

10 Duktalt carcinoma in situ (DCIS)

10.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre at udredning på mistanke om DCIS og behandling, hvor diagnosen bekræftes, udføres optimalt.

Metode

Retningslinier udarbejdet på baggrund af gennemgang af den foreliggende litteratur. Eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende.

Rekommandationer

- Ved mammografisk eller klinisk mistænkt DCIS bør diagnosen stilles histologisk
- Mammografisk påviste, suspekterede mikroforkalkninger biopteres røntgenvejledt (stereotaktisk)
- Den patologiske undersøgelse af operationspræparatet bør omfatte vurdering af afstand til nærmeste resektionsrand, læsionens største udstrækning, kernepleomorfi, tilstedeværelse eller fravær af nekrose som led i Van Nuys klassifikation, histologisk subtype (mikropapillifer versus andre typer) samt angivelse af evt. forekomst af mikroforkalkninger
- Standard for behandling af DCIS er brystbevarende operation. Mastektomi udføres ved udbredte forandringer
- Brystbevarende kirurgi udføres med tilstræbt radikalitet som en lumpektomi. Hele det mistænkte område bør fjernes in toto med tilstræbt 5 mm fri margin
- Vurderes den endelige afstand mindre end 2 mm anbefales re-excision
- SN udføres ved:
 - mastektomi for DCIS. Såfremt der planlægges umiddelbar rekonstruktion udføres SN før den definitive procedure
 - lumpektomi ved tumordannende DCIS og meget stor udbredning (> 50 mm målt mammografisk og/eller histologisk) og ved Van Nuys gruppe III læsioner
- Postoperativ strålebehandling er standard efter lumpektomi for DCIS
- Tillæg af boost på anden indikation end alder (f.eks. marginstatus) er en individuel beslutning
- Der er ikke indikation for adjuverende tamoxifen til ER+ DCIS
- Patienter med mikroinvasion og/eller med lymfeknudemetastase uden påvist invasiv vækst behandles som invasivt karcinom
- Patienter behandlet for DCIS bør følges med klinisk kontrol i 3 år med henblik på tidlig påvisning af lokalrecidiv eller kontralateral neoplasi
- Billeddiagnostisk kontrol følger retningslinjerne for invasivt karcinom, jf. Retningslinier for Opfølgning og kontrol.

10.2 Ansvarlig

Dette afsnit er udarbejdet af et udvalg med repræsentanter fra Radiologisk Udvalg, Patologiudvalget, Radioterapiudvalget og Kirurgisk Udvalg.

10.3 Baggrund

Duktalt carcinoma in situ (DCIS) mammae er karakteriseret ved forekomst af intraduktalt prolifererende, neoplastiske epiteliale celler uden mikroskopiske tegn på invasion

gennem basalmembranen til det omgivende stroma. DCIS omfatter et bredt spektrum fra højtdifferentierede læsioner til lavt differentierede, aggressive læsioner.

Sammenhængen mellem DCIS og invasive karcinomer er stadig uafklaret (1). Det skønnes, at uden sufficient kirurgisk behandling vil 30 - 50% af DCIS-patienterne udvikle invasive karcinomer - de fleste indenfor en 10-års periode (2).

DCIS udgør omkring 5% af alle maligne diagnoser i brystet i ikke-screenede populationer (2). Hos screenede varierer frekvensen i internationale opgørelser mellem 8% og 26% (1,3,4) afhængig af populationens sammensætning og mammografisk teknik. Mange studier viser en højere andel af DCIS ved brug af digitalt mammografiudstyr (5). Denne sammenhæng mellem digital og analog mammografi har ikke kunnet påvises i danske resultater. I Fyns Amt og Københavns Kommune var frekvensen af in situ karcinomer henholdsvis 16% og 12% i første mammografi-screeningsrunde (6). I første nationale mammografiscreeningsrunde, hvor alle undersøgelser blev udført på digitalt udstyr, udgjorde DCIS 12% af de maligne diagnoser (7). Nationale og europæiske guidelines anbefaler, at DCIS udgør mellem 10% og 20% af screeningsdetekterede maligne forandringer (8,9).

10.3.1 Prognose

Prognosen efter behandling for DCIS er quo ad vitam god. Mastektomi medfører tæt på 100% lokal sygdomskontrol og brystkræftrelateret overlevelse (2). I en opgørelse fra den i amerikanske SEER database i 2000 fandt man at den kumulerede risiko for død af brystkræft var under 2% efter 10 års observation for patienter, der var behandlet for DCIS i perioden 1984-89 (10). Den undersøgelse indeholdt ikke oplysninger om behandlingstype. Efter brystbevarende operation og strålebehandling har en mindre undersøgelse vist en kumuleret risiko for død af brystkræft på ca. 3% efter 10 års observation (11). Den foreliggende litteratur har ikke påvist, at der er bedre overlevelse efter mastektomi i forhold til brystbevarende operation (1).

