Carcinoma in situ forandringer i brystet (DCIS og LCIS)

Version 2.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
17.februar 2025 (DBCGs retningslinieudvalg)
Administrativ godkendelse
18. juni 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. august 2027

INDEKSERING
DBCG, duktalt karcinom in situ, DCIS, lobulært karcinom in situ, LCIS, pleomorf LCIS

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.1

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Anbefaling 3 er afstemt med de mammaradiologiske retningslinier vedr. brug af MR mammografi ved okkult cancer og Pagets disease of the Nipple
Referencer	Referencer til andre DBCG retningslinier er opdateret
Litteraturgennemgang	Opdaterede referencer er indsat
Formulering af anbefalinger	Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen, og anbefalinger og indhold er vurderet gældende
Forfattere	Enkelte forfatteres titler og arbejdssteder er opdateret

Se bilag 1 for tidligere versioners ændringslog

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 4
Udredning ved mistanke om DCIS 4
Patologi undersøgelse af operationspræparat ved DCIS 4
Kirurgisk behandlingsstrategi ved DCIS 4
Onkologisk efterbehandling ved DCIS 5
Håndtering af lobulært karcinom in situ (LCIS) 5
2. Introduktion 7
3. Grundlag 9
Udredning ved mistanke om DCIS 9
Patologi undersøgelse af operationspræparat ved DCIS 11
Kirurgisk behandlingsstrategi ved DCIS 12
Onkologisk efterbehandling ved DCIS 22
Håndtering af lobulært karcinom in situ (LCIS) 24
4. Referencer 26
5. Metode 32
6. Monitorering 34
7. Bilag 35
8. Om denne kliniske retningslinje 36

1. Anbefalinger (Quick guide)

Udredning ved mistanke om DCIS

1. **Ved mammografisk eller klinisk mistænkt DCIS stilles diagnosen histologisk og med fordel ved vacuum-biopsi (A).**

2. **Mammografisk påviste, suspekte mikroforkalkninger biopteres røntgenvejledt (stereotaktisk) (B)**

3. **Ved isoleret Paget´s disease of the Nipple uden fund ved klinisk mammografi inkl. UL foretages udredning med CE MR-mammografi (B)**

Patologi undersøgelse af operationspræparat ved DCIS

4. **Patologiundersøgelsen af operationspræparatet bør omfatte vurdering af afstand til nærmeste resektionsrand (A), læsionens største udstrækning og gradering (C), samt forekomst af mikropapillært vækstmønster og evt. forekomst af mikroforkalkninger (B)**

Kirurgisk behandlingsstrategi ved DCIS

5. **Brystbevarende operation og strålebehandling bør anvendes som standard ved behandling af DCIS. Mastektomi bør anvendes ved udbredte forandringer, hvor der foreligger kontraindikation for lumpektomi, eller hvor patienten ønsker det (B)**

6. **Der anbefales en mikroskopisk fri margen på ≥ 2 mm ved brystbevarende operation for DCIS (B)**

    - **Såfremt operatøren vurderer, at resektionsranden følger den anatomiske brystgrænse (dvs. den subkutane fascie/bundfascien er medtaget) betragtes indgrebet som radikalt (D)**

    - **Er den tilstræbte radikalitet ikke opnået anbefales re-resektion (B)**

7. **Mastektomi ved DCIS kan udføres som hudbesparende mastektomi med samtidig umiddelbar rekonstruktion (B)**

    - **Der kan udføres papil-areolabesparende mastektomi, såfremt det billeddiagnostisk vurderes at indgrebet vil være radikalt (C)**

8. **Sentinel (SN) procedure skal kunne udføres ved præoperativ DCIS-diagnose hos patienter med:**
   - **mastektomi for DCIS (B)**
   - **lumpektomi for DCIS ved:**
     - **placering, hvor operation kompromitterer lymfedrænage til aksillen f.eks. læsioner i øvre laterale kvadrant eller ved excision af papil-areolakomplekset (D)**
     - **tumordannende/palpabel DCIS (B)**
     - **meget stor udbredning (> 50 mm målt mammografisk) (B)**
     - **Van Nuys gruppe 3 læsioner (B)**
9. **Aksilstatuering er ikke indiceret hos patienter:**
   - **hvor der efter operation udelukkende findes DCIS ved endelig patologi (B)**
   - **med operation for isoleret Paget´s disease of the nipple uden billeddiagnostiske fund i brystet (D)**

Onkologisk efterbehandling ved DCIS

10. **Strålebehandling efter lumpektomi for DCIS, Paget's disease of the Nipple og pleomorf variant af LCIS anbefales som helbrystbestråling uden medbehandling af regionale lymfeknuder og følger kriterier som ved manifest karcinom (A)**
11. **Strålebehandling efter mastektomi for DCIS anbefales ikke (B)**
12. **Patienter med mikroinvasion og/eller med lymfeknudemetastase uden påvist invasiv vækst behandles som invasivt karcinom (B)**

Håndtering af lobulært karcinom in situ (LCIS)

13. **Fund af pleomorf/florid lobulært karcinom in situ (LCIS) håndteres som DCIS (B)**
14. **Patienter med tilfældigt fund af klassisk LCIS ved 1) grovnålsbiopsi ledsaget af normal mammografi/UL eller ved 2) excisionsbiopsi indgår i kontrolforløb med klinisk mammografi hvert 2. år, indtil overgang til populationsscreening (D)**

15. Patienter med klassisk LCIS fundet ved grovnålsbiopsi/stereotaktisk biopsi og med patologisk fund ved mammografi/UL tilbydes excision af området. Ved fortsat klassisk LCIS som værste fund i ekscisionsbiopsi, følges patienten fremover med klinisk mammografi hvert 2. år, indtil overgang til populationsscreening (D)

2. Introduktion

Duktalt carcinoma in situ (DCIS) i brystet er karakteriseret ved forekomst af neoplastiske epiteliale celler beliggende intraduktalt uden mikroskopiske tegn på invasion gennem basalmembranen til det omgivende stroma. DCIS omfatter et bredt spektrum fra højtdifferentierede læsioner (low grade) til lavt differentierede, aggressive læsioner (high grade). Sammenhængen mellem DCIS og invasiv brystkræft er ikke fuldstændig klarlagt, men litteraturen påviser forskellige, signifikante risikofaktorer mellem DCIS og senere udvikling af invasiv sygdom såsom high-grade DCIS, yngre kvinder og mammografiske suspekte mikroforkalkninger (1) [4]. DCIS er ikke et obligat forstadium til brystkræft, og ikke alle DCIS-læsioner progredierer til invasiv brystkræft. Flere "Active Surveillance Clinical Trials" er aktuelt i gang (UK: LORIS, Europa: LORD, US: Comet, Japan: LORETTA) for at afdække sammenhæng mellem low-grade DCIS og progression til invasiv sygdom. Det undersøges bl.a. hvorvidt kirurgi skal vige til fordel for regelmæssig kontrol af patienter med low-grade DCIS (2) [1b] (3) [2a].

Det skønnes, at uden sufficient kirurgisk behandling vil 30-50% af DCIS-patienterne udvikle invasive karcinomer - de fleste indenfor en 10-års periode (4) [2a], (5) [2c]. High-grade DCIS synes at progrediere hurtigere og hyppigere til invasiv cancer end low-grade DCIS (6) [2b]. Ekstensiv udbredelse af DCIS, specielt de palpable læsioner, er associeret med øget hyppighed af invasion, ligesom de har en højere grad af multifokalitet, lokal recidiv rate og dårligere overlevelse (4) [2a]. Histologisk subtype med komedonekrose er associeret med mere udbredte læsioner med større risiko for mikroinvasion (4) [2a].

Prævalensen af DCIS er steget betragteligt som følge af indførelsen af screening. Før screeningsprogrammer blev indført i Vesten, udgjorde DCIS mindre end 5% af alle ny-diagnosticerede maligne neoplasier – nu er andelen steget betragteligt (2) [1b], (6) [2b], (7) [2c], (8) [2b], (9) [2b], (10) [5]. Nationale og europæiske guidelines anbefaler, at DCIS udgør mellem 10% og 20% af screeningsdetekterede maligne forandringer (5) [2c]. I første nationale mammografiscreeningsrunde i Danmark afsluttet 2010, hvor alle undersøgelser blev udført på digitalt udstyr, udgjorde DCIS 12,3 % af de maligne diagnoser jf. side 18 i Årsrapport DKMS 2010 (11) [2c]. I femte nationale screeningsrunde, afsluttet 2019, udgjorde DCIS 13,7 % jf. side 19 Årsrapport DKMS 2019 (5) [2c]. Andelen af DCIS i Danmark er således stabil.

Lobulært karcinom in situ (LCIS) er en noninvasiv neoplastisk læsion karakteriseret ved proliferation af neoplastiske celler i den terminale dukto-lobulære enhed (12). Klassisk LCIS regnes ikke som et egentligt forstadie, men anses for at være en risikofaktor for brystkræft både ipsi- og kontralateralt. En sjælden variant af LCIS er beskrevet som pleomorf LCIS (PLCIS) (13). Den reelle incidens af LCIS er ukendt, idet der ikke er karakteristiske kliniske eller radiologiske kendetegn. Incidensen er derfor proportional med antallet af biopsier, der er foretaget i en population. Ved gennemgang af benigne biopsier er incidensen 0,5 –3,6% afhængig af de diagnostiske kriterier (14). Autopsistudier og studier, hvor der er foretaget sampling af ipsilaterale og kontralaterale bryst, har vist en forekomst af bilateralitet for LCIS i 22- 60% af patientmaterialet (15, 16), mens forekomsten af multifokalitet i ipsilaterale bryst angives til 70% (17). Størstedelen af patienter med LCIS udviser ikke abnormiteter ved mammografi eller MR

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
In situ forandringer i brystet er forbundet med varierende risiko for udvikling til brystkræft. Den øgede detektion af DCIS efter indførelse af mammografi screening har ikke ført til et fald i forekomsten af brystkræft. Da en del af DCIS enten ikke vil udvikle sig til brystkræft eller vil udvikle sig på et meget senere tidspunkt i livet, er det fremført, at diagnosen kan medføre overdiagnostik og overbehandling (18-21), og denne kritik er også blevet fremsat i Danmark (22).
Formålet med retningslinjen er at sikre at udredning på mistanke om DCIS og behandling, hvor diagnosen bekræftes, udføres optimalt, herunder at overbehandling undgås.
Generelle principper for billedmæssig udredning og monitorering, patologi-relaterede procedurer og onkologisk behandling (herunder strålebehandling) er beskrevet under de mere generelle afsnit af DBCG´s retningslinjer.

