

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Versionen 2002–2020:**
Audretsch / Bauerfeind / Blohmer / Brunnert / Budach / Costa/ Fersis / Friedrich / Gerber / Hanf / Junkermann / Kühn / Lux / Maass / Möbus / Mundhenke / Nitz / Oberhoff / Scharl / Schütz / Solomayer / Souchon / Thill / Thomssen / Wenz
- **Version 2021:**
Budach/ Lux / Solbach

Prätherapeutische Abklärung suspekter Läsionen (BIRADS 4-5)

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Mammographie	1b	B	++
■ Vergrößerungsaufnahmen von Mikroverkalkungen	4	C	++
■ Steigerung der Detektionsrate von G1/G2 DCIS durch digitale Mammographie (versus konventionell)	2b	B	+
■ Stereotaktische Stanzbiopsie / Vakuumbiopsie (VAB)	2b	B	++
■ Präparateradiographie	2b	B	++
■ Setzen eines Markierungsclips in der Biopsieregion, wenn die Läsion komplett entfernt wurde	5	D	++
■ MRT zur Festlegung der Ausdehnung und OP-Planung	1b	B	+/-
■ Klinische Untersuchung	5	D	++
■ Feinnadelpunktion / duktale Lavage	5	D	-
■ Interdisziplinäre Tumorboard-Präsentation	5	D	++

Risk factors for upstaging from DCIS to invasive cancer in final surgical specimen

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford
	LoE
Higher risk	
▪ DCIS without microcalcification in core needle or vacuum 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

Original Investigation

Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ

Narod A. et al.: JAMA Oncol. 2015 Oct;1(7):888-96

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **108.196 patients from the SEER data base,**
- **retrospective analysis,**
- **breast cancer specific mortality 3,3 %,**
- **results:**
 - **risk is greater for young and black women,**
 - **the risk of dying from breast cancer is increased after ipsilateral invasive recurrence [HR 18.1 (95% CI 14.0-23.6); $P<0.001$] or contralateral invasive recurrence [HR 13.8 (95% CI 11.5-16.6); $P<0.001$], but not after a DCIS recurrence (ipsilateral or contralateral),**
 - **the use of radiotherapy reduced the risk of developing an ipsilateral invasive recurrence from 4.9% to 2.5% but did not reduce breast cancer-specific mortality at 10 years (0.9% vs 0.8%).**

Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ

Narod A. et al.: JAMA Oncol. 2015 Oct; 1(7): 888-96

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Treatment	Cases, No	10–Year BCS Mortality (95%CI), %	Univariate HR (95% CI)	P Value	Multivariate ³ HR (95%)	P Value
Lumpectomy						
Without radiotherapy	19762	0.9 (0.7 - 1.1)	1[Reference]		1[Reference]	
With radiotherapy	42250	0.8 (0.7 – 1.0)	0.86 (0.67 – 1.10)	0.22	0.81 (0.63 – 1.04)	0.10
all	63319	0.8 (0.7 – 1.0)	1[Reference]		1[Reference]	
Unilateral mastectomy	19515	1.3 (1.1 – 1.5)	1.45(1.18 – 1.79)	< 0.001	1.20(0.96 – 1.50)	0.11

³ Adjusted for year of diagnosis, age of diagnosis, ethnicity, income, ER-status, tumor size and grade

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

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **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.**

Gute klinische Praxis (GKP)

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

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Exzision (drahtmarkiert)	2b	B	++
■ Markierung mit drahtfreien Verfahren	3b	C	+/-
■ Flankierende Drahtmarkierung bei großen Läsionen	3a	C	+
■ Präparatradiographie bei Drahtmarkierung	2b	B	++
■ Intraoperative Sonographie (darstellbarer Befund)	3a	C	+/-
■ Sofortige Nachresektion bei knappen Resektionsrändern (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 2021.1D

- **Histologisch freie Resektionsränder (pRis0)**
- **Multifokalität: BEO falls möglich (inkl. RT)**
- **Nachresektion bei knappem Resektionsrand (< 2 mm im Paraffinschnitt)***
- **Mastektomie** (große Läsionen; keine sicheren Ränder im Nachresektat)**
- **SLNE**
 - **Mastektomie**
 - **BET**
 - **DCIS beim Mann**
- **Axilladisektion**

Oxford

LoE	GR	AGO
1a	A	++
2b	B	+
2b	C	+
2a	B	++
3b	B	+
3b	B	--
5	D	+/-
2b	B	--

- * individuelles Vorgehen mit Berücksichtigung Alter, Tumorgroße, 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

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	LoE
▪ Resektionsränder	1a
▪ Alter	1a
▪ Größe	1a
▪ Grading	1a
▪ Wachstumsmuster (kribriform/ solide versus „clinging“/ mikropapillär)	2b
▪ Komedonekrose	1a
▪ Diagnostische Methode	1a
▪ Fokalität	1a
▪ HER2-Überexpression	1a
▪ ER/PR (positiv vs. negativ)	1a
▪ Residuelle Tumor-assoziierte Mikrokalzifikationen	2b
▪ Architektur	2b
▪ (mod.) Van Nuys Prognose Index / Mitoserate	2b
▪ Palpables DCIS	2b
▪ ER-, HER2+, Ki-67+	2b
▪ Scores: DCIS (9 gene recurrence score), CCP (23 genes)	2b
▪ MSKCC Nomogram	2b
▪ Intrinsische Subgruppen (Luminal A,B, HER+, triple negativ)	2b
▪ Familiäre Mammakarzinombelastung	2a
▪ Prämenopause bei DCIS Erkrankung	2a
▪ Hoher BMI	2a
▪ Hohe Brustdichte	2a
▪ DCIS im Vergleich zum invasiven Karzinom mit höherem Risiko für kontralaterales MaCa	2b