Den kumulerede langtidsrisiko for lokalrecidiv efter brystbevarende operation varierer fra 13% til 35% (12). En dansk opgørelse viste 10-års recidivrater på 35% (13). Ca. halvdelen af lokalrecidiverne er non-invasive og forekommer typisk tidligt (efter median 2 år), mens de invasive recidiver typisk forekommer sent (efter median 5 år). Invasive recidiver har en ligeså alvorlig prognose som primær invasiv brystkræft (14).

Strålebehandling efter brystbevarende operation halverer risikoen for ipsilateralt recidiv (DCIS og/eller invasivt karcinom) (12) (se senere), men der foreligger ikke undersøgelser, der dokumenterer en effekt på overlevelsen efter strålebehandling.

Patienter med mikroinvasion (tumorstørrelse \leq 1mm) (15) har en prognose, der er sammenlignelig med prognosen ved invasivt karcinom i tidlig fase, og skal derfor behandles som sådan (16, 17). Det samme gælder for patienter, hvor der ikke er fundet invasive forandringer i brystpræparatet, men hvor der i SN påvises metastase.

Der er en sammenhæng mellem størrelsen af DCIS-forandringen og risikoen for mikroinvasion. I et studium på 398 patienter, der alle havde fået stillet diagnosen DCIS ved nålebiopsi, fandt Yen et al. (18) invasivt karcinom hos 20%. Multivariat analyse viste, at der var fire uafhængige prædiktorer for invasiv vækst: alder \leq 55 år, diagnose på grovnålsbiopsi, mammografisk udbredning på 4 cm eller mere og lavt differentieret DCIS. Han et al. (19) fandt i et tilsvarende nyere studium på 255 patienter også, at større udbredning af forandringen var ledsaget af en øget risiko for mikroinvasion, og deres

undersøgelse viste også, at de store læsioner hyppigere var ledsaget af lymfeknudemetastasering.

10.3.2 Prognostiske faktorer

Flere studier har vist, at inkomplet kirurgi, DCIS læsionens størrelse, graden af kernepleomorfi samt forekomst af komedonekrose er risikofaktorer med betydning for ipsilateralt recidiv af enten invasivt karcinom eller DCIS (20-24). Ligeledes har DCIS med vækstmønster af mikropapillær type en mere ekstensiv udbredning i brystet med følgelig større risiko for recidiv (25). Også familiær disposition til brystkræft samt alder er risikofaktorer. Ung alder < 45 år ved primær diagnose for DCIS medfører øget risiko for recidiv (20).

Gennem de senere år er det diskuteret om en bedre opdeling af DCIS i prognostiske undergrupper kan opnås med undersøgelse af ekspresionen af specifikke biomarkører. Således viser et studie af i alt 133 DCIS læsioner at overudtryk af HER2 har en signifikant prognostisk betydning i både uni- og multivariat analyse i forhold til risiko for invasivt ipsilateralt recidiv (26). Nye undersøgelser indikerer endvidere, at underopdeling af DCIS i subtyper (27) lignende de velbeskrevne subtyper (Luminal A, B, HER2 positive og basal-like) ved invasivt karcinom (28) muligvis kan have prognostisk betydning for risiko for invasivt recidiv. Disse resultater skal dog valideres i større studier inden implementering i en klinisk sammenhæng.

10.4 Diagnose

I ikke-screenede populationer præsenterer DCIS sig hyppigst som en palpabel knude, ved papiludflåd eller som Paget's disease of the nipple (PDN) (2). Oftest er DCIS ikke-palpabel og påvises ved mammografi, typisk som områder med uensartede, duktalt arrangerede, segmentært lejrede mikroforkalkninger med eller uden bløddelsabnormiteter (2, 29-31).

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 (32). Der henvises i øvrigt til Retningslinier for Patologi (Nålebiopsi) med henblik på beskrivelse af den histologiske undersøgelse af nålebiopsier med mikroforkalkninger.

Mammografisk påviste, suspekterede mikroforkalkninger biopteres røntgenvejledt (stereotaktisk). Ved efterfølgende røntgenfotografering af vævscylindrene sikres, at disse indeholder repræsentative mikroforkalkninger. I litteraturen anbefales minimum 10 vævscylindre. Vacuumbiopsier nedsætter, men eliminerer ikke risikoen for underestimering (33, 34). Ved manglende konsensus mellem radiologi og patologi må yderligere diagnostik foretages, evt. med diagnostisk excisionsbiopsi. Alle biopsier, ikke kun biopsier indeholdende mikroforkalkninger, bør analyseres (35). Ved flere, separate områder med suspekterede mikroforkalkninger skal der, såfremt mastektomi kommer på tale, foretages histologisk biopsi af to områder.

Ultralyd har lavere sensitivitet for in situ forandringer end mammografi (36). Ved MR varierer sensitiviteten for DCIS mellem 45% - 100% (37). Enkelte nyere studier har vist, at MR kan have en højere sensitivitet for DCIS end mammografi, specielt ved lavt differentieret DCIS (38, 39). Brugen af MR ved DCIS er endnu ikke afklaret (1).

10.5 Patologiprocedurer

Den patologiske undersøgelse af operationspræparatet (se Retningslinier for Patologi: "Carcinoma in situ/suspekter mikroforkalkninger") bør omfatte vurdering af afstand til nærmeste resektