



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

- **Versionen 2002–2023:**

Audretsch / Bauerfeind / Blohmer / Brunnert / Budach / Costa / Ditsch / Fersis / Friedrich / Gerber / Hanf / Junkermann / Kühn / Lux / Maass / Möbus / Mundhenke / Nitz / Oberhoff / Scharl / Schütz / Solbach / Solomayer / Souchon / Thill / Thomssen / Wenz / Blohmer / Mundhenke

- **Version 2024:**

Budach / Gerber

DCIS - Prätherapeutische Abklärung

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Mammographie <ul style="list-style-type: none"> ■ Vergrößerungsaufnahmen von Mikroverkalkungen ■ Steigerung der Detektionsrate von G1 / G2 DCIS durch digitale Mammographie (versus konventionell) 	1b	B	++
	4	C	++
	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sonographie (zum Ausschluss eines begleitenden inv. Anteils) <ul style="list-style-type: none"> ■ Bei Tumoren mit solidem Anteil 	4	C	++
	4	C	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ MRT zur Festlegung der Ausdehnung und OP-Planung 	1a	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ■ Klinische Untersuchung 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Stereotaktische Stanzbiopsie / Vakuumbiopsie (VAB) <ul style="list-style-type: none"> ■ Präparateradiographie ■ Setzen eines Markierungsclips in der Biopsieregion, wenn die Läsion komplett entfernt wurde 	2b	B	++
	2b	B	++
	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Interdisziplinäre Tumorboard-Präsentation 	5	D	++

DCIS – Upstaging, ipsi- / contralateral Events und Mortality



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Upstaging to BC %	Ipsilateral events (cum. incidence) %	Contralateral events (cum. incidence) %	BC-specific mortality % (95% CI)
5-25.9	<p><i>10 years:</i> BCS: 24.6 BCS and radiotherapy: 9.6</p> <p><i>20 years:</i> BCS: 30.6 BCS and radiotherapy: 18.2</p>	<p><i>10 years:</i> 4.8-6.4%</p> <p><i>15 years:</i> 6.4-~11%</p>	<p><i>10 years:</i> 0.9 (0.7-1.1) (BCS) 0.8 (0.7-1.0) (BCS and radiotherapy) 1.3 (1.1-1.5) (unilateral mastectomy)</p>

~ 50% of all ipsilateral events are invasive.

Breast cancer specific mortality is 3.3%.

Women with DCIS have a 1.8-3-fold increased risk of death compared to normal population/women without DCIS. Risk is greater for young and black women.

Association of a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ With Death From Breast Cancer

Giannakeas V, Sopik V, Narod SA. JAMA Netw Open. 2020 Sep 1;3(9):e2017124

- **144,524 women treated for DCIS, 1,540 women died of breast cancer,**
- **cohort study included data for women who had first primary DCIS diagnosed between 1995 and 2014 from the SEER registries database (use of ET is not reported),**
- **retrospective analysis,**
- **results:**
 - **standardized mortality ratio for death from breast cancer among women with DCIS was 3.36 (95% CI, 3.20-3.53),**
 - **risk is greater for young and black women,**
 - **4,502 (3.1%) ipsilateral invasive recurrences, resulting in a 20-year actuarial risk of 13.9%,**
 - **5,527 (3.8%) contralateral invasive breast cancers, resulting in a 20-year actuarial risk of 11.3%,**
 - **women with DCIS had a 3-fold increased risk of death from breast cancer compared to women without DCIS.**



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Risk Factors for Upstaging from DCIS to Invasive Cancer in Final Surgical Specimen

Oxford

LoE

Higher risk

- DCIS without microcalcification in core needle or vaccum biopsy 3b
- Microcalcification $\geq 11,5$ mm 3b
- Presentation as tumor in MRI 3b
- Increased Ki-67 ($\geq 20\%$) 3b
- PR negative 3b
- High peak contrast enhancement on MRI 3b
- Irregularly shaped, non-circumscribed, heterogeneous or margin-enhancing tumors with intratumoral high signal intensity or peritumoral edema on MRI 3b
- Biopsy technique: diagnosis by core needle biopsy versus vacuum biopsy (smaller sampling volume) 3b
- High platelet-lymphocyte ratio 3b

Lower risk

- Removal $\geq 90\%$ of the microcalcifications by vacuum biopsy 3b

Gute klinische Praxis (GKP)

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Exzision (BEO oder Mastektomie) ist die therapeutische Basis für die Behandlung des DCIS.

