

8. Premaligne forandringer i brystet

Premaligne tilstander kjennetegnes ved at det er histologisk tegn på unormal proliferativ aktivitet enten i gangsystemet (duktalt) eller i de terminale kjertelendestykker (lobulært), men at det ikke er tegn til at epitelceller har brutt gjennom basalmembranen. Hvis et gjennombrudd av basalmembranen identifiseres, er det et infiltrerende karsinom, og behandlingen skal være deretter (se kapittel om lokal og regional behandling).

Normalt har kjertelen to cellelag. Tre eller flere cellelag er uttrykk for en unormal proliferativ aktivitet. Avhengig av proliferasjonsgrad, cellenes atypi og vevsarkitektur kan en skille ut følgende premaligne tilstander:

- lobulær og duktal epitelhyperplasi uten atypi
- lobulær og duktal epitelhyperplasi med atypi
- lobulært (LCIS) og ductalt carcinoma in situ (DCIS) (van Nuys gradering) (1)

Det er en glidende overgang mellom de forskjellige typer, noe som gjør at en må regne med interobservatør variasjon i histologiske diagnoser.

Både med og uten atypi gir epitelhyperplasier i en mammabiopsi øket risiko for senere utvikling av infiltrerende karsinom. Dupont og Page (2) fant følgende kumulative absolutte risiko for mammacarcinom i prosent etter revisjon av vel 10 000 mammabiopsier med mer enn 17 års oppfølgingstid (jfr. følgende tabell):

Risiko for infiltrerende carcinom etter påvist epitelhyperplasi med og uten atypi:

Biopsisvar	Risiko for brystkreft		
	Etter 10 år	Etter 20 år	Relativ risiko
Epitelhyperplasi uten atypi	3 %	5 %	1.6
Epitelhyperplasi med atypi	7 %	13 %	4.4
Epitelhyperplasi med atypi og samtidig førstegradsslektning med brystkreft	11 %	32 %	8.9

Tabellen under gir oversikt over risiko for senere infiltrerende carcinom etter påvisning av premaligne lesjoner med forskjellig histologisk klassifikasjon, også inkludert *in-situ* lesjoner.

Risiko for infiltrerende carcinom etter påviste pre-maligne lesjoner (3)

<i>Histologisk lesjon</i>	<i>Risiko for brystkreft</i>	<i>Risiko-lokalisering</i>
Moderat øket risiko		
Atypisk ductal hyperplasi	3-5 x	Generell (begge bryst)
Atypisk lobulær hyperplasi	4-5 x	Generell (begge bryst)
Papillom med atypi	4-5 x	Lokalt (aktuelle bryst)
Middels øket risiko		
LCIS	9-11 x	Generell (begge bryst)
DCIS grad 1 og 2	9-11 x	Hovedsakelig lokalt (aktuelle bryst) men også noe i motsatte
Betydelig øket risiko		
DCIS grad 3	10-15 x	Hovedsakelig lokalt (aktuelle bryst), men også noe i motsatte

Normalbefolkningens risiko for å utvikle mammakarsinom over en 20-årsperiode fra 35 - 55 år er ca. 2,5 %, og i perioden 50 - 70 år 4,8 %. Kvinner med epitelproliferasjon uten atypi har knapt noen høyere risiko enn gjennomsnittet. Det synes derfor ikke å være grunnlag for spesiell oppfølging.

Risikoen er atskillig høyere for kvinner hvor det er påvist epitelproliferasjon med atypi, og særlig hvis de har en førstegradsslektning med brystkreft. Disse kvinnene bør anbefales oppfølging som består i årlig mammografi-undersøkelse til fylte 50 år, eventuelt til 60 år ved arvelig disposisjon. Deretter anbefales mammografi annet hvert år.

Det er lite som taler for at undersøkelse av kliniker bidrar vesentlig.

Lobulært carcinoma in situ (LCIS)

LCIS er kjennetegnet ved at de terminale kjertelstykkene er overfylt av epitelceller som ikke infiltrerer gjennom basalmembranen. Tilstanden oppdages praktisk talt alltid tilfeldig i en biopsi gjort for lesjon som er av en annen histologisk type.

Den absolutte risiko for utvikling av infiltrerende karsinom ved LCIS er ca. 10 % etter 10 år, 20 % etter 20 år, og ved livstidsobservasjon henimot 30 %. Infiltrerende karsinom hos pasienter med påvist LCIS vil oftest være av ductal type. Risikoen for utvikling av infiltrerende karsinom er like stor i det kontralaterale som i det biopserte brystet. Ensidig ablatio reduserer derfor kun risikoen til det halve.

Dersom det ikke foreligger en særlig tung slekthistorie (se kapittel om arvelig disposisjoner) er det i dag enighet om at adekvat oppfølging etter påvist LCIS er kontrollopplegg med årlig rtg

mammografi (4).