Patientgruppe

Alle patienter med diagnosticeret in situ forandringer i brystet (DCIS eller LCIS) og/eller med Paget´s disease of the Nipple.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.
Retningslinjen henvender sig primært til klinikerne (læger), der deltager i det multidisciplinære team, der varetager diagnostik og behandling af DCIS og LCIS.

3. Grundlag

Udredning ved mistanke om DCIS

1. **Ved mammografisk eller klinisk mistænkt DCIS stilles diagnosen histologisk og med fordel ved vacuum-biopsi (A).**

2. **Mammografisk påviste, suspekte mikroforkalkninger biopteres røntgenvejledt (stereotaktisk) (B)**

3. **Ved isoleret Paget´s disease of the Nipple uden fund ved klinisk mammografi inkl. UL foretages udredning med CE MR-mammografi (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 1-2

I alt 21 studier er gennemgået som evidensgrundlag for ovenstående anbefalinger:
2 prospektive studier, det ene resultater fra et igangværende randomiseret trial (2, 23) 1 prospektivt igangværende international surveillance trial af low risk DCIS (3); 3 systematiske review artikler af hhv. 103, 70 og det tredje af et ikke nærmere angivet antal studier (4, 24, 25); 1 multiinstitutionel review artikel fra 16 forskellige sites (26); 11 review artikler af kvinder med biopsiverifiveret DCIS, det største med gennemgang af 10.415 DCIS-cases selekteret fra Netherlands Cancer Registry, det næststørste med gennemgang af 4.173 DCIS-cases selekteret fra det Canadiske Cancerscreenings program (1, 6, 7, 9, 27-29). Desuden 2 retrospektive databasestudier af alle screenede kvinder i Danmark, første og femte nationale runde, DKMS Årsrapport 2010 og 2019 (5-11). Enkelt ekspertmening mhp. overdiagnosticering (10).

Hos ikkescreenede patienter præsenterer DCIS sig hyppigst som en palpabel knude, ved papiludflåd eller som Paget's disease of the nipple, men disse symptomatiske tilfælde udgør kun ca. 10% af alle ny-diagnosticerede DCIS-tilfælde (2) [1b], (4) [2a], (30) [2b]. Oftest er DCIS nonpalpabel og påvises ved mammografi, typisk som områder med uensartede, duktalt arrangerede, segmentært lejrede mikroforkalkninger med eller uden bløddelsabnormiteter. I op til 23% af alle DCIS-tilfælde er der ikke mikrokalk i læsionen. På mammografi og UL ses DCIS uden mikrokalk vanskeligt, og læsionerne kan fremtræde okkulte eller uspecifikke (30) [2b]. UL har lavere sensitivitet for in situ forandringer end mammografi (4) [2a], (31) [2b], (10) [5].

MR har en højere sensitivitet for DCIS forandringer end mammografi og UL med en øget detektering af in situ både med og uden mikrokalk, specielt high grade fremfor low grade (6) [2b], (30) [2b], (10) [5]. Sensitiviteten for in situ på MR varierer mellem 77-96% (2) [1b], (31) [2b]. MR er bedre end mammografi og UL til vurdering af udbredningen af DCIS både med og uden mikrokalk (23) [1b], (24) [3a], (32) [2c], (6) [2b]. MR kan dog ikke skelne mellem en ren in situ og læsion med et invasivt fokus; ej heller mellem high grade og low grade læsioner (30) [2b].

DCIS udviser varieret morfologi på MR: masse, fokus, men oftest non-mass enhancement (opladning, som ikke er associeret med en 3-dimensionel struktur), der kan være vanskelig at adskille fra almindelig baggrundsopladning af brystvævet (28) [2c], (30) [2b]. Falsk positive fund er en kendt ulempe ved MR (2) [1b]. Flere studier, herunder det multicenter randomiserede COMICE studie (2010) har vist, at MR ikke nedsætter reekscisionsraten signifikant, men fører til flere mastektomier og til overdiagnosticering (32) [2c], (6) [2b], (10) [5]. Rutinemæssig brug af MR præoperativt for staging af DCIS er derfor fortsat omdiskuteret (28) [2c], (30) [2b].

Ved mammografisk eller klinisk mistænkt DCIS bør diagnosen stilles histologisk. Cytologisk undersøgelse er uegnet til endelig diagnostik af DCIS, idet man ikke sikkert kan adskille non-invasive og invasive neoplasier, hvortil kommer en ret betydelig risiko for falsk negativt resultat (1) [4]. Der henvises i øvrigt til retningslinier for Patologiprocedurer og molekylærpatologiske analyser ved brystkræft, med henblik på beskrivelse af den histologiske undersøgelse af nålebiopsier med mikroforkalkninger.

Mammografisk påviste, suspekte mikroforkalkninger biopteres røntgenvejledt (stereotaktisk vacuumbiopsi). Ved efterfølgende røntgenfotografering af vævscylindrene sikres, at disse indeholder repræsentative mikroforkalkninger, gerne i 3 eller flere af vævscylindrene. Det er vigtigt, at mikroforkalkningerne er repræsentative, idet der sagtens kan være flere typer af mikroforkalkninger i brystet, f.eks. skleroserende adenose, samtidigt med DCIS. Både vævscylindre med og uden mikrokalk på røntgen skal sendes til patologiundersøgelse, da der kan være DCIS i begge. Patologiundersøgelse kan vise diskret mikrokalk, som ikke altid kan ses i vævscylindrene på røntgen (29) [4], (30) [2b]. I litteraturen anbefales minimum 10, gerne 12 vævscylindre (26) [2c], (29) [4].
Den diagnostiske nøjagtighed øges ikke yderligere ved udtagning af mere end 12 cylindre pr læsion (25) [1a], (33) [4].
Vacuumbiopsier nedsætter, men eliminerer ikke risikoen for, at der findes invasiv cancer i læsionen i det histopatologiske præparat. Underestimatet opgøres noget varierende i forskellige studier. I et systematisk review og metaanalyse af 70 studier af Huang et al. opgøres underestimatet ved vacuumbiopsi til 11,05% og ved UL-vejledt histologisk biopsi til 22,98% af DCIS-tilfældene (25) [1a].
Ved flere separate foci med suspekte mikroforkalkninger bør der, såfremt det er afgørende for valg af operationstype, foretages histologisk biopsi af to områder.
Ved manglende konsensus mellem radiologi og patologi må yderligere diagnostik foretages, evt. med diagnostisk excisionsbiopsi (25) [1a], (1) [4], (28) [4], (27) [2b].

Ad anbefaling 1-3
Der henvises til retningslinje om Klinisk mammaradiologi – prioriteringsgrupper

Patientværdier og – præferencer

Ud fra klinisk erfaring kan langt de fleste patienter kooperere til vacuumbiopsi, og der er generelt stor patient compliance.

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på den solide evidens for, at histologisk biopsi af mikroforkalkninger er nødvendig for at opnå en pålidelig diagnose præoperativt. Vacuumbiopsi er at foretrække, da underestimatet ift. invasion er noget mindre end ved grovnålsbiopsi (25) [1a].

Bemærkninger og overvejelser

Såfremt en suspekt gruppering af mikrokalk, palpabel eller non-palpabel, kan identificeres ultrasonisk, hvilket især er tilfældet ved samtidig tumordannelse, er det almindelig klinisk praksis at foretage UL-vejledt histologisk biopsi af læsionen. Indhold af mikrokalk i de udtagne vævscylindre kontrolleres med røntgenundersøgelse. Man foretager i disse tilfælde ikke vacuumbiopsi i første omgang, men evt. senere i udredningsforløbet, såfremt der ikke er overensstemmelse mellem biopsisvar og de radiologisk og kliniske fund. Udførelsen af vacuumbiopsi er ressourcekrævende, hvorfor denne selektering er logistisk hensigtsmæssig og ikke ændrer outcome for patienten.

Patologi undersøgelse af operationspræparat ved DCIS

4. Patologiundersøgelsen af operationspræparatet bør omfatte vurdering af afstand til nærmeste resektionsrand [A], læsionens største udstrækning og gradering [C], samt forekomst af mikropapillært vækstmønster og evt. forekomst af mikroforkalkninger (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 4

I alt 11 studier er gennemgået. En metaanalyse, et systematisk review med 44 studier samt yderligere tre reviews, 5 kohortestudier og en konsensus-guideline. Desuden er lærebog "WHO classification of Tumours of the Breast, 4th edition" anvendt som beslutningsgrundlag.

Betydningen af læsionens størrelse er omdiskuteret som prognostisk faktor. I en nylig metaanalyse af Visser et al. fandtes udbredningen af DCIS ikke at have betydning for ipsilateralt invasivt recidiv efter DCIS (32), mens den i et systematisk review af 44 artikler var associeret med en øget risiko for ipsilateral event, omfattende såvel in situ som invasivt recidiv (34) [2a].

High grade DCIS og comedo nekrose er tilsvarende i nogle studier blevet associeret med større risiko for ipsilateralt recidiv (in situ/invasivt) bla. i et studie af 9938 britiske kvinder med screeningsdetekteret DCIS (35) samt i metaanalysen af Wang et al. (34).
I forhold til rent invasivt recidiv, fandt et hollandsk populationsbaseret kohorte-studie af 10,090 patienter (36) ikke signifikant association med histologisk grad, mens der modsat fandtes en signifikant sammenhæng i metaanalysen af Visser et al. (32). Van Nuys klassifikationen er i Danmark valgt til gradering pga. historik og mulighed for databaseopgørelse i DBCG, men generelt er der dårlig evidens for valg af klassifikation (36-38), hvilket sammen med en dårlig interobservatør reproducerbarhed svækker grad som prognostisk markør [4].

Der er evidens for, at mikropapillær DCIS udgør en særlig gruppe med dårligere outcome, idet de ofte har en mere ekstensiv udbredning i brystet med større risiko for recidiv (12, 39, 40) [2b/2c].

Identifikation af mikroinvasive foci er i mindre studier fundet associeret med histologisk grad og læsionens størrelse (41) [2b].

Der er evidens for, at vurdering af resektionsrande har prognostisk betydning (42) [1b] (se endvidere anbefaling 6)

Der henvises endvidere venligst til Retningslinier for Patologiprocedurer og molekylærpatologiske analyser ved brystkræft

Patientværdier og – præferencer

Håndteringen af operationspræparaterne relaterer sig kun indirekte til patientpræferencer (f.eks. ønske om mastektomi og evt. rekonstruktion.)