Die adjuvante Therapie (Strahlentherapie, endokrine Therapie) muss mit der Patientin auf der Basis einer Risiko-Nutzen-Bewertung individuell erörtert werden.

Operative Maßnahmen zur Therapie des histologisch gesicherten DCIS I

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Exzision (drahtmarkiert)	2b	B	++
▪ Markierung mit drahtfreien Verfahren	3b	C	+/-
▪ Flankierende Drahtmarkierung bei großen Läsionen	3a	C	+
▪ Präparateradiographie bei Drahtmarkierung	2b	B	++
▪ Intraoperative Sonographie (präop. darstellbarer Befund)	3a	C	+/-
▪ Sofortige Nachresektion bei unvollständiger Resektion (Präparateradiographie)	1c	B	++
▪ Intraoperative Schnellschnittdiagnostik (Einzelfall für Schnittränder)	3a	D	+/-
▪ Interdisziplinäre Tumorboard-Präsentation	2b	C	++

Offene Biopsien suspekter Läsionen (mammographische Mikrokalzifikationen, suspekter US, MRI etc.) ohne präoperative Stanzbiopsie sollten vermieden werden.

Operative Maßnahmen zur Therapie des histologisch gesicherten DCIS II



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Histologisch freie Resektionsränder (pRis0)	1a	A	++
▪ Multifokalität: BEO falls möglich (inkl. RT)	2b	B	+
▪ Nachresektion bei knappem Resektionsrand im Rahmen der BET (< 2 mm im Paraffinschnitt)*	2b	C	+
▪ Mastektomie** (große Läsionen; keine sicheren Ränder im Nachresektat)	2a	B	++
▪ SLNE			
▪ Mastektomie	3b	B	+
▪ BET	3b	B	--
▪ DCIS beim Mann	5	D	+/-
▪ Axilladisektion	2b	B	--

* individuelles Vorgehen mit Berücksichtigung Alter, Tumorgröße, Grading und Durchführung einer Bestrahlung, besonders wenn nicht nachbestrahlt wird.

** Patientinnen mit einem tastbaren Tumor haben signifikant höhere Wahrscheinlichkeiten für eine okkulte Invasion (26 %), Multizentrität und ein Lokalrezidiv.

Prognostische Faktoren für das Auftreten eines ipsilateralen Rezidivs nach DCIS I



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	<u>LoE</u>
▪ Resektionsränder	1a
▪ Alter	1a
▪ Größe	1a
▪ Grading	1a
▪ Komedonekrose	1a
▪ Diagnostische Methode	1a
▪ Fokalität	1a
▪ HER2-Überexpression	1a
▪ ER / PR (positiv vs. negativ)	1a

s. auch Kapitel "Prognosefaktoren"

Prognostische Faktoren für das Auftreten eines ipsilateralen Rezidivs nach DCIS II



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

▪ Familiäre Mammakarzinombelastung	LoE 2a
▪ Prämenopause bei DCIS Erkrankung	2a
▪ Hoher BMI	2a
▪ Hohe Brustdichte	2a
▪ Wachstumsmuster (kribriform / solide versus „clinging“ / mikropapillär)	2b
▪ Residuelle Tumor-assoziierte Mikrokalzifikationen	2b
▪ Architektur	2b
▪ (mod.) Van Nuys Prognose Index / Mitoserate	2b
▪ Palpables DCIS	2b
▪ ER-, HER2+, Ki-67+	2b
▪ Scores: Oncotype DX Breast DCIS Score (12 Gene), CCP (23 Gene)	2b
▪ MSKCC Nomogram	2b
▪ DCISionRT	2b
▪ Intrinsische Subgruppen (Luminal A,B, HER2+, triple negativ)	2b
▪ DCIS im Vergleich zum invasiven Karzinom mit höherem Risiko für kontralaterales MaCa	2b
▪ Hohe TILs Zahl	2b