Ductalt carcinoma in situ (DCIS)

DCIS, også betegnet intraduktalt karsinom, må ikke forveksles med invasivt karsinom av duktal type.

Forekomst: Tidligere var DCIS en sjelden tilstand og utgjorde kun mellom 1,4 og 5,3 % av alle nydiagnostiserte brystkrefttilfeller. Etterhvert som mammografi er blitt mer utbredt, påvises mistanke om slike forandringer hyppigere (mellom 5-10%). I områder med etablert mammografiscreening utgjør DCIS 25-30% av de nye brystkrefttilfeller i første screeningrunde. I senere screening-runder vil andelen være 10-20%.

Fare for residiv: Hovedproblemet med DCIS er at risikoen for lokalt residiv i brystet etter reseksjon alene er betydelig større enn ved andre pre-maligne lesjoner i brystkjertelvevet. Risiko for residiv avhenger av flere faktorer, og er større for:

- Palpable enn for ikke-palpable DCIS svulster (5)
- DCIS grad 3 enn for DCIS grad 1 og 2 (5, 6)
- Diffust utbredt enn for mikrofokale
- Hos yngre kvinner (7)

Størrelse: Det er vist at residivfaren øker med størrelse, men det kan være vanskelig å få gode data på størrelse og residivfrekvens, pga vanskelig målbarhet av lesjonen, ofte flere etterfølgende inngrep og heterogenitet i klassifikasjon og behandling (8-12).

Reseksjonskanter: De fleste residiv kommer lokalt i nær tilslutning til det primære arret. Det er i litteraturen bred enighet om at frie reseksjonskanter er viktig for å hindre residiv, men antall mm på reseksjonsmarginene diskuteres (6,10,11). NBCG har valgt å anbefale minst 2 mm mikroskopisk avstand fra DCIS til nærmeste reseksjonskant mot omgivende mammavev (22-27), for å ta høyde for histopatologisk usikkerhet i vurderingen av frie reseksjonskanter.

Behandling av DCIS:

Kirurgi: Behandles DCIS med mastektomi vil selv pasienter med utbredte og palpable tumores oppnå nær 100% 10-års residivfri overlevelse. Dette skaper et klinisk dilemma, da pasienter som er behandlet med reseksjon etter strenge indikasjoner (5 mm utbredelse, ikke palpabel), vil få mellom 10 og 15 % residiv hvorav ca. halvparten vil være DCIS, resten infiltrerende karsinomer. Langtidsoppfulgte materialer viser imidlertid ikke øket kreftspesifikk dødelighet hos de som har fått gjort brystbevarende kirurgi i forhold til ablatio (13). Brystbevarende kirurgi kan derfor anvendes der en kan oppnå tilfredsstillende kosmetisk resultat med minst 2 mm histopatologisk fri kant, dersom kvinnene etter informasjon aksepterer den økte risiko for lokale residiv. Fri kant angis i hele mm. Rereseksjon eller ablatio anbefales ved < 2 mm fri kant til sidene. Mot hud og mot brystvegg vil ikke disse grensene gjelde hvis det er utført reseksjon ut til hud og ned t.o.m epimysium. Det anbefales alltid å etterstrebe minst 5 mm fri kant når det kirurgiske inngrep planlegges. Dersom det er utbredt mikrokalk tydende på diffus eller multisentrisk utbredelse av

DCIS, er det vanskelig å få sikker radikal kirurgi og det bør derfor gjøres mastektomi. Flere foci av DCIS er vanlig og er disse beliggende innen et avgrenset område som kan innbefattes i samme reseksjon, vil ikke det være kontraindikasjon mot brystbevarende behandling. For øvrig henvises det til kapittel 10 "Lokal og regional kirurgisk behandling" vedrørende *forsiktighet ved bruk av brystbevarende behandling*.

Lymfeknutemetastaser forekommer praktisk talt aldri ved DCIS, og primær aksilledisseksjon skal derfor ikke utføres (14,15). Dersom pasienten opereres med ablatio bør det gjøres vaktpostlymfeknutebiopsi (SNB) ved DCIS grad 3. (kfr kapittel om lokal og regional kirurgisk behandling). Om en ikke finner vaktpostlymfeknuten, skal en avstå fra aksilledisseksjon fordi gevinstpotensialet er for lite i forhold til sannsynligheten for komplikasjoner som lymfødem, nevralgier og redusert skulderbevegelighet. Dersom det gjøres brystbevarende inngrep ved DCIS, kan man initialt avstå fra SNB, fordi dette er fullt mulig å gjøre i etterkant dersom histologisk undersøkelse likevel skulle vise invasivt carsinom (16).

