

Hauptthema am SGGG-Jahreskongress 2016

# State of the Art 2016 – Ductales Carcinoma in situ

**Die Rolle der bildgebenden Diagnostik auch für die Risikostatifizierung eines DCIS wurde im Rahmen eines der Hauptthemen des SGGG-Jahreskongresses 2016 aufgegriffen. Die Bedeutung der Resektionsränder für eine erfolgreiche Therapie wurde ebenso hervorgehoben wie Möglichkeiten einer Systemtherapie und die individualisierte Behandlung. Zwei Kurzvorträge behandelten Schweizer Studien mit Brustkrebspatientinnen.**

Das ductale Carcinoma in situ (DCIS) wird meist im Rahmen eines Mammographiescreenings erkannt. Ein DCIS ist nicht zwingend als eine Präkanzerose zu betrachten, stellt jedoch eine Risikoläsion dar, die heute meist brusterhaltend operiert wird. Trotz vieler Fortschritte bei der Diagnose und einer guten Prognose bestehen noch immer Bedenken bezüglich einer unzureichenden aber auch einer zu intensiven Behandlung.

## Die Rolle der Bildgebung beim DCIS



Prof. J.Y. Meuwly

Die Aussage: «Es ist die Mammographie, welche es erlaubt einen DCIS zu entdecken», belegte Prof. Dr. med Jean-Yves Meuwly, Lausanne mit eindrücklichen Zahlen aus dem Kanton Fribourg. Kleine Brustläsionen werden nur im Mammographiescreening erkannt, während ab einem T1 der Anteil an opportunistisch entdeckten Läsionen zunimmt. Epidemiologische Zahlen unterstreichen dies (1).

Die Frage, wie das optimale Vorgehen nach der Diagnose eines DCIS aussehen soll, ist schwierig zu beantworten. Zum einen ist die Pathophysiologie des DCIS noch nicht verstanden und es liegen kaum Kenntnisse dazu vor, in welchen Fällen ein DCIS zu einem invasiven Karzinom fortschreitet. Das Bestreben, möglichst präzise Diagnosemethoden mit entsprechender Risikoeinschätzung einsetzen zu können ist daher gross, um eine Übertherapie, aber auch um frühzeitige Therapiegelegenheiten zu vermeiden.

In der Mammographie wird ein DCIS in 93% der Fälle als Mikrokalzifikation aufgedeckt, die als Hauptmerkmal eines DCIS gilt. Die unterschiedliche Morphologie dieser Kalzifikationen kann einem Malignitätsrisiko zugeordnet werden, wobei die Spanne relativ gross ist (z. B. amorph: 20%; fein linear verästelt: 70%) (2). Um die Diagnose einzugrenzen, darf eine stereotaktisch gestützte Vakuumbiopsie durchgeführt werden.

Mit einem MRT kann ein DCIS mit einer hohen Sensitivität gefunden werden (3), wenngleich Mikrokalzifikationen nicht abgebildet werden. Mikroinvasive Läsionen nehmen Kontrastmittel auf und werden als «Non-Mass-like Enhancements» sichtbar gemacht, womit die Sensitivität ansteigt. Die diffusionsgewichtete Bildgebung

(DWI; Diffusion-Weighted Imaging) hat das Potenzial, die Diagnose eines DCIS weiter zu verbessern.

Zusammenfassend wies der Referent darauf hin, dass das MRT bei Vorliegen einer nicht kalzifizierten BI-RADS 3 Läsion einen negativen Vorhersagewert von 100% hat und dort sinnvoll eingesetzt werden kann. Bei Mikrokalzifikationen (BI-RADS4) liegt der negative Vorhersagewert zwischen 76 und 97%. Bei ca. 20% fraglicher Diagnose sollte diese Methode nicht herangezogen werden, denn ein DCIS kann nicht ausgeschlossen werden, so der Referent. In diesem Fall sollte eine stereotaktische Makrobiopsie zum Einsatz kommen.

Bis heute gab es keine Daten, die zeigen, dass der Nachweis eines DCIS in Mammographie-Screeningprogrammen die Brustkrebs Todesrate vermindert. Eine neue Studie mit über 5 Millionen Frauen des NHS Screeningprogramms zeigt hingegen auf, dass der Nachweis und die Behandlung eines DCIS die Entstehung einer invasiven Erkrankung verhindern kann (4).

## Gibt es optimale Resektionsränder beim DCIS?

«Ein DCIS ist eine schwierig zu beurteilende Erkrankung, auf der einen Seite hat diese Erkrankung eine gute Prognose, es gibt wenig Rezidive und Todesfälle, aber sie kommen eben doch vor, auch wo der Tumor vollständig entfernt wurde», fasst Prof. Dr. med. Walter Jonat, Kiel die Problematik bei einem DCIS zusammen. Eine wichtige Aussage einer neuen Studie mit über 100 000 Frauen lautet, dass ein Lokalrezidiv durch eine Strahlentherapie oder eine Mastektomie verhindert werden kann, Fernmetastasen können jedoch trotzdem auftreten, d. h. die Mortalität ist durch diese Therapiemassnahmen nicht reduziert (5).



Prof. W. Jonat

Ziel der Beurteilung des Resektionsrandes ist, Patientinnen zu identifizieren, die eine grössere Tumorlast tragen und reoperiert werden müssen (Nachresektion, Mastektomie). Weiter gilt es, diese von solchen zu unterscheiden, die vermutlich tumorfrei sind und eine brusterhaltende Therapie erhalten können.

Bei einem invasiven Karzinom spielt ein positiver Resektionsrand («ink on cancer») eine Rolle für das Auftreten eines Lokalrezidivs. Was ist der Wissensstand zu einem positiven Resektionsrand bei einem DCIS? Ein fokal positiver Befund kann mit einem extensiven Befall an anderer Stelle einhergehen und dies auch bei einem Low Grade DCIS (6). Untersuchungen der Wundhöhle bei negativem Resektionsrand konnten bestätigen, dass in weniger als 1 mm vom Rand der Wundhöhle noch 49% positive Herde zu finden waren. Es sind die klinischen Beobachtungen nach Resektion eines DCIS, welche zur Festlegung des Resektionsrandes herangezogen werden sollten.

In einer neueren Studie wurde das Auftreten eines Rezidivs nach Lumpektomie mit und ohne Strahlentherapie in Abhängigkeit der Breite des Resektionsrandes untersucht. Dieser hat bei Anwendung einer Strahlentherapie keinen signifikanten Einfluss auf das Rezidivrisiko, während ein schmalerer Resektionsrand ohne Strahlentherapie das Rezidivrisiko erhöht. Bei Frauen, die sich gegen eine Strahlentherapie entscheiden, sollten daher breitere Resektionsränder vorgesehen werden (7). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass ein Resektionssaum von mindestens 2 mm das Rezidivrisiko senkt, ein grösserer Resektionsrand das Rezidivrisiko jedoch nicht weiter beeinflusst (8).

Für die von einem DCIS betroffenen Frauen hat die Vermeidung eines Rezidivs die höchste Priorität bei der Therapiewahl. In diesem Licht sollte auch die Umsetzung der Erkenntnisse zur Bedeutung des Resektionsrands gesehen werden.

### Systemtherapie nach DCIS?

Seit langem ist bekannt, dass eine Tamoxifentherapie (in Kombination mit einer Radiotherapie) invasive Rezidive nach 5 Jahren mit einer absoluten Differenz von 2.1% (ipsilateral) und 1.8% (kontralateral) verhindert (9). Auch nicht-invasive Rezidive werden verhindert, ähnliche Ergebnisse zeigt auch eine Studie neueren Datums (10). Die Tamoxifentherapie hatte jedoch in keiner der Studien einen Einfluss auf die Überlebensrate.

Neben Tamoxifen steht für die Systemtherapie der nicht-steroidal Aromatasehemmer Anastrozol zur Verfügung. In einer Vergleichsstudie mit 3000 postmenopausalen Frauen konnte gezeigt werden, dass Anastrozol Tamoxifen hinsichtlich des brustkrebsfreien Zeitintervalls überlegen ist. Dieser Vorteil ist jedoch nur bei Patientinnen unter 60 Jahren vorhanden (11). Beim rezidivfreien Überleben wurde kein signifikanter Unterschied gefunden. Eine weitere Studie mit knapp 3000 postmenopausalen Frauen fand hinsichtlich des brustkrebsfreien Intervalls keine Unterschiede bei der Systemtherapie mit den beiden Wirkstoffen (12). Mit Anastrozol ist möglicherweise eine vorteilhaftere Behandlungsmöglichkeit, neben Tamoxifen aber zumindest eine zweite Option für die Systemtherapie vorhanden.

