶ Der mangler viden om den naturlige progression af ubehandlet DCIS. Sygdommen varierer fra helt fredelige former, som forbliver DCIS, til de aggressive former, som går direkte fra DCIS til dissemineret brystkræft. Den første gruppe risikerer vi at overbehandle, mens behandlingen af de aggressive former måske ikke er god nok.
- ▶ Det er vigtigt, at vi bliver bedre til at klassificere DCIS og individualisere behandlingen af patienter med DCIS og dermed minimere over- og underbehandling af disse kvinder.

undersøgelse [11]. Iht. retningslinjerne fra Danish Breast Cancer Cooperative Group skal status for de aksillære lymfeknuder foreligge hos disse kvinder, for at man kan planlægge optimal adjuverende behandling for invasivt karcinom. Hvis der er foretaget mastektomi eller lavet indgreb i brystets øvre laterale kvadrant, kan en efterfølgende SN-procedure være umulig, fordi den naturlige lymfedrænage fra brystet er ødelagt ved det primære indgreb. Dette terapeutiske dilemma afspejles i en betydelig variation i anvendelsen af SN-proceduren ved behandling af DCIS.

HISTOLOGI OG BIOMARKØRER

DCIS er en meget heterogen sygdom, der udviser stor forskel i den biologiske adfærd og udbredelse i brystet [1]. Den heterogene adfærd har medført et ønske om at finde karakteristika, som kan bruges til forudsigelse af det kliniske forløb af DCIS og målrette behandlingen af den enkelte patient.

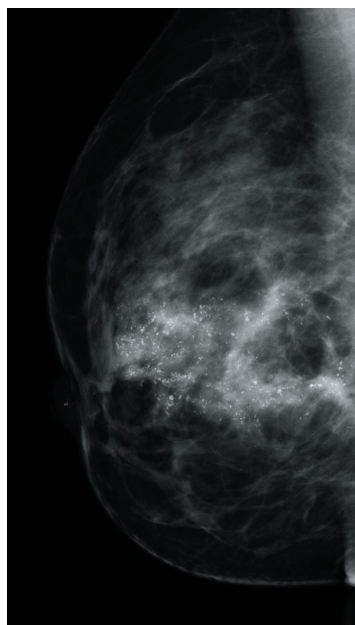
I Danmark og store dele af resten af verden anvendes Van Nuys-klassifikation til histologisk gradering af DCIS. I klassifikationen indgår kernegrad samt fravær eller tilstedeværelse af komedonekroser, og afhængigt af dette klassificeres DCIS som Van Nuys-grad 1, 2 eller 3. Grad 3-læsioner med høj kernegrad betragtes som den mest aggressive form for DCIS [12]. Herudover beskrives læsionens størrelse.

Klassiske biomarkører som østrogenreceptorstatus og *human epidermal receptor 2*-status anvendes ved analyse af invasiv brystkræft og kan også anvendes til DCIS. Det gøres dog ikke rutinemæssigt, da markørerne ikke har indflydelse på behandlingen.

DISKUSSION

I et stort observationelt studie, der inkluderede 108.196 patienter, som var diagnosticeret med DCIS, påviste man, at risikoen for at dø af brystkræft i løbet af 20 år var 3,3% [13]. Studiet bekræfter således, at patienter, som diagnosticeres med DCIS, har en god prognose [3]. Diagnosen DCIS repræsenterer mange forskellige forandringer. Hos de fleste kvinder opdages DCIS i forbindelse med screening, og disse læsioner er ofte karakteriseret ved høj kernegrad samt tilstedeværelse af komedonekroser [4, 14]. Det er usikkert, hvor mange der i denne patientgruppe nogensinde vil få invasiv brystkræft, og risikoen for overbehandling er dermed til stede [2]. Hos de kvinder, der er diagnosticeret med lavrisiko-DCIS diskuteres det, om man skal overgå til en mere konservativ behandlingsstrategi med observation og forebyggelse. Dette kunne eksempelvis indebære prævention i form af diæt, motion, moderat alkoholindtag og fravalg af postmenopausal hormonerapi [15].

Det aktuelle behandlingsregime kan medføre gener i form af kroniske smerter, føleforstyrrelser og ind-



Mammografi af bryst med udbredte maligne mikrofokalkalkninger, som er de klassiske tegn på ductalt carcinoma in situ.

skrænket bevægelighed af arm/skulder [16-18]. Vedvarende smerte efter kirurgisk behandling, mest udtalt hos patienter, der har gennemgået mastektomi, er en signifikant risikofaktor. Stråleterapi er også en uafhængig og signifikant risikofaktor for smerte. I fremtiden kan intraoperativ, lokaliseret stråleterapi eventuelt være en måde at reducere stråleterapiinduceret smerte på [16].

Det skal også overvejes, om stråleterapi rutinemæssigt skal tilbydes til kvinder med lavrisiko-DCIS, da det ikke har signifikant indvirkning på mortaliteten [13].

Trods den gode prognose kan kvinder, som er blevet behandlet for DCIS, opleve psykiske gener i form af angst, unødigt frygt for tilbagefald eller spredning af sygdommen, påvirket livskvalitet og ændret kropsoptagelse [19-21]. Kvinderne kan have svært ved at forstå diagnosen og begrundelsen for den ekstensive behandling [22]. I nyere, internationale studier foreslås en revidering af terminologien, således at tilstanden ikke længere betegnes DCIS, men *ductal intraepithelial neoplasia* (DIN) [23, 24]. På dansk bruges ofte betegnelsen »forstadier til brystkræft«. Interview med kvinder med DCIS har afsløret, at kvinderne alene hører ordet kræft og ikke rigtig forstår, at det drejer sig om forstadier [25].

I et igangværende studie, The LORIS Trial, randomiseres kvinder med biopsiverificeret DCIS til enten kirurgisk behandling eller aktiv monitorering i form af årlig mammografi. I studiet inkluderes kvinder, som anses for at tilhøre en lavrisikogruppe, ud fra de såkaldte LORIS-kriterier: alder \geq 46 år, Van Nuys-grad 1 eller 2, screeningsdetekterede fokalkalkninger, ingen papilsekretion og minimal familiær disposition [26]. *Pilewskie et al* har anvendt LORIS-kriterierne i to retrospektive studier [27, 28]. I det første studie fandt man,

at 20% af de kvinder, som præoperativt opfyldte kriterierne, fik påvist invasiv brystkræft efter kirurgisk excision. Fund af invasiv brystkræft har betydning for den adjuverende behandling. Konklusionen blev således, at man vha. LORIS-kriterierne ikke kunne identificere en gruppe med tilstrækkelig lav risiko for invasiv brystkræft, hvorfor kirurgi fortsat er påkrævet [28]. I det andet studie fandt man, at risikoen for recidiv ti år efter diagnose var lavere for kvinder, der opfyldte LORIS-kriterierne, end for dem, der ikke gjorde. Studiet viste dog også, at 6% af de kvinder, der opfyldte LORIS-kriterierne og var blevet behandlet med BCS uden stråleterapi, fik invasiv recidiv. Yderligere kriterier er derfor nødvendige for at identificere de patienter, som ikke skal have standardbehandling, men i stedet tilbydes observation [27].

Prognosen hos kvinder, som har DCIS og er < 35 år, er dårligere end hos kvinder > 35 år. Ung alder er associeret med større risiko for recidiv og øget brystkræft-specifik mortalitet end ældre alder [13]. Kvinder, som er diagnosticeret med DCIS og < 40 år, er også mere tilbøjelige til at have kliniske symptomer såsom palpabel tumor eller patologisk sekretion fra papillen, end kvinder, som er > 40 år [15]. Andre vigtige risikofaktorer for øget mortalitet efter en DCIS-diagnose er: østrogenreceptorstatus, høj histologisk gradering, læsionens størrelse og forekomst af komedonekrose [13].

DCIS er per definition et noninvasivt forstadium og kan derfor ikke metastasere. Meget få af de patienter, som bliver diagnosticeret med DCIS og behandles, får metastaserende brystkræft, hvorfor mortaliteten er lav. *Narod et al* fandt i sit studie, at der hos 0,5% af de kvinder, som var diagnosticeret med DCIS, udvikledes dissemineret brystkræft uden forekomst af en mellemliggende diagnose af invasiv brystkræft [13]. I flere mindre studier er det ligeledes beskrevet, hvordan patienter kan have dissemineret sygdom trods en initial diagnose af DCIS [29, 30]. *Narod et al* har anbefalet, at definitionen af DCIS som et noninvasivt forstadium til brystkræft ændres, da DCIS formentlig har større lighed med lavmalign invasiv brystkræft end tidligere antaget [13]. Det er foreslået, at DCIS skal ses som en risikofaktor for udvikling af invasiv brystkræft, og at der heri ligger en mulighed for mere målrettet behandling, hvor bl.a. stråleterapi ikke som rutine skal tilbydes alle. Man skal dog skelne mellem de forskellige subtyper af DCIS, hvor behandlingen hos nogle kan være mere konservativ og for højrisiko-DCIS bør være mere intensiv for at mindske mortaliteten [15].

KONKLUSION

Prognosen efter initial diagnose med DCIS er generelt set meget god med en brystkræftspecifik mortalitet på 3,3%. I nyere studier har man sat fokus på, at man med den aktuelle behandling i form af mastektomi eller BCS

samt stråleterapi risikerer at overbehandle en række patienter. Det gælder især for ældre kvinder med små læsioner. Samtidig ses mere aggressive former for DCIS, særligt hos unge kvinder, hvor man ser udvikling af dissemineret brystkræft efter en primær DCIS-diagnose. I øjeblikket har vi ingen sikre kriterier, hvormed vi kan udpege kvinder, som man kan undlade at behandle, og der er således behov for at udvikle metoder, der kan sikre en optimal skræddersyet behandling til den enkelte kvinde.

SUMMARY

Marica Skaar, Linnea Langhans, Birgitte Mertz & Niels Kroman:
Ductal carcinoma in situ

Ugeskr Læger 2018;180:V01170084

Ductal carcinoma in situ (DCIS) is a premalignant lesion in the breast. It is often asymptomatic and diagnosed by screening mammography. DCIS is treated in line with low-risk invasive breast cancer including mastectomy or breast conserving treatment plus radiotherapy, implicating a risk of both physical and psychological side effects. Since only a part of DCIS lesions develop into invasive cancer, some women suffer from overtreatment. However, it remains yet to be identified, in which subgroup of women with DCIS treatment can safely be omitted. We need to know more about the natural course of DCIS and develop tools to tailor treatment individually.

KORRESPONDANCE: *Niels Kroman*. E-mail: niels.kroman@regionh.dk

ANTAGET: 26. juni 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. september 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Burstein HJ, Polyak K, Wong JS et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430-41.
- Sharma S, Hill AD, McDermott EW et al. Ductal carcinoma in situ of the breast - current management. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:191-7.
- Ernstner VL, Barclay J, Kerlikowske K et al. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* 2000;160:953-8.
- Laenkholm AV, Jensen MB, Kroman N et al. Breast cancer in situ. *Acta Oncol* 2008;47:765-71.
- Mammografiscreening. Dansk Kvalitetsdatabase for Mammografiscreening årsrapport 2016. https://www.sundhed.dk/content/cms/78/4678_dkms-rapport-2016-7-version.pdf (1. maj 2017).
- Groen EJ, Elshof LE, Visser LL et al. Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast* 2017;31:274-83.
- Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:170-8.
- Holmberg L, Wong YN, Tabar L et al. Mammography casting-type calcification and risk of local recurrence in DCIS: analyses from a randomised study. *Br J Cancer* 2013;108:812-9.
- Kane RL, Virnig BA, Shamliyan T et al. The impact of surgery, radiation, and systemic treatment on outcomes in patients with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010:130-3.
- Langhans L, Jensen MB, Talman MM et al. Reoperation rates in ductal carcinoma in situ vs invasive breast cancer after wire-guided breast-conserving surgery. *JAMA Surg* 2017;152:378-84.
- El Hage Chehade H, Heaton H et al. Is sentinel lymph node biopsy indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? *Am J Surg* 2017;213:171-80.
- Silverstein MJ, Lagios MD. 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* 2015;21:127-32.

13. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol* 2015;1:888-96.
14. Sorum R, Hofvind S, Skaane P et al. Trends in incidence of ductal carcinoma in situ: the effect of a population-based screening programme. *Breast* 2010;19:499-505.
15. Esserman L, Yau C. Rethinking the standard for ductal carcinoma in situ treatment. *JAMA Oncol* 2015;1:881-3.
16. Gärtner R, Jensen MB, Nielsen J et al. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 2009;302:1985-92.
17. Gärtner R, Jensen MB, Kronborg L et al. Self-reported arm-lymphedema and functional impairment after breast cancer treatment – a nationwide study of prevalence and associated factors. *Breast* 2010;19:506-15.
18. Mertz BG, DuriAUD HM, Kroman N et al. Pain, sensory disturbances and psychological distress are common sequelae after treatment of ductal carcinoma in situ: a cross-sectional study. *Acta Oncol* 2017;56:724-9.
19. Kennedy F, Harcourt D, Rumsey N et al. The psychosocial impact of ductal carcinoma in situ (DCIS): a longitudinal prospective study. *Breast* 2010;19:382-7.
20. Lauzier S, Maunsell E, Levesque P et al. Psychological distress and physical health in the year after diagnosis of DCIS or invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:685-91.
21. Ganz PA. Quality-of-life issues in patients with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010:218-22.
22. Prinjha S, Evans J, Ziebland S et al. A mastectomy for something that wasn't even truly invasive cancer'. *J Med Screen* 2011;18:34-40.
23. Galimberti V, Monti S, Mastropasqua MG. DCIS and LCIS are confusing and outdated terms. They should be abandoned in favor of ductal intraepithelial neoplasia (DIN) and lobular intraepithelial neoplasia (LIN). *Breast* 2013;22:431-5.
24. Pravettoni G, Yoder WR, Riva S et al. Eliminating »ductal carcinoma in situ« and »lobular carcinoma in situ« (DCIS and LCIS) terminology in clinical breast practice: the cognitive psychology point of view. *Breast* 2016;25:82-5.
25. Mertz BG, DuriAUD HM, Kroman N et al. Pain, sensory disturbances, and psychological distress among Danish women treated for ductal carcinoma in situ: an exploratory study. *Pain Manag Nurs* 2017;18:309-17.
26. Francis A, Thomas J, Fallowfield L et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial. *Eur J Cancer* 2015;51:2296-303.
27. Pilewskie M, Olcese C, Patil S et al. Women with low-risk DCIS eligible for the LORIS trial after complete surgical excision: how low is their risk after standard therapy? *Ann Surg Oncol* 2016;23:4253-61.
28. Pilewskie M, Stempel M, Rosenfeld H et al. Do LORIS trial eligibility criteria identify a ductal carcinoma in situ patient population at low risk of upgrade to invasive carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2016;23:3487-93.
29. Roses RE, Arun BK, Lari SA et al. Ductal carcinoma-in-situ of the breast with subsequent distant metastasis and death. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2873-8.
30. Sanger N, Effenberger KE, Riethdorf S et al. Disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with ductal carcinoma in situ. *Int J Cancer* 2011;129:2522-6.