Strålebehandling: Det er vist i en randomisert studie som inkluderte 1010 pasienter at stråleterapi halverer risiko for residiv etter brystbevarende operasjon ved DCIS (17). Reduksjonen er i samme nivå uavhengig av subklassifikasjonen av DCIS, men den absolutte risiko for residiv er forskjellig. Av de som ikke fikk stråleterapi fikk totalt 26 % residiv etter 10 år, sammenlignet med 15 % hos de som fikk stråleterapi. Denne studien bekrefter de tidligere randomiserte studier som har vist tilsvarende reduksjon i residivhyppighet, - selv om de absolutte residivfrekvenser er lavere i disse studiene (18). Risikoen for residiv var (uavhengig) assosiert med ung alder, middels eller lavt differensiert histologi, cribriform eller solid vekstmønster, usikre marginer og ved manglende bruk av stråleterapi.

Med den lave residivfrekvens en ser ved små grad 1 DCIS lesjoner synes det forsvarlig å utelate postoperativ strålebehandling. Velger man brystbevarende kirurgi til pasienter med tumordiameter >10mm grad 1, eller for DCIS grad 2 og 3 uavhengig av størrelse, bør strålebehandling anbefales.

Oppfølging: Langtidsoppfølging med mammografi er nødvendig. NBCG anbefaler årlig mammografi i 10 år eller til fylte 50 år dersom pasienten på behandlingstidspunktet er under 40 år. Deretter annethvert år (i Mammografiprogrammet inntil 69 år) så lenge pasienten er i rimelig allmenntilstand. Dette fordi det er vist at det er en fare for residiv i behandlet bryst svært lenge etter primærbehandling (13). Det er ikke vist at klinisk undersøkelse har noen betydning i oppfølging.

Oversikt over behandlingsforslag ved premaligne tilstander

Lesjon	Kirurgi	Reseksjonskant	Strålebehandling
Epitelproliferasjon uten atypi	Biopsi	Fri eller affisert	Nei
Epitelproliferasjon med atypi	Biopsi	Fri eller affisert	Nei
LCIS	Biopsi eller ablatio mammae bilateralt*	Fri eller affisert	Nei
DCIS, unifocal, Grad 1, ≤ 10 mm	Vid eksisjon	Fri*	Nei
DCIS, unifocal, Grad 1, 11-40 mm	Vid eksisjon* eller ablatio mammae**	Fri*	Ja, etter vid eksisjon
DCIS, unifocal, Grad 2 0-40 mm	Vid eksisjon* eller ablatio mammae	Fri*	Ja, etter vid eksisjon
DCIS, unifocal, Grad 3 0-40 mm	Vid eksisjon* eller ablatio mammae SNB ved ablatio***	Fri*	Ja, etter vid eksisjon
DCIS, alle > 40 mm	Ablatio mammae SNB***	Fri	Nei
*hvis vid eksisjon er utført, anbefales minst 2 mm fri reseksjonskant **uten aksilledisseksjon ***hvis SNB ikke kan gjennomføres anbefales det å avstå fra aksilledisseksjon			

Referanser:

1. Silverstein MJ et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. Lancet 1995; 345: 1154-7
2. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med. 1985 Jan 17;312(3):146-51
3. JA Simpson and D Page. Pathology of preinvasive and excellent-prognosis breast cancer. Curr Opin Oncol 1997; 9: 512-19
4. Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM. The management of lobular Carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? Eur J Cancer 2006; 42(14): 2205-11
5. Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1692-702

6. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H et al. Local control in carcinoma in situ treated by excision alone. Incremental benefit of larger margins. *Am J Surg* 2005; 190: 521-25
7. Schouten van der Velden AP, Peters PHM, Koot VCM et al. Local recurrences after conservative treatment of ductal carcinoma-in-situ of the breast without radiotherapy: The effect of age. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(7): 990-98
8. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert Toft M et al. Carcinoma in situ of the female breast: 10 years follow-up result of a prospective nationwide study. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 197-210
9. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ; analyses of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2263-71
10. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA et al. Consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast. *Cancer* 2000; 88: 946-54
11. Makbel K, Cutuli B. Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. *Lancet Oncol* 2006; 7: 756-65
12. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al: Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: An update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001; 28: 400-18
13. Lee LA , Silverstein MJ; Chung CT et al. Breast cancer-specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma –in-situ of the breast. *Amer J of Surg* 2006; 192: 416-19
14. Kim T et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in early stage breast carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 4-16
15. Lyman G et al. American Society of Clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-720
16. Virnig BA et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: A systematic review of incidence, treatment and outcomes. *JNCI* 2010; 102(3): 170-178
17. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group; Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, Gennaro M, Rouanet P, Avril A, Fentiman IS, Bartelink H, Rutgers EJ. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol*. 2006; 20; 24(21): 3381-7.

18 Houghton J, George WD, Cuzick J, et al: Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 95-102