Rationale

Håndteringen af operationspræparaterne er med vægt på radikalitet og fund af evt. invasive foci, da dette kan have umiddelbar behandlingsmæssig konsekvens, mens histologisk grad og type giver prognostisk information.

Kirurgisk behandlingsstrategi ved DCIS

5. **Brystbevarende operation og strålebehandling bør anvendes som standard ved behandling af DCIS. Mastektomi bør anvendes ved udbredte forandringer, hvor der foreligger kontraindikation for lumpektomi, eller hvor patienten ønsker det (B)**

6. **Der anbefales en mikroskopisk fri margen på ≥ 2 mm ved brystbevarende operation for DCIS (B)**

    - **Såfremt operatøren vurderer, at resektionsranden følger den anatomiske brystgrænse (dvs. den subkutane fascie/bundfascien er medtaget) betragtes indgrebet som radikalt (D)**

    - **Er den tilstræbte radikalitet ikke opnået anbefales re-resektion (B)**

7. **Mastektomi ved DCIS kan udføres som hudbesparende mastektomi med samtidig umiddelbar rekonstruktion (B)**

    - **Der kan udføres papil-areolabesparende mastektomi, såfremt det billeddiagnostisk vurderes at indgrebet vil være radikalt (C)**

8. **Sentinel (SN) procedure skal kunne udføres ved præoperativ DCIS-diagnose hos patienter med:**

   - **mastektomi for DCIS (B)**
   - **lumpektomi for DCIS ved:**
     - **placering, hvor operation kompromitterer lymfedrænage til aksillen f.eks. læsioner i øvre laterale kvadrant eller ved excision af papil-areolakomplekset (D)**
     - **tumordannende/palpabel DCIS (B)**
     - **meget stor udbredning (> 50 mm målt mammografisk) (B)**
     - **Van Nuys gruppe 3 læsioner (B)**

9. **Aksilstatuering er ikke indiceret hos patienter:**

   - **hvor der efter operation udelukkende findes DCIS ved endelig patologi (B)**
   - **med operation for isoleret Paget´s disease of the nipple uden billeddiagnostiske fund i brystet (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 5

Evidensen for anbefalingen omkring valg af kirurgisk behandling er relativt sparsom og bygger primært på en metaanalyse med i alt 26 prospektive eller retrospektive kohortestudier [2a]. Anbefalingen om post-lumpektomi strålebehandling er rodfæstet i EBCTCG metaanalysen fra 2010 [1a].

I en metaanalyse fra 2015 af Stuart, Houssami, Tayler et al. (43), hvor langtidsrecidiv og mortalitet blev analyseret, er betydning af den loko-regionale behandling vurderet i forhold til lokalt recidiv (LR) og overlevelse. Der blev inkluderet 26 studier med over 9000 patienter, hvor det var muligt at udtrække 10-års data fra. Metaanalysen viste en entydig og signifikant tendens med bedre lokal kontrol i takt med mere omfattende lokoregional behandling: biopsi alene, brystbevarende kirurgi (BCS), BCS+stråleterapi (RT) og mastektomi. LR-raten (totalt) over 10 år var henholdsvis 27,8%, 25,5%, 13,6% og 2,6% i de fire grupper. De tilsvarende hyppigheder for invasivt recidiv var 26,6%, 11,0%, 7,4% og 2,5%. Der blev udført meta-regressionsanalyse, hvor der justeredes for alder og periode, og med baggrund heri blev der foretaget sammenligning, der viste, at LR raten (både totalt og for invasivt recidiv) var signikant lavere for mastektomi, og at LR raten var signifikant lavere efter BCS+RT i forhold til både BCS og biopsi alene. Dette til trods var der ingen signifikant forskel i den brystkræftspecifikke overlevelse mellem grupperne. I meta-regressionsanalysen var brystkræftmortaliteten henholdsvis 2,7%, 2,0%, 1,9% og 1,3% [2a].

At der ikke er signifikant forskel på den brystkræftspecifikke overlevelse er også dokumenteret i store SEER-baserede opgørelser. I et studium fra 2015, hvori der indgik i godt 108.000 patienter, der blev behandlet for brystkræft i perioden 1988 – 2011, fandt man i en ujusteret analyse, at 10-årig brystkræftspecifik mortalitet var

højest hos patienter, der havde gennemgået mastektomi frem for BCS +/- RT (RR 1,45 [95% CI 1,18.- 1,79]), men i en justeret analyse var dette ikke signifikant (RR 1.20 [95% CI 0,96-1,50]) (44). Et lignende SEER-studium baseret på patienter behandlet i perioden 1998 til 2014 af mere end 146.000 patienter, der havde fokus på betydning af strålebehandlingen, kom frem til et lignende resultat, der dog var signifikant. I det studium var 15-års brystkræftspecifik dødelighed 1,74% for patienter, der fik BCS og RT, og HR for at dø af brystkræft var omkring 25% reduceret for patienter med BCS + RT i forhold til såvel BCS uden RT (HR 0,77 [95% CI 0,67.- 0,88]),) og mastektomi (HR 0,75 [95% CI 0,65 – 0,87]) (45).

I EBCTCG overviewet fra 2010 (46) viste metaanalysen, at strålebehandling halverer risikoen for lokalt recidiv af DCIS (in situ og invasivt) over 10 år, men der kunne ikke samtidig påvises en effekt på overlevelsen [1a]. Der var ikke detaljerede oplysninger om margins størrelse, men man opgjorde resultaterne i relation til, om der var "involved margin status" eller ej, og for begge grupper var der en markant effekt af strålebehandling på den 10-årige recidivrate: 26% uden strålebehandling og 12% med strålebehandling ved ikke-involveret margin. Tilsvarende hyppigheder efter involveret margin var henholdsvis 44% og 24%. Metaanalysen forholder sig ikke specifikt til betydning af boost.

Patientværdier og – præferencer

Det vurderes, at patienter med DCIS overordnet vil prioritere brystbevarende behandling frem for mastektomi. Dette understøttes af, at der synes at opnås en bedre quality of life efter brystbevarende kirurgi frem for mastektomi med rekonstruktion (47).

Rationale

Der er aldrig udført et randomiseret studium med henblik på at sammenligne mastektomi med brystbevarende operation. I takt med at BCS har vundet indpas og nu er standard ved operation for invasivt karcinom, er der sket en tilsvarende udvikling i forhold til behandlingen af DCIS, og brystbevarende operation må også her anses for guld standarden, og mastektomi reserveres derfor til tilfælde, hvor BCS ikke kan udføres (48). Det vægtes højt, at risikoen for at dø af brystkræft er lav ved DCIS, og at der ikke er fundet højere mortalitet efter brystbevarende behandling i forhold til mastektomi.

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 6

Baggrunden for anbefalingen er primært en metaanalyse baseret på 20 kohortestudier [2a], 2 store amerikanske opgørelser af resultaterne fra enkelte institutioner [2b] og en registeropgørelse fra det engelske screeningsprogram [2c].

I EBCTCG metaanalysen publiceret i 2010 (46) var der ikke detaljerede oplysninger om margins størrelse. Den markante effekt af strålebehandling med omtrent en halvering af risikoen for lokalt recidiv fandtes både hos patienter med og uden involveret margin.

I en senere metaanalyse publiceret i 2016 blev sammenhængen mellem størrelsen af mikroskopisk resektionsmargin og risikoen for LR estimeret. Metaanalysen inkluderede 20 kohortestudier udført i perioden 1968-2010 og inkluderede i alt 8651 patienter, hvoraf 71% havde modtaget helbrystbestråling (WBRT) (49). Forekomsten af LR var 8,3% med en median observationstid på 78 måneder. Analysen var udført på baggrund af de i artiklerne publicerede aggregerede data. Man havde ikke adgang til individuelle patientdata. Der blev anvendt en såkaldt netværks-metaanalyse (Bayesian analysis), der viste reduceret risiko for LR ved negativ margin overfor positiv margin (OR=0,45 CI:0,30-0,62) [2a]. I forhold til margins størrelse var OR henholdsvis 0,45, 0,32, 0,32 og 0,32 ved >0 eller 1 mm, ≥2 mm, ≥3 mm og ≥10 mm. Dette blev udlagt som argument for en øget risiko for LR ved snæver margin i forhold til ≥ 2 mm, men i en sammenligning var forskellen mellem snæver margin og ≥2 mm dog ikke signifikant (relative OR=0,72 CI:0,47-1,08) [2a]. Metaanalysen kan ikke specifikt svare på, hvilken rolle strålebehandling har i forhold til snæver versus bred margin, men den bekræfter, at strålebehandling har en gunstig indflydelse på risiko for LR. Der er ikke set på boost versus ingen boost.

MD Anderson har i 2017 publiceret deres resultater for brystbevarende behandling af DCIS i perioden 1996-2010 med fokus på betydning af margin og strålebehandling (50). Materialet omfattede næsten 1500 patienter. Det konkluderedes, at såfremt der gives strålebehandling efter BCS, så er størrelsen på margin uden betydning, når der ikke er tale om 'on the ink' [2b]. Således var den 10-årige LRR henholdsvis 4,8% og 3,3% ved marginstørrelse <2 mm og ≥2 mm. Tilsvarende hyppigheder uden strålebehandling opgjordes til 30,9% og 5,4%. Det blev beskrevet, at man i centret arbejder efter en retningslinje, der lægger vægt på en intraoperativ multidiciplinær evaluering af operationspræparater med inddragelse af præparatrøntgen og patologi evaluering. Det er standard at give WBRT til DCIS-patienter ved MD Anderson, og det omfatter også boost, som gives 'skræddersyet' afhængig af margins størrelse: 16 GY/8 ved 0 mm ('on the ink'), 14 Gy/7 ved < 2 mm og 10 Gy/5 ved ≥ 2 mm.

I et næsten samtidigt studium fra Memorial Sloan Kettering (51), der omfattede knapt 3000 patienter, der ligeledes havde gennemgået brystbevarende operation, konkluderede man også, at der var forøget risiko for LRR ved positiv margin i forhold til negativ margin og at recidivraten mindskedes med margins størrelse. ≤2 mm, >2-10 mm, >10 mm. Man foretog også en multivariat analyse, hvor der justeredes for kliniske og histopatologiske faktorer samt behandling. Denne viste, at størrelsen af den negative margin ikke signifikant havde betydning for recidivraten, hvis der var givet strålebehandling [2b].