DCIS Strahlentherapie

Statements

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Strahlentherapie hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.** **LoE 1a**
- **Strahlentherapie reduziert das ipsilaterale Lokalrezidivrisiko (invasiv und nicht-invasiv) um 50 %.** **LoE 1a**
- **Das Vermeiden eines invasiven Rezidivs ist sehr wahrscheinlich nicht mit einem Überlebensvorteil verbunden.** **LoE 2b**
- **Der absolute individuelle Benefit der Strahlentherapie ist vom individuellen Lokalrezidivrisiko abhängig.**
- **The number needed to treat (für jedes Auftreten eines In-Brust-Rezidivs) ist 9 (über alle Risikogruppen)**

DCIS

adjuvante Strahlentherapie

Radiotherapie nach:

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

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]**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
2b	B	--
1a	A	+
1a	A	+
1b	B	+/-
1b ^a	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

DCIS – adjuvante Systemtherapie

- **Adjuvante endokrine Therapie hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.** **LoE 1a**
- **Endokrine Therapie kann einen geringen Effekt auf die ipsilateralen invasiven und DCIS-Rezidive haben.** **LoE 1a**
- **Endokrine Therapie hat einen Effekt auf die kontralateralen invasiven und in-situ 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**

* innerhalb von 12 Jahren; entsprechend der IBIS II-Studie

DCIS – adjuvante Systemtherapie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Tamoxifen (nur ER+) 20m	1a	A	+/-*
■ Tamoxifen (nur ER+) 5mg (Langzeitdaten fehlen)	2b ^a	B	+/-*
■ Aromataseinhibitor (nur ER+) bei postmenopausalen Patientinnen	1b	A	+/-**
■ Trastuzumab (nur HER2+)	5	D	--

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

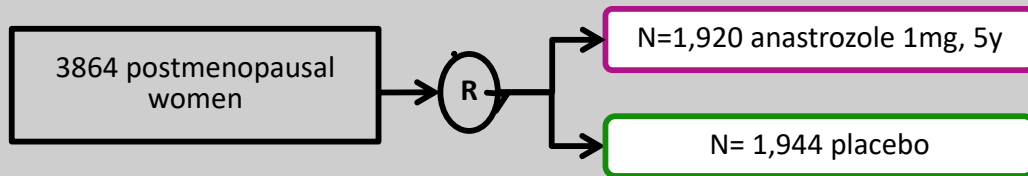
Anastrozol versus Tamoxifen: Anastrozol mehr Frakturen (OR 1,34), Tamoxifen mehr Schlaganfälle (OR 3,10) und TIA (OR 3,10)

Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial

Cuzick J et al, Lancet 2020

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D



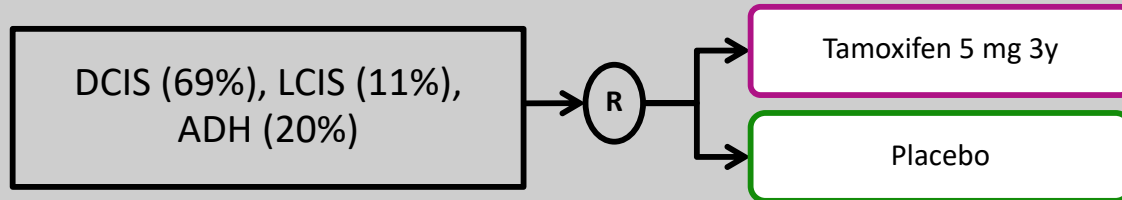
- **N = 3,864 postmenopausal women at increased risk for breast cancer,**
- **median follow-up of 131 months,**
- **results:**
 - **49% reduction of all breast cancers with anastrozole (HR 0.51, 95% CI 0.39–0.66, $p < 0.0001$),**
 - **significant reduction in incidence for anastrozole for ductal carcinoma 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 (5mg) in premalignant lesions

Lazzeroni M et al: Breast 2019

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D



- **N = 500,**
- **follow-up 5.69 years,**
- **results:**
 - **EFS: Tam 5.5% (14/253) vs. Placebo 11.3% (28/247),**
 - **severe adverse event with same incidence (endometrial cancer Tam 1 vs. PLAC 0, thrombo-embolic event Tam 1 vs. PLAC 1)**
 - **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 2021.1D

Nach vorangegangener Bestrahlung:

- Einfache Mastektomie
+ SLNE
- Sekundäre brusterhaltende Operation

Oxford		
LoE	GR	AGO

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

Ohne vorangegangene Bestrahlung:

- Therapieindikation wie bei primärer Erkrankung

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

Prognose für invasive Rezidive scheint besser zu sein als bei primären invasiven Karzinomen. Ca. 50% der Rezidive sind invasiv.