Die Vorteile einer systemischen Therapie sind vorhanden: Die Therapie vermindert sowohl ipsi- als auch kontralateral das Auftreten eines Rezidivs bzw. eines primären Karzinoms, reduziert aber nicht das Todesfallrisiko. Dem stehen die für die Patientinnen negativen Begleiterscheinungen einer systemischen Therapie (Tamoxifen: Hitzewallungen, Venenthrombosen, Endometriumkarzinom etc. und Anastrozol: muskuloskeletale Schmerzen, Verminderung der Knochendichte, Erhöhung des Frakturrisikos) gegenüber. Bei der Therapieentscheidung müssen die Vor- und Nachteile individuell mit der Patientin diskutiert werden. Für den Referenten, **Prof. Dr. med. Stefan Aebi**, Luzern stellt die Systemtherapie jedoch keine unbedingte Empfehlung dar.

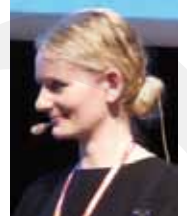


Prof. S. Aebi

### Tumorcharakteristika und Behandlung bei älteren Brustkrebspatientinnen

Ältere Frauen (Durchschnittsalter 81.6 Jahre) weisen bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms im Vergleich zu jüngeren Frauen

ein fortgeschritteneres Tumorstadium auf als postmenopausale jüngere Frauen. Darüber hinaus finden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede, wie bei einem Berner Patientinnenkollektiv gezeigt werden konnte. Auf therapeutischer Seite hat sich gezeigt, dass die Empfehlungen des Tumorboards in 32% der Fälle nicht befolgt werden und die Patientinnen vor allem bezüglich adjuvanter Therapie unterversorgt sind, so die Referentin **Dr. med. Stefanie Neumann**, Bern.



Dr. S. Neumann



Dr. F. Schwab

### BI-RADS-Klassifizierung und Tsukuba-Score

In einer Studie, vorgestellt von **Dr. med. Fabienne Schwab**, Basel wurde die intra- und interobserver Übereinstimmung bei der Beurteilung von sonographischen B-Bildern (BI-RADS Score) und den dazugehörigen Bildern der Elastographie (Tsukuba Score) untersucht. Die interobserver Übereinstimmung war als moderat bis gut zu beurteilen, wobei dies bei der Einstufung der B-Bilder besser gelang. Die Intraobserver-Beobachtungen wiesen eine sehr gute Übereinstimmung auf.

▼ Dr. Ines Böhm

Quelle: Hauptthema «Ductales Carcinoma in situ (DCIS) – State of the Art 2016» am SGGG Jahreskongress am 24.6.2016

#### Literatur:

- 1 Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst Monogr 2010;41:139–141
- 2 Hofvind S et al. Mammographic morphology and distribution of calcifications in ductal carcinoma in situ diagnosed in organized screening. Acta Radiol. 2011 Jun 1;52(5):481–7
- 3 Kuhl CK et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. Lancet 2007; 370: 485–92
- 4 Duffy SW et al. Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: a retrospective population-based study. Lancet Oncol 2016;17:109–114
- 4 Narod SA et al. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. JAMA Oncol. 2015;1:888–96
- 6 Faverly DL et al. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. Semin Diagn Pathol. 1994 Aug;11(3):193–8
- 7 Van Zee KJ et al. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated With Breast-conserving Surgery for 30 Years. Ann Surg 2015;262:623–31
- 8 Marinovich ML et al. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. Ann Surg Oncol. 2016 Aug 15. [Epub ahead of print]
- 9 gical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1993–2000
- 10 Cuzick J et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. Lancet Oncol 2011;12:21–9
- 11 Margolese RG et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 2016;387:849–56
- 12 Forbes JF et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): A double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2016;387:866–73