I 2020 er der kommet en opgørelse baseret på resultater fra det engelske screeningsprogram (52). Der har man i perioden 1988-2014 diagnosticeret godt 35.000 kvinder med DCIS. I dette materiale indgår både patienter behandlet med BCS og mastektomi. I denne gruppe af kvinder var der en øget hyppighed og dødelighed af brystkræft. Efter 20 år fandt man således en incidens på 15,6% mod forventet 6,1% og en dødelighed af brystkræft på 3,2% mod forventet 1,6%. Forekomsten af ipsilateralt invasivt recidiv var lavest efter mastektomi: justeret RR 0,65 (0,45-0,92) mod 1 ved BCS+RT og 1,43 (1,05-1,93) ved BCS-RT. Der var kun oplysninger om margins størrelse i godt 16.000 tilfælde. Blandt dem var der en signifikant højere forekomst af invasivt karcinom, hvis der var positiv margin eller en negativ mikroskopisk margin op til 2 mm (RR henholdsvis 3,73 [2,04-6,83] og 1,74 [1.15-2.63]) [2c]. Knapt en fjerdedel af de patienter, hvor margins størrelse var kendt, havde fået foretaget brystbevarende operation med strålebehandling, og i den gruppe, var

der efter justering ikke signifikant øget rate ratio ved 1-2 mm (2,40 [0,77-7,51]), men der var et meget bredt konfidensinterval pga. den relativt lille populationsstørrelse. Øget mortalitet sås efter diagnose i den første del af opgørelsesperioden, og der var en omvendt proportionalitet mellem udbredning af DCIS og mortalitet. Der blev ikke fundet sammenhæng mellem margins størrelse og mortaliteten. Mortaliteten efter mastektomi var ikke lavere end efter BCS+RT, snarere tværtimod justeret RR 1,45 (0,68-2,92) [2c].

I en oversigtsartikel fra 2018 af Pilewskie og Morrow (53) gennemgås den foreliggende litteratur, herunder det meste af den, der ovenfor er citeret. Man konkluderer, at tumorbiologi og ikke en arbitrær afstand til resektionsmargin bør danne grundlag for at vurdere risikoen for LR. Der argumenteres for, at en 2 mm mikroskopisk margin ved DCIS er fornuftig, men ved invasivt karcinom med omgivende DCIS bør man ikke tage hensyn til DCIS-komponenten, men holde sig til kravet om 'no tumor on ink'. I en UpToDate oversigt opdateret i 2023 fastholder man også definitionen af fri margin som værende ≥ 2mm (54).

Det har ikke været muligt at finde relevant evidensgrundlag for anbefalingen om dissektion sv.t. de naturlige klivager superficielt og mod bundfascien. Anbefalingen bygger derfor alene på en ekspertvurdering, men den understøttes af analogien til håndteringen af det invasive karcinom. Argumentationen er uddybet i afsnittet om rationale.

Patientværdier og – præferencer

Anbefalinger vedrørende resektionsrand skønnes ikke følsomt for patientværdier og -præferencer.

Rationale

Behandling af DCIS udgøres i store træk af de samme elementer, som indgår i behandling af invasivt karcinom. Det er således en forudsætning, at alle patienter efter brystbevarende operation for DCIS modtager strålebehandling. Strålebehandlingen halverer risikoen for lokalt recidiv, hvilket må tolkes som udtryk for, at strålebehandlingen kontrollerer minimale DCIS-forekomster, som fortsat er til stede i brystvævet. Selvom det teoretisk er muligt, at der ved dissektion sv.t. den superficielle fascie kan efterlades minimale foci af DCIS i de cooperske ligamenter, så må det antages, at volumen vil være meget begrænset og kontrollerbart af strålebehandling. Da DCIS ikke vokser invasivt, vil risikoen for at efterlade DCIS eller tidlig invasivt karcinom sv.t. bundfascien være negligeabel, og det må også forudsættes, at et sådant sjældent fokus vil kunne kontrolleres med strålebehandling.

Bemærkninger og overvejelser

Anbefalingen om mindst 2 mm mikroskopisk fri margen er i overensstemmelse med de internationale anbefalinger på området. Det drejer sig bl.a. om de engelske NICE anbefalinger fra 2018 og opdateret i 2024 (55), de tyske AGO-guidelines fra 2022 (56), ESMO europæiske retningslinjer fra 2023 (57) og American Society of Breast Surgeons anbefalinger fra 2020 (58). Inden eventuel reresektion pga. utilstrækkelig mikroskopisk margin (<2mm) anbefales individuel vurdering af perioperativ morbiditet og deraf risiko for påvirket kosmetisk udkomme, sammenlignet med tillæg af boost-dosis til den post-operative strålebehandling drøftet ved multidisciplinær konference.

Det bør anføres på rekvisitionen tilhørende operationspræparatet (eller alternativt i operationsbeskrivelse), om der er bundfascie på præparatet, og hvorvidt der er dissekeret langs superficielle fascie. Endvidere skal præparatet entydigt markeres af kirurgen (incl. markering af afgrænsningen af evt. bundfascie og subcutane fascie på lumpektomier).

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 7

Evidensen på området er meget sparsom, og der er ikke foretaget randomiserede studier, der kan belyse den onkologiske sikkerhed ved hudsparende og papil-arola besparende mastektomi ved DCIS. Evidensen for den onkologiske sikkerhed vedrørende hudbesparende mastektomi (SSM) bygger således primært på 3 kohortestudier [2b]. Evidensen bag anbefalingen om papil-areolabesparende mastektomi (NSM) er endnu mere beskeden, da der kun ligger en enkelt opgørelse til grund [4]. Det har ikke været muligt at finde egentlig evidens for at anbefale en mindste afstand af DCIS til papillen, hvorfor det udelukkende er en ekspertvurdering, der ligger til grund for anbefalingen [5].

Det største studium af resultat af mastektomi i forhold til risiko for recidiv kommer fra MD Anderson (59). I det studium er der opmærksomhed rettet mod den frie margin (defineret som positiv, 1-3 mm og > 3 mm) og type af mastektomi: total mastektomi (TM) og SSM. Median follow-up er godt 6 år. I alt indgik 810 patienter. SSM blev udført hos 42%. Standard procedure for evaluering af mastektomipræparatet var meget omfattende og bestod af en peroperativ vurdering med farvning af overflader, opskæring i 5-10 mm skriver og radiologisk vurdering af snittene. Ved behov suppleredes med frysemikroskopi. Hos 116 patienter førte dette til re-excision, idet der blev påvist én eller flere marginer under 3 mm. Ved den endelige vurdering på paraffinsnit fandt man sufficient margin hos 88% og en involveret margin hos 0,6%. I multivariat analyse var multicentricitet, nekroser og udbredning over 1,5 cm de eneste faktorer, der var associeret til ikke-sufficient margin. Der var således ikke signifikant association til SSM eller alder. I dette materiale var den samlede 10-årige lokoregionale recidiv (LRR) rate 1%, men der var en sammenhæng med margins størrelse: positive/≤1 mm 5,0%; 1-2,9 mm 3,6%; >3 mm 0,7%. I multivariat analyse var margin <3 mm den eneste prædiktor for LRR [2b]. De 8 lokalrecidiver, der blev fundet, fordelte sig med 7 efter SSM og 1 efter simpel mastektomi, og 7 af disse var invasive recidiver. Det fremgår ikke af det studium, om der var inkluderet patienter med mikroinvasion.

I et retrospektivt studium fra Manchester har man sammenlignet simpel mastektomi med SSM (60). Der var henholdsvis 97 og 102 patienter i de to grupper, og median follow-up var 65 mdr. Patienterne blev opereret i perioden 2000-10. LRR over 5 år var henholdsvis 0% og 5,9%. Forskellen var signifikant [2b]. Alle recidiver var invasive duktale karcinomer. Der peges på en øget forekomst af LRR ved margin < 2 mm, ung alder, high grade og ER-negativ DCIS. Der var 9,5% med mikroinvasion, men hvordan de fordelte sig i grupperne, fremgår ikke.

Senest er der fra Bordeaux, Frankrig, publiceret en opgørelsen af et materiale på 399 patienter med DCIS (uden mikroinvasion) opereret i perioden 1990-2010 med mastektomi (61). Af disse havde 192 fået foretaget SSM, mens der var 207 i TM gruppen. Den mediane follow-up tid var knapt 13 år. I den periode udviklede i alt 7 patienter recidiv, 4 alene som LR (2 i hver gruppe), mens der var 1 patient med regionalt recidiv og 2 med

DM. 10-års LR-rate var således henholdsvis 0,97% efter TM og 1,04% efter SSM. 10-års OS var tilsvarende henholdsvis 92,8% og 96,8%. Der var ikke signifikante forskelle grupperne imellem [2b]. Der var 30 patienter med en tæt margin <2 mm, 8 efter TM og 22 efter SSM. Ingen af disse patienter udviklede LR.

I et Cochrane review fra 2023 (62) har man forsøgt at besvare spørgsmålene omkring sikkerhed ved SSM sammenlignet med mastektomi. Man har inkluderet 14 kohortestudier, hvoraf de 2 var prospektive. Der var ikke RCT, der kunne inddrages. Da studierne, der i alt har inkluderet mere end 12.000 patienter blev fundet meget inhomogene, var det ikke muligt at foretage meta-analyse. Det viste sig, at man baseret på et enkelt studium kom frem til, at OS ikke var nedsat efter SSM for hverken invasiv (HR 0.81, 95% CI 0.48 to 1.38) eller in-situ karcinom (HR 0.41, 95% CI 0.17 to 1.02). Tilsvarende fandt man også kun et studium, som man fandt det relevant at fremhæve i forhold til lokal kontrol, og i den forbindelse blev der ikke skelnet mellem invasiv og in situ karcinom (HR 0.82, 95% CI 0.47 to 1.42; P = 0.48). Den samlede konklusion på Cochrane reviewet var, at på baggrund af et meget usikkert evidensgrundlag er det ikke muligt at drage konklusioner omkring sikkerheden ved SSM, og man anbefaler, at behandlingen individualiseres og at patienten inddrages i beslutningen om operationsmetode.

I forhold til papil-areolabesparende mastektomi ved DCIS, så er der i 2018 fra European Institute of Oncology i Milano publiceret en opgørelse med i alt 1989 tilfælde (63), hvoraf 288 havde DCIS alene. Proceduren omfattede intraoperativ strålebehandling (IORT) mod papil-arola komplekset (Nipple Areolear Complex [NAC]) med 16 Gy, hvilket man gav til 197 (68%), der behandledes for DCIS. Der benyttedes ikke et afstandskriterium i forhold til papillen i Milano, men der blev intraoperativt udført frysemikroskopi af væv taget sv.t. resektionsranden under papil-areola. Ved positivt fund bortopereredes NAC. Det er ikke oplyst, om der var patienter med mikroinvasion inkluderet i opgørelsen. Median follow-up var 7,8 år. Der var i alt 11 LR (4,0%), hvoraf 6 (2,2%) var in situ, mens 5 (1,4%) var invasive. Hovedparten af de lokale recidiver optrådte i relation til NAC, henholdsvis 5 og 4 var [4]. 5-års OS var 99,2%.