s. auch Kapitel “Prognosefaktoren“

Strahlentherapie Statements

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Strahlentherapie reduziert das ipsilaterale Lokalrezidivrisiko (invasiv und nicht-invasiv) um 50 %.** **LoE 1a**
- **Strahlentherapie hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.** **LoE 1a**
- **The number needed to treat (für jedes Auftreten eines In-Brust-Rezidivs) ist 9 (über alle Risikogruppen).**

Radiotherapie nach:

- **Brusterhaltender Operation (BEO) ; (gesamte Brust, WBI)**
- **Mastektomie**

1a	A	++
2b	B	--

Durchführung der Radiotherapie:

- **Konventionell fraktionierte Radiotherapie (50 Gy in 25 Frakt.)**
- **Hypofraktionierte Radiotherapie (40-42,5 Gy in 15-16 Frakt.)**
- **Boost-RT des Tumorbettes**
 - **Bei Risikofaktoren* (absoluter Vorteil 5-J-RFS 4 %, Fibroserate signifikant erhöht)**
 - **Ohne Risikofaktoren**
- **Teilbrustbestrahlung [Alter ≥ 50 Jahre, DCIS ≤ 3 cm, G1-2, R0 (≥ 5 mm), unifokal / unizentrisch]**

1a	A	+
1a	A	+
1b	B	+/-
1b	B	+/-
2b	B	-
1b	B	+

NW und Nachteile der Radiotherapie müssen gegenüber der erreichbaren Risikoreduktion abgewogen werden. Ein Verzicht auf eine Strahlentherapie nach BEO bedeutet ein erhöhtes lokales Rezidivrisiko ohne Einfluss auf das Überleben. Dieses gilt auch für Patientinnen mit günstigen prognostischen Faktoren (low-risk-Subgruppe; Level I-Evidenz): < 2,5 cm, low and intermediate nuclear grade, mammographisch entdeckt.

* < 50 J. oder ≥ 50 J. und Diagnose durch Symptomatik, ≥ 15 mm, Multifokalität, tastbarer Tumor, Resektionsränder < 10 mm, G2/3, zentrale Nekrose, Komedo-Typ

Adjuvante Systemtherapie

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Adjuvante endokrine Therapie hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (RR 1,11; 95% CI 0,89-1,39).** **LoE 1a**
- **Endokrine Therapie kann einen geringen Effekt auf die ipsilateralen invasiven (HR 0,79; 95% CI 0,62-1,01) und DCIS-Rezidive (HR 0,75; 95% CI 0,61-0,92) haben.** **LoE 1a**
- **Endokrine Therapie hat einen Effekt auf die kontralateralen invasiven (RR 0,57; 95% CI 0,39-0,83) und in-situ (RR 0,50; 95% CI 0,28-0,87) Karzinome.** **LoE 1a**
- **The number needed to treat (für jedes In-Brust-Rezidiv) ist 15.** **LoE 1a**
- **The number needed to treat zur Prävention eines invasiven Mammakarzinoms ist 29 für Anastrozol vs. 59 für Tamoxifen.*** **LoE 1b**

DCIS – Adjuvante Systemtherapie

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

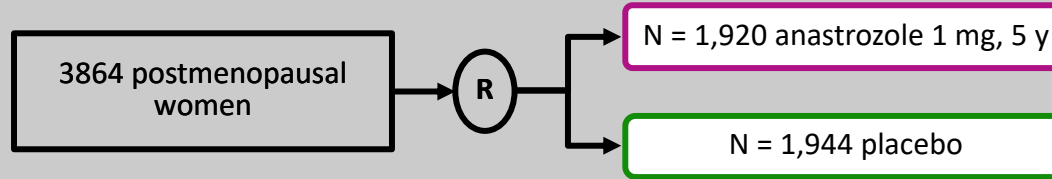
	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Tamoxifen (nur ER+) 20 mg	1a	A	+/-*
■ Tamoxifen (nur ER+) 5 mg für 3 Jahre	2b	B	+/-*
■ Aromataseinhibitor (nur ER+) bei postmenopausalen Patientinnen	1b	A	+/-*#
■ Trastuzumab (nur HER2+)	5	D	--

* Indikation zur Therapie ist von Risikofaktoren, Nebenwirkungen und Patientinnenpräferenz abhängig

Anastrozol versus Tamoxifen: Anastrozol mehr Frakturen (OR 1,34), Tamoxifen mehr Schlaganfälle (OR 3,10) und TIA (OR 3,10)

Use of Anastrozole for Breast Cancer Prevention (IBIS-II): Long-Term Results of a Randomised Controlled Trial

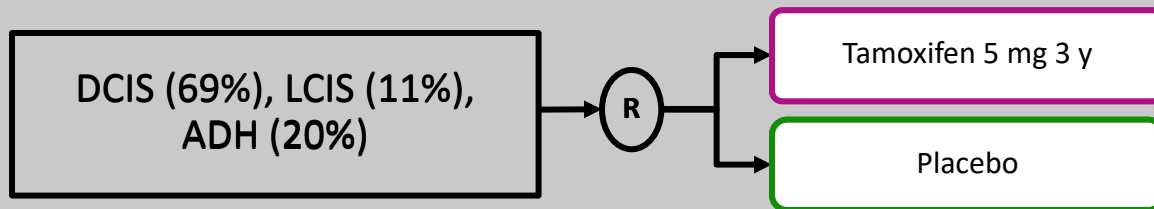
Cuzick J et al, Lancet 2020



- **N = 3,864 postmenopausal women at increased risk for breast cancer,**
- **median follow-up of 131 months,**
- **results:**
 - **49% reduction of all breast cancers with anastrozole (HR 0.51, 95% CI 0.39–0.66, $p < 0.0001$),**
 - **significant reduction in incidence for anastrozole for ductal carcinoma in situ (HR 0.41, 0.22–0.79, $p = 0.0081$), especially for oestrogen-positive (HR 0.22, 0.07–0.65, $p = 0.0062$),**
 - **5-year adherence anastrozole 74.6% vs. 77.0% for placebo,**
 - **no difference in major side effects (fractures, myocardial infarctions, deep vein thrombosis, pulmonary embolism),**
 - **NNT to prevent one breast cancer during 12 years: 29 (anastrozole) vs. 59 (tamoxifen).**

Low Dose Tamoxifen (5 mg) in Premalignant Lesions

Lazzeroni M et al: J Clin Oncol 2023



- **N = 500,**
- **follow-up 9.7 years,**
- **results:**
 - Events: 66 breast cancers (15 in situ; 51 invasive) were diagnosed: Tam 25 and Placebo 41; hazard ratio: 0.58; 95% CI, 0.35 to 0.95; log-rank $P = .03$).
 - Contralateral BC incidence: Tam 6 vs. Plac 16 (HR, 0.36; 95% CI, 0.14 - 0.92; $P = .025$)
 - NNT to prevent one case of breast event with tam 22 in 5 and 14 in 10 years.
 - Severe adverse event: no significant differences
 - Adherence Tam 65% vs. PLAC 61%

Behandlung des Lokalrezidivs des DCIS nach Tumorektomie

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

Nach vorangegangener Bestrahlung:

- Einfache Mastektomie
+ SLNE
- Sekundäre brusterhaltende Operation

3a	C	+
5	D	+
4	C	+/-

Ohne vorangegangene Bestrahlung:

- Therapieindikation wie bei primärer Erkrankung

3	C	++
---	---	----