Patientværdier og – præferencer

Risikoen for recidiv afhænger af, om der udføres et indgreb med rekonstruktion eller ej, selvom den samlede risiko for tilbagefald er beskeden og der ikke kan påvises en forøget risiko for død. Det er derfor vigtigt, at patientens præferencer vægtes højt i forbindelse med den endelige beslutning om behandlingsstrategi.

Rationale

Ved mastektomi vil der uvægerligt efterlades brystkirtelvæv. En nylig oversigtsartikel har set på forekomsten af residualt brystkirtelvæv (rBGT) efter mastektomi (64) i 17 studier, og det konkluderes på baggrund af histologisk evaluering, at der var rBGT hos hovedparten uanset, hvilken type mastektomi, der var foretaget. Tykkelsen af hudlapperne havde dog stor betydning af forekomsten: < 5 mm 46,2%, > 5 mm 81,3%. Ved NAC-besparende mastektomi var forekomsten af rBGT opgjort til 65-90%.

Anbefalingen tager ovenstående fund til trods afsæt i, at der ved mastektomi for DCIS generelt er en beskeden risiko for lokalt recidiv. Til trods for, at den foreliggende evidens omkring lokal-kontrol ikke er overbevisende , så er der ikke fundet belæg for, at disse operationsmetoder, der kombineres med umiddelbar rekonstruktion, giver anledning til en forringet overlevelse.

Bemærkninger og overvejelser

En række spørgsmål omkring mastektomi ved DCIS er ikke belyst i den foreliggende videnskabelige litteratur. Ekspertgruppen bag den aktuelle anbefaling har dog gjort sig følgende overvejelser:

Såfremt det på baggrund af den præoperative billedmæssige udredning er fundet, at det drejer sig om udbredt DCIS, og specielt, hvis man under operationen mistænker, at det strækker sig til tæt på den subkutane fascie, bør det overvejes peroperativt at sætte klipsmarkering svt. subcutis samt i tilsvarende område på præparatet samt evt. supplere med intraoperativ fotografisk dokumentation for at identificere området.
Viser den endelige histologiske undersøgelse, at der er DCIS svarende til den superficielle resektionsflade bør det overvejes at udføre resektion, hvis det er muligt. Alternativt overvejes strålebehandling. Konvertering til total mastektomi og nedbrydning af rekonstruktionen kan ikke anbefales ved DCIS.

Der opfordres til, at der foretages en obligatorisk prospektiv registrering og opfølgning af denne patientgruppe, hvor der rettes specielt fokus på forekomsten af recidiv i relation til operationstype og resektionsmargin (65) (se afsnit om "Behov for yderligere forskning").

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 8

En andel af patienter med biopsiverificeret DCIS præoperativt opgraderes til invasiv cancer ved det endelige postoperative patologisvar. Studier har vist stor variation i andelen af patienter, der opgraderes. I en meta-analyse fra 2011, der inkluderede 52 studier med i alt 7350 tilfælde af præoperativ DCIS, fandt man, at andelen af patienter, der opgraderes til invasiv cancer var 25,9% varierende mellem 8 - 59% (66) [2a]. Anvendelse af forskellig biopsimetode, inklusionskriterier og klassifikation, kan forklare den store variation i andelen, der opgraderes. I et retrospektivt dansk multicenterstudie, som inkluderede 975 patienter fra to brystkirurgiske afdelinger, fandt man ligeledes, at andelen af tilfælde, der blev opgraderet til invasiv cancer var 25% (67) [2b]. Kun 13% af patienterne havde microinvasivt karcinom mens størsteparten havde invasivt karcinom >1 mm.

I tilfælde af invasiv cancer uden kliniske tegn på aksilmetastaser anbefales aksilstatuering med SN-proceduren for at undgå unødig armmorbiditet (se retningslinje for Kirurgisk behandling af brystkræft. I det retrospektive danske multicenterstudie havde 34% af patienter, som blev opgraderet til invasivt karcinom, metastaser i aksillen, heraf 36% med makrometastaser[62]. Risikoen for aksilmetastaser er således ikke ubetydelig hos patienter med DCIS som opgraderes til invasivt karcinom. Patienter med præoperativ DCIS-diagnose, men med stor risiko for opgradering til invasiv cancer, eller hvor en efterfølgende SN-procedure kan være vanskeliggjort af det primære kirurgiske indgreb, anbefales derfor aksilstatuering ved den primære operation.

Mastektomi hindrer injektion af tracer i brystet ved senere procedure og patienter, der mastektomeres på mistanke om DCIS, skal derfor aksilstatueres ved den primære procedure, så aksilstatus foreligger, såfremt der findes invasion. Risikoen for invasion er som ovenfor beskrevet ca. 25%. I en større metaanalyse, som inkluderer 39 studier med i alt 8059 patienter med præoperativ DCIS-diagnose og efterfølgende operation med

SN-procedure, findes der makrometastaser i SN hos kun 1,4% af patienterne (68) [1a]. Disse patienter vil blive tilbudt strålebehandling.

Der er en teoretisk risiko for en lavere detektionsrate af SN ved tidligere operation i øvre laterale kvadrant eller ved fjernelse af papilla-areola komplekset. Få mindre studier har undersøgt detektionsraten for SN ved tidligere operation i brystet. Tidligere operation i brystet er i disse studier ikke fundet associeret til nedsat detektionsrate, ej heller ved lokalisation i øvre laterale kvadrant af brystet, men evidensen er sparsom (69, 70) [2b]. Det anbefales derfor fortsat at udføre SN-procedure ved operation for DCIS i brystets øvre laterale kvadrant eller ved fjernelse af papillae-areola komplekset [5].

Adskillige faktorer har været foreslået som risikofaktorer for opgradering af DCIS til invasiv cancer ved den endelige histopatologi diagnose. Den tidligere nævnte meta-analyse af Brennan et al finder, at tumor-dannende DCIS, palpabel DCIS og DCIS >2 cm er signifikant associeret med opgradering til invasion (66) [2a]. Der fandtes også samlet set en signifikant association mellem høj DCIS-grad og opgradering, men dette resultat var mere vekslende mellem de forskellige studier.

I det danske multicenterstudie findes ligeledes en association med størrelsen af DCIS og palpabel eller tumordannende DCIS (67). Desuden findes høj BIRADS klassifikation og ung alder ≤ 49 år associeret til opgradering. Disse to parametre var dog ikke associeret med DCIS i den multivariate analyse. I det danske studie fandt man ingen signifikant sammenhæng mellem opgradering til invasive cancer og Van Nuys klassifikation på biopsien. Flere større enkeltcenterstudier, som inkluderer hhv. 506 (71), 398 (72) og 1187 (73) patienter [2b] finder dog en signifikant sammenhæng mellem opgradering og høj Van Nuys klassifikation, ligesom i meta-analysen (66), hvorfor høj Van Nuys klassifikation må regnes som risikofaktor for opgradering til invasion.

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at mindske patientens risiko for senfølger efter operation uden, at det forringer prognosen (74) (Se nedenfor)

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at aksilstatuering er forbundet med risiko for senfølger i form af armmorbiditet, om end ikke i samme grad som efter aksilrømning (74). Ved at udføre SN- proceduren hos patienter med præoperativ DCIS med høj risiko for invasion ved den endelige postoperative diagnose, nedsættes risikoen for, at patienten får diagnosticeret invasiv cancer uden mulighed for efterfølgende SN-procedure samtidig med, at man nedsætter risikoen for at der udføres et aksilindgreb (SN- procedure) hos patienter, hvor den endelige postoperative diagnose er DCIS.

Bemærkninger og overvejelser

På grund af øget risiko for komplikationer og tab af rekonstruktion ved PMRT kan man overveje at udføre SN procedure før den definitive procedure med rekonstruktion, således at rekonstruktion kan undgås, såfremt der efterfølgende skal gives strålebehandling, selvom risikoen herfor er lav [1a].

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 9

Aksilmetastaser hos patienter med udelukkende DCIS ved endelig postoperativ diagnose er sjældne. I en metaanalyse fra 2016, som inkluderer 9 studier med i alt 1744 patienter med postoperativ DCIS diagnose var den gennemsnitlige andel af patienter med aksilmetastaser 3,02% (0 – 7%) (68) [2a]. Ligeledes viste et nyere landsdækkende dansk studie med over 1795 patienter med DCIS ved endelig postoperativ diagnose, at kun 4,4% havde metastaser til SN (75) [2b]. Dette studie er ikke inkluderet i metaanalysen.

Betydningen af metastaser hos patienter, hvor der udelukkende findes DCIS, diskuteres. Det har været foreslået, at forekomsten af tumorceller i SN hos disse patienter kan skyldes iatrogen spredning, idet der er set signifikant øget forekomst af tumorceller og metastaser i SN hos patienter med præoperativ excisionsbiopsi fra brystet. Et italiensk studie, som inkluderede 854 patienter med postoperativ DCIS-diagnose fandt en signifikant højere risiko for SN-metastaser hos DCIS-patienter med finnåls-, grovnåls- eller excisionsbiopsi før endelig kirurgi (p=0,009) (76). Et tilsvarende amerikansk studie, som inkluderede 907 patienter med DCIS uden invasion viste, at mere end tre præoperative interventioner i brystet var associeret med højere risiko for SN-metastaser (OR=2,04) (77). Endelig fandt man i det landsdækkende danske studie en OR på 4,21 for SN metastaser hos patienter med præoperativ excisionsbiopsi (75).

Der anbefales derfor ikke aksilstatuering hos patienter, som udelukkende har DCIS ved endelig postoperativ diagnose.

Fraset case reports har der ikke kunnet identificeres studier, der omhandler lymfeknudespredning hos patienter, der opereres på mistanke om isoleret Paget´s disease of the nipple efter udredning med relevant billeddiagnostik. Kun et enkelt studie over DCIS-patienter, angiver andelen af patienter med Paget´s disease of the nipple. Dette studie inkluderer 34 patienter med Paget´s disease of the nipple. Ud af disse fandtes invasivt karcinom hos 15%, men det er ikke angivet, hvor stor en andel af disse patienter, der havde yderligere suspekte forandringer i brystet, eller hvordan disse patienter var billeddiagnostisk udredt (68). Hos patienter med Paget´s disease of the nipple med relevant billeddiagnostisk udredning anses risikoen for okkult invasion derfor som minimal, og der anbefales ikke aksilstatuering hos disse patienter [5].

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at mindske patientens risiko for senfølger efter operation, uden at det forringer prognosen (74) (Se nedenfor).

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at aksilstatuering med SN er forbundet med risiko for senfølger i form af armmorbiditet, om end ikke i samme grad som efter aksilrømning (74). På baggrund af den lave risiko for betydende metastaser i aksillen, sammenholdt med risikoen for senfølger ved aksilstatuering anbefales derfor ikke aksilstatuering hos patienter, der udelukkende har DCIS.

Onkologisk efterbehandling ved DCIS

10. Strålebehandling efter lumpektomi for DCIS, Paget's disease of the Nipple og pleomorf variant af LCIS anbefales som helbrystbestråling uden medbehandling af regionale lymfeknuder og følger kriterier som ved manifest karcinom (A)

11. Strålebehandling efter mastektomi for DCIS anbefales ikke (B)

12. Patienter med mikroinvasion og/eller med lymfeknudemetastase uden påvist invasiv vækst behandles som invasivt karcinom (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 10-11

Lumpektomi er standardoperationen for DCIS, og anbefalingen er postoperativ strålebehandling udført som hypofraktioneret helbrystbestråling. Der er stærk evidens for, at afstanden fra DCIS til resektionsranden har prognostisk betydning (42) [1a], samt at strålebehandling reducerer lokal-recidiv risikoen [1a]. Postoperativ strålebehandling halverer lokalrecidiv-raten, der som udgangspunkt vil vise, at halvdelen af recidiverne er invasive karcinomer (43, 46, 78, 79). Effekten af strålebehandling ses i alle subgrupper, og det er fortsat en udfordring at definere patienter med så lav risiko, at strålebehandling kan undlades. Anbefalingen omfatter derfor fortsat alle patienter med DCIS, der har gennemgået brystbevarende operation. Der er udviklet systemer til risiko-scoring, såfremt undladelse af stråleterapi overvejes (80). Dette omfatter også studier med genomisk profilering (81, 82), men disse anbefales endnu ikke til klinisk brug i Danmark.
Evidensen på faktorer, der øger lokalrecidiv raten er omfattende. Talrige risikofaktorer vides at bidrage til øget lokalrecidiv rate. De vigtigste risikofaktorer er resektionsafstand (margin), patientens alder, størrelsen af DCIS, Van Nuy gradering, comedo-nekrose, diagnose (klinisk vs. screenings-påvist), HER-2 status og receptor status. Der er evidens for øget lokal recidiv risiko med yngre alder [2a].

Øget risiko for lokalrecidiv imødegås med tillæg af boost dosis til helbrystbestrålingen. Evidensen fra retrospektive opgørelser af boost-bestråling er meget omfattende, men divergerende. En stor retrospektiv opgørelse med metaanalyse viste manglende effekt af boost i flere af studierne, hvorimod det største studie med 4131 ptt fra USA og europæiske centre viste yderligere reduktion af risikoen for lokalt recidiv (RR= 0,73). 60 % af ptt i denne opgørelse modtog boost, hyppigst anvendt dosis og fraktionering var 16 Gy/8 F, men andre doser og fraktioneringer indgik også, typisk 10Gy/5F. Der indgik i alt 10 studier, alle retrospektive i opgørelsen (83). De to foreliggende randomiserede studier af tillæg af boost for DCIS har endnu for kort observationstid, og der kan forløbe endnu en dekade, før der er modne data om lokalkontrol (84). Fra det ene studie, af i alt 1608 ptt, foreligger prospektive data om kosmetisk udkomme og tillæg af boost, som medførte utilfredsstillende kosmetisk resultat hos 16% af ptt sammenlignet med 9 % hos patienter, der ikke modtog boost. Alle ptt randomiseret til boost modtog samme dosis og fraktionering 16 Gy/8 F, der derfor betragtes som standard, i det dette betragtes som bedst undersøgt.
I afventen af definitive resultater fra randomiserede undersøgelser bør indikationen for boost ved utilstrækkelig margin, derfor afvejes mod risikoen for perioperativ morbiditet og påvirkning af det kosmetiske udkomme ved en reresektion, idet op til 16 % desværre opnår uacceptabelt kosmetisk resultat efter tillæg af boost med dosis

16Gy/8F. Boostdosis 10Gy/4-5 F er tillige undersøgt i retrospektive opgørelser, og som det fremgår, er evidensen divergerende (84). Der er således retrospektiv, men ikke prospektiv randomiseret evidens for supplerende boost-dosis [2a] samt evidens fra randomiserede studier om forringet kosmetisk resultat ved brug af boost-dosis 16Gy/8 F [1b].

Paget's disease of the nipple er hyppigt ledsaget af invasivt eller in-situ karcinom i mamma, hvorfor patienten altid bør udredes herfor. De to tilstande er så hyppigt samtidigt forekommende, at anbefalingen for post-operativ strålebehandling er den samme (85).

Efter mastektomi for DCIS anbefaler DBCG ikke postoperativ strålebehandling pga. lave lokal recidivrater, 1-1,5% (83). Med mediant over 5 års opfølgning af 35024 kvinder med DCIS fra en engelsk screeningskohorte fra 2020 blev fundet 66 invasive recidiver hos 4799 patienter (1,4%) med DCIS primært behandlet med brystbevarende operation og strålebehandling mellem 2000 og 2014, men kun100 invasive recidiver hos 7537 patienter, der blev mastektomeret (1,3%) fra samme kohorte (52). Tilsvarende fandt en stor amerikanske single-center opgørelse fra 2013 (59), 8 lokalrecidiver blandt 813 patienter (1%) med over 10 års follow-up. I den amerikanske kohorte indgik også patienter med resektionsafstand under 1 mm. Der er således beskeden effekt af postmastektomi bestråling, og ej heller overlevelsesgevinst, der derfor med evidensniveau 2b ikke kan anbefales (59).

Strålebehandling for DCIS, Pagets disease of the Nnipple og pleomorf variant af LCIS (se anbefaling 14) følger kriterier som ved manifest karcinom. For uddybning af procedurer vedr. strålebehandling henvises til retningslinie for Postoperativ strålebehandling af brystkræft .

Patientværdier og – præferencer

Tilbuddet om efterbehandling med strålebehandling er stærkt afhængigt af patientpræferencer og reducerer risikoen for lokale recidiver uden at forlænge overlevelsen, da det drejer sig om en præmalign tilstand.

Rationale

Strålebehandling understøtter det brystbevarende sigte af den operative behandling.

Bemærkninger og overvejelser

Tilstandenes præmaligne karakter nødvendiggør lange observationstider, før resultaterne fra de randomiserede studier er sikre.

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 12

Patienter med mikroinvasion (tumorstørrelse ≤ 1mm) (86) har en prognose, der adskiller sig fra prognosen ved ren DCIS, og som findes sammenlignelig med prognosen ved brystkræft i tidlig fase (pT1a, <10 mm), og skal derfor behandles som sådan (87-90). Det samme gælder for patienter, hvor der ikke er fundet invasive forandringer i brystet, men hvor der i SN påvises metastase. I to nylige studier omfattende patienter fra SEER databasen, fandt Sopik et al. (90) at den 20-års aktuariske brystkræft specifikke mortalitet var 3,8% i patienter med ren DCIS, 6,9% hos patienter med mikroinvasion og 6,9% hos patienter med pT1a brystkræft i et studie

af >500.000 pts. med lymfeknude negativ sygdom behandlet i perioden 1990-2013. Tilsvarende fandt Champion C et al. (88) i et studie af 134.569 patienter en signifikant bedre overall survival hos patienter med ren DCIS fremfor patienter med mikroinvasion (HR 0.88, CI 0.75-0.93) med en median follow–up tid på 66 måneder [2c].

Patientværdier og – præferencer

Anbefalinger vedrørende mikroinvasion skønnes ikke følsomt for patientværdier og -præferencer.

Rationale

Patienter med mikroinvasion skal af prognostiske hensyn behandles som invasivt karcinom.

Håndtering af lobulært karcinom in situ (LCIS)

13. Fund af pleomorf/florid lobulært karcinom in situ (LCIS) håndteres som DCIS (B)

14. Patienter med tilfældigt fund af klassisk LCIS ved 1) grovnålsbiopsi ledsaget af normal mammografi/UL eller ved 2) excisionsbiopsi indgår i kontrolforløb med klinisk mammografi hvert 2. år, indtil overgang til populationsscreening (D)

15. Patienter med klassisk LCIS fundet ved grovnålsbiopsi/stereotaktisk biopsi og med patologisk fund ved mammografi/UL tilbydes excision af området. Ved fortsat klassisk LCIS som værste fund i ekscisionsbiopsi, følges patienten fremover med klinisk mammografi hvert 2. år, indtil overgang til populationsscreening (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 13-15

I alt 6 studier er gennemgået. 2 systematiske reviews omfattende hhv. 9 og 13 studier. To kohortestudie, et databasestudie samt en ekspertvurdering.

Indtil videre betragtes klassisk LCIS stadigt som et tilfældigt fund, men med øget risiko for udvikling af karcinom bilateralt. Tilstedeværelsen af klassisk LCIS i resektionsrandene nødvendiggør ikke reexcision på grund af ofte tilstedeværende multicentricitet. Der skal således ikke tages specielle forholdsregler i udskæring eller mikroskopering ved fund af LCIS. Sjældne ikke-klassiske varianter af LCIS omfatter den pleomorfe variant, som ofte er ledsaget af central nekrose og evt. mikroforkalkninger samt den floride variant, som begge behandles som DCIS pga. øget risiko for lokalt recidiv (91) [2b]. Pleomorf LCIS og florid LCIS adskiller sig morfologisk, molekylærbiologisk og prognostisk fra klassisk LCIS (92), men kan frembyde differentialdiagnostiske problemer både overfor klassisk LCIS og overfor DCIS. I een af de største serier af ikke-klassisk LCIS (dog kun omfattende 75 patienter) fandtes opgradering fra grovnålsbiopsi til efterfølgende ekscisionsbiopsi i 36% af tilfældene (93), mens risikoen for opgradering af klassisk LCIS til DCIS eller invasivt karcinom ved ekscision i et systematisk review omfattende 9 studier af klassisk LCIS fandtes at være 2-25% (94) [4].

Når en biopsi har vist LCIS, har den anbefalede behandling hidtil været livslang regelmæssig kontrol med klinisk og billeddiagnostisk undersøgelse (95, 96). Den nuværende litteratur indeholder sparsomme og varierende holdninger til opfølgning (inklusiv tidsrum for opfølgning), og der foreligger ikke prospektive studier heraf. Anbefaling 15 og 16 bygger derfor på ekspertvurderinger [5].

Klassisk LCIS opfattes i den nyeste klassifikation (86) (AJCC staging, 8th edition), som en proliferativ læsion og udgår som Tis [5].

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at mindske patientens risiko for senfølger efter operation, uden at det forringer prognosen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at klassisk LCIS uden tumordannelse opfattes som en proliferativ læsion.

4. Referencer

1. Maxwell AJ, Clements K, Hilton B, Dodwell DJ, Evans A, Kearins O, et al. Risk factors for the development of invasive cancer in unresected ductal carcinoma in situ. Eur J Surg Oncol. 2018;44(4):429-35.
2. Khan A DD, Catanuto G, et a. Management of ductal carcinoma in situ in the modem era. Minerva chirurgica. 2018.
3. Kanbayashi C TA, Hwang E-SS, et al. The international collaboration of active surveillance trials for low-risk DCIS (LORIS, LORD, COMET, LORETTA). J Clin Oncol. 2019.
4. Sharma S, Hill AD, McDermott EW, O'Higgins NJ. Ductal carcinoma in situ of the breast--current management. Eur J Surg Oncol. 1997;23(3):191-7.
5. Mammografiscreening DKf. Årsrapport 2019 Femte nationale screeningsrunde. 2019.
6. Benveniste AP, Ortiz-Perez T, Ebuoma LO, Sepulveda KA, Severs FJ, Roark A, et al. Is breast magnetic resonance imaging (MRI) useful for diagnosis of additional sites of disease in patients recently diagnosed with pure ductal carcinoma in situ (DCIS)? Eur J Radiol. 2017;96:74-9.
7. Theberge I, Vandal N, Guertin MH, Perron L. The mammography screening detection of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer according to women's characteristics: is it the same? Breast Cancer Res Treat. 2019;174(2):525-35.
8. Caswell-Smith P, Wall M. Ductal carcinoma in situ: Is core needle biopsy ever enough? J Med Imaging Radiat Oncol. 2017;61(1):29-33.
9. Sorrentino L, Sartani A, Bossi D, Amadori R, Nebuloni M, Truffi M, et al. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast: Never justified? Breast J. 2018;24(3):325-33.
10. Evans A VS. Overdiagnosis in breast imaging. Breast. 2017.
11. DKMS Sf. Årsrapport DKMS 2010 vedr. den første nationale screeningsrunde - Dansk Kvalitetsdatabase for Brystkraeftscreening. 2010.
12. Tan PH EI, Allison K, et al. . The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. Histopathology. 2020.
13. Sneige N, Wang J, Baker BA, Krishnamurthy S, Middleton LP. Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal-lobular) carcinoma in situ of the breast: a report of 24 cases. Mod Pathol. 2002;15(10):1044-50.
14. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Jensen RA, Schuyler PA. Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. Cancer. 1995;76(7):1197-200.
15. Nielsen' M TJ, Primdahl1 S, et a. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: A study of 110 medicolegal autopsies. 1987.
16. Ringberg A PB, Linell F, et al. Bilateral and multifocal breast carcinoma. A clinical and autopsy study with special emphasis on carcinoma in situ. Eur J Surg Oncol. 1991.
17. Beute BJ, Kalisher L, Hutter RV. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, pathologic, and mammographic features. AJR Am J Roentgenol. 1991;157(2):257-65.
18. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. N Engl J Med. 2012;367(21):1998-2005.
19. Chu KC, Kramer BS, Smart CR. Analysis of the role of cancer prevention and control measures in reducing cancer mortality. J Natl Cancer Inst. 1991;83(22):1636-43.
20. de Gelder R, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, den Heeten G, Verbeek AL, Broeders MJ, et al. Digital mammography screening: weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. Prev Med. 2011;53(3):134-40.
21. Welch HG. Overdiagnosis and mammography screening. Bmj. 2009;339:b1425.

22. Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Kalager M, Zahl PH. Breast Cancer Screening in Denmark: A Cohort Study of Tumor Size and Overdiagnosis. Ann Intern Med. 2017;166(5):313-23.
23. Doyle AJ, Prakash S, Wang K, Cranshaw I, Taylor E, Oldfield R. DCIS of the breast: The value of preoperative MRI. J Med Imaging Radiat Oncol. 2016;60(2):194-8.
24. Greenwood HI, Heller SL, Kim S, Sigmund EE, Shaylor SD, Moy L. Ductal carcinoma in situ of the breasts: review of MR imaging features. Radiographics. 2013;33(6):1569-88.
25. Huang XC HX, Wang XR, et al. Controversies in the Treatment of Ductal Carcinoma in Situ. Annu Rev Med. 2017.
26. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP, 3rd, Lechner MC, Richardson TR, et al. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. Radiology. 2001;218(2):497-502.
27. Bae S, Yoon JH, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. Breast Microcalcifications: Diagnostic Outcomes According to Image-Guided Biopsy Method. Korean J Radiol. 2015;16(5):996-1005.
28. Keymeulen K, Geurts SME, Lobbes MBI, Heuts EM, Duijm LEM, Kooreman LFS, et al. Population-based study of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ. Br J Surg. 2019;106(11):1488-94.
29. Poellinger A, Diekmann S, Dietz E, Bick U, Diekmann F. In patients with DCIS: is it sufficient to histologically examine only those tissue specimens that contain microcalcifications? Eur Radiol. 2008;18(5):925-30.
30. Scott-Moncrieff A, Sullivan ME, Mendelson EB, Wang L. MR imaging appearance of noncalcified and calcified DCIS. Breast J. 2018;24(3):343-9.
31. Gutierrez Blanco C, Evans EB, Porter AJ. Breast cancer diagnosis in a specialised breast clinic: Are cancers detected by ultrasound alone less aggressive? J Med Imaging Radiat Oncol. 2019;63(1):40-6.
32. Visser LL, Groen EJ, van Leeuwen FE, Lips EH, Schmidt MK, Wesseling J. Predictors of an Invasive Breast Cancer Recurrence after DCIS: A Systematic Review and Meta-analyses. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019;28(5):835-45.
33. Badan GM, Roveda Junior D, Piato S, Fleury Ede F, Campos MS, Pecci CA, et al. Diagnostic underestimation of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ at percutaneous core needle and vacuum-assisted biopsies of the breast in a Brazilian reference institution. Radiol Bras. 2016;49(1):6-11.
34. Wang SY, Shamliyan T, Virnig BA, Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2011;127(1):1-14.
35. Thompson AM, Clements K, Cheung S, Pinder SE, Lawrence G, Sawyer E, et al. Management and 5-year outcomes in 9938 women with screen-detected ductal carcinoma in situ: the UK Sloane Project. Eur J Cancer. 2018;101:210-9.
36. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. Lancet. 1995;345(8958):1154-7.
37. Cserni G, Sejben A. Grading Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast - What's Wrong with It? Pathol Oncol Res. 2020;26(2):665-71.
38. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):134-8.
39. Castellano I MC, Tomatis M, et al. Micropapillary ductal carcinoma in situ of the breast: an inter-institutional study. Mod Pathol. 2010.
40. Fisher ER, Land SR, Saad RS, Fisher B, Wickerham DL, Wang M, et al. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. Am J Clin Pathol. 2007;128(1):86-91.
41. Sue GR, Lannin DR, Killelea B, Chagpar AB. Predictors of microinvasion and its prognostic role in ductal carcinoma in situ. Am J Surg. 2013;206(4):478-81.

42. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. 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. Pract Radiat Oncol. 2016;6(5):287-95.
43. Stuart KE, Houssami N, Taylor R, Hayen A, Boyages J. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. BMC Cancer. 2015;15:890.
44. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. JAMA Oncol. 2015;1(7):888-96.
45. Giannakeas V, Sopik V, Narod SA. Association of Radiotherapy With Survival in Women Treated for Ductal Carcinoma In Situ With Lumpectomy or Mastectomy. JAMA Netw Open. 2018;1(4):e181100.
46. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):162-77.
47. Hanson SE, Lei X, Roubaud MS, DeSnyder SM, Caudle AS, Shaitelman SF, et al. Long-term Quality of Life in Patients With Breast Cancer After Breast Conservation vs Mastectomy and Reconstruction. JAMA Surg. 2022;157(6):e220631.
48. Barrio AV, Van Zee KJ. Controversies in the Treatment of Ductal Carcinoma in Situ. Annu Rev Med. 2017;68:197-211.
49. Marinovich M L AL, Macaskill 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.
50. Kuerer HM SB, Chavez-MacGregor M, et al. DCIS. DCIS Margins and Breast Conservation: MD Anderson Cancer Center Multidisciplinary Practice Guidelines and Outcomes. J Cancer. 2017.
51. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, Patil S, Morrow M. 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(4):623-31.
52. Mannu GS, Wang Z, Broggio J, Charman J, Cheung S, Kearins O, et al. Invasive breast cancer and breast cancer mortality after ductal carcinoma in situ in women attending for breast screening in England, 1988-2014: population based observational cohort study. BMJ. 2020;369:m1570.
53. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? Cancer. 2018;124(7):1335-41.
54. Collins LC, Laronga C, Wong JS. Ductal carcinoma in situ: Treatment and prognosis: UpToDate; 2025 [updated Jan 22, 2025. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ductal-carcinoma-in-situ-treatment-and-prognosis#references.
55. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management - NICE guideline. 2025. Contract No.: NG101.
56. Banys-Paluchowski M, Thill M, Kühn T, Ditsch N, Heil J, Wöckel A, et al. AGO Recommendations for the Surgical Therapy of Breast Cancer: Update 2022. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2022;82(10):1031-43.
57. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024;35(2):159-82.
58. Schnitt SJ, Moran MS, Giuliano AE. Lumpectomy Margins for Invasive Breast Cancer and Ductal Carcinoma in Situ: Current Guideline Recommendations, Their Implications, and Impact. J Clin Oncol. 2020;38(20):2240-5.
59. Fitzsullivan E LS, Smith B, et al. . Incidence and consequence of close margins in patients with ductal carcinoma-in situ treated with mastectomy: is further therapy warranted? Ann Surg Oncol. 2013.
60. Timbrell S, Al-Himdani S, Shaw O, Tan K, Morris J, Bundred N. Comparison of Local Recurrence After Simple and Skin-Sparing Mastectomy Performed in Patients with Ductal Carcinoma In Situ. Ann Surg Oncol. 2017;24(4):1071-6.

61. Lhenaff M, Tunon de Lara C, Fournier M, Charitansky H, Brouste V, Mathoulin-Pelissier S, et al. A single-center study on total mastectomy versus skin-sparing mastectomy in case of pure ductal carcinoma in situ of the breast. Eur J Surg Oncol. 2019;45(6):950-5.
62. Mota BS, Bevilacqua JLB, Barrett J, Ricci MD, Munhoz AM, Filassi JR, et al. Skin-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2023;3(3):Cd010993.
63. Galimberti V, Morigi C, Bagnardi V, Corso G, Vicini E, Fontana SKR, et al. Oncological Outcomes of Nipple-Sparing Mastectomy: A Single-Center Experience of 1989 Patients. Ann Surg Oncol. 2018;25(13):3849-57.
64. Kaidar-Person O, Boersma LJ, Poortmans P, Sklair-Levy M, Offersen BV, Cardoso MJ, et al. Residual Glandular Breast Tissue After Mastectomy: A Systematic Review. Ann Surg Oncol. 2020;27(7):2288-96.
65. Jørgensen AK, Bille C, Jylling AMB, Kaidar-Person O, Tramm T. Pathology and resection margins following mastectomy prior to immediate breast reconstruction. Gland Surg. 2024;13(4):561-70.
66. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, Macaskill P, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. Radiology. 2011;260(1):119-28.
67. Munck F, Clausen EW, Balslev E, Kroman N, Tvedskov TF, Holm-Rasmussen EV. Multicentre study of the risk of invasive cancer and use of sentinel node biopsy in women with a preoperative diagnosis of ductal carcinoma in situ. Br J Surg. 2020;107(1):96-102.
68. El Hage Chehade H HH, Wazir U, et al. Is sentinel lymph node biopsy indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? A systematic literature review and meta-analysis. Am J Surg. 2017.
69. Coskun G, Dogan L, Karaman N, Ozaslan C, Atalay C. Value of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with previous excisional biopsy. J Breast Cancer. 2012;15(1):87-90.
70. Zetterlund L, Gabrielson S, Axelsson R, de Boniface J, Frisell J, Olsson A, et al. Impact of previous surgery on sentinel lymph node mapping: Hybrid SPECT/CT before and after a unilateral diagnostic breast excision. Breast. 2016;30:32-8.
71. Kim J, Han W, Lee JW, You JM, Shin HC, Ahn SK, et al. Factors associated with upstaging from ductal carcinoma in situ following core needle biopsy to invasive cancer in subsequent surgical excision. Breast. 2012;21(5):641-5.
72. Yen TWF HK, Ross MI, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: A guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. J Am Coll Surg. 2005.
73. Kondo T, Hayashi N, Ohde S, Suzuki K, Yoshida A, Yagata H, et al. A model to predict upstaging to invasive carcinoma in patients preoperatively diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. J Surg Oncol. 2015;112(5):476-80.
74. Gärtner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. Jama. 2009;302(18):1985-92.
75. Holm-Rasmussen EV, Jensen MB, Balslev E, Kroman N, Tvedskov TF. Risk factors of sentinel and non-sentinel lymph node metastases in patients with ductal carcinoma in situ of the breast: A nationwide study. Breast. 2018;42:128-32.
76. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. Ann Surg. 2008;247(2):315-9.
77. Francis AM, Haugen CE, Grimes LM, Crow JR, Yi M, Mittendorf EA, et al. Is Sentinel Lymph Node Dissection Warranted for Patients with a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ? Ann Surg Oncol. 2015;22(13):4270-9.

78. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998;90(18):1371-88.
79. Laenkholm AV, Jensen MB, Kroman N, Rank F. Breast cancer in situ. From pre-malignant lesion of uncertain significance to well-defined non-invasive malignant lesion. The Danish Breast Cancer Cooperative Group Register 1977-2007 revisited. Acta Oncol. 2008;47(4):765-71.
80. Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, Mallory MA, Wong SM, Aydogan F, et al. Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. J Clin Oncol. 2016;34(11):1190-6.
81. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Baehner FL, Saskin R, Butler SM, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. Breast Cancer Res Treat. 2015;152(2):389-98.
82. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst. 2013;105(10):701-10.
83. Moran MS, Zhao Y, Ma S, Kirova Y, Fourquet A, Chen P, et al. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. JAMA Oncol. 2017;3(8):1060-8.
84. Olivotto IA, Link E, Phillips C, Whelan TJ, Bryant G, Kunkler IH, et al. International comparison of cosmetic outcomes of breast conserving surgery and radiation therapy for women with ductal carcinoma in situ of the breast. Radiother Oncol. 2020;142:180-5.
85. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. Breast Cancer Res Treat. 2008;112(3):513-21.
86. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-9.
87. Adamovich TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. Am J Surg. 2003;186(2):112-6.
88. Champion CD, Ren Y, Thomas SM, Fayanju OM, Rosenberger LH, Greenup RA, et al. DCIS with Microinvasion: Is It In Situ or Invasive Disease? Ann Surg Oncol. 2019;26(10):3124-32.
89. Parikh RR HB, Lannin D, et al. . Ductal carcinoma in situ with microinvasion: prognostic implications, long-term outcomes, and role of axillary evaluation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012.
90. Sopik V, Sun P, Narod SA. Impact of microinvasion on breast cancer mortality in women with ductal carcinoma in situ. Breast Cancer Res Treat. 2018;167(3):787-95.
91. Cutuli B, De Lafontan B, Kirova Y, Auvray H, Tallet A, Avigdor S, et al. Lobular carcinoma in situ (LCIS) of the breast: is long-term outcome similar to ductal carcinoma in situ (DCIS)? Analysis of 200 cases. Radiat Oncol. 2015;10:110.
92. Schnitt SJ, Brogi E, Chen YY, King TA, Lakhani SR. American Registry of Pathology Expert Opinions: The Spectrum of Lobular Carcinoma in Situ: Diagnostic Features and Clinical Implications. Ann Diagn Pathol. 2020;45:151481.
93. Nakhlis F, Harrison BT, Giess CS, Lester SC, Hughes KS, Coopey SB, et al. Evaluating the Rate of Upgrade to Invasive Breast Cancer and/or Ductal Carcinoma In Situ Following a Core Biopsy Diagnosis of Non-classic Lobular Carcinoma In Situ. Ann Surg Oncol. 2019;26(1):55-61.
94. Buckley ES, Webster F, Hiller JE, Roder DM, Farshid G. A systematic review of surgical biopsy for LCIS found at core needle biopsy - do we have the answer yet? Eur J Surg Oncol. 2014;40(2):168-75.

95. Bauer VP, Ditkoff BA, Schnabel F, Brenin D, El-Tamer M, Smith S. The management of lobular neoplasia identified on percutaneous core breast biopsy. Breast J. 2003;9(1):4-9.
96. Lewin AA, Mercado CL. Atypical Ductal Hyperplasia and Lobular Neoplasia: Update and Easing of Guidelines. AJR Am J Roentgenol. 2020;214(2):265-75.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er overvejende fremsøgt ved søgning i PubMed ad hoc, idet der har været taget udgangspunkt i de eksisterende retningslinie om DCIS og LCIS, hvorfor der ikke foreligger en samlet søgestrategi.

Litteraturgennemgang

Den litteratur, der danner baggrund for anbefalingerne, er gennemgået og vurderet af en eller flere medlemmer af arbejdsgruppen nedsat af DBCG og derefter præsenteret for den øvrige arbejdsgruppe. Der har udelukkende været søgt i dansk- og engelsksproget litteratur. Evidensgraduering bygger på Oxfordskalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009).

Formulering af anbefalinger

Oplæg til anbefalingerne er formuleret af medlemmer af arbejdsgruppen, og efterfølgende er der opnået konsensus på møder i arbejdsgruppen.

Interessentinvolvering

Der har ikke været involvering af patienter, andre DMCG´er eller interessegrupper i arbejdet. Men som det fremgår nedenfor, har retningslinjen været til høring i DBCG's Retningslineudvalg (17.2.2025), hvor der er patientrepræsentation fra patientorganisationen Brystkræftforeningen.

Høring

Retningslinjen har ikke været i ekstern høring. Skabelon for Høringssvar er ikke anvendt.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen har været til høring i DBCG's Retningslinjeudvalg (17.02.2025) og er herefter tiltrådt af DBCG's bestyrelse.
Administrativ godkendelse:
18. juni 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der vurderes ikke at være anbefalinger i den aktuelle retningslinje, der udløser betydelige merudgifter. Anbefalingerne vil ikke medføre behov for indkøb af nyt udstyr.

Behov for yderligere forskning

En række spørgsmål omkring den superficielle margin ved mastektomi for DCIS er ikke belyst i den foreliggende videnskabelige litteratur. Ekspertgruppen opfordrer således til, at der foretages en obligatorisk prospektiv registrering og opfølgning af patienter opereret for DCIS med mastektomi, hvor der rettes specielt fokus på forekomsten af recidiv i relation til operationstype og mikroskopisk vurderet resektionsmargin.

Forfattere og habilitet

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2024. Samarbejdet omfatter bla. forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens (Trine Tramm) opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

- Trine Tramm, Patologi, Overlæge, ph.d, Patologiafdelingen, Aarhus Universitetshospital.
- Anne Marie Bak Jylling, Patologi, Overlæge, Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital.
- Tove Tvedskov, Kirurgi, Professor, Overlæge, ph.d., dr.med., Afdeling for Brystkirurgi, Gentofte Hospital.
- Peer Christiansen, Kirurgi, professor, Overlæge, dr.med., Plastik- og Brystkirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- Marco Mele, Kirurgi, Overlæge, Afdeling for Brystkirugi, Gentofte Hospital.
- Lars Stenbygaard, Klinisk Onkologi, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Annette Bergmann, Radiologi, overlæge, Mammadiagnostisk afsnit, Radiologisk afd., Aalborg Universitetshospital.
- Ilse Vejborg, Radiologi, cheflæge, screeningschef, Afd. for brystundersøgelser, Gentofte Universitetshospital.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Næste revision forventes i 2027.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DBCG Kvalitetsdatabase for Brystkræft i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Som monitorering af denne retningslinje skal der være højt fokus på komplet indberetning.

7. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 1.0 (ændringslog fra version 1.1)

Anbefalinger er pr. 1. juli 2022 fortsat vurderet gældende og revisionsdatoen er udsat til 31. november 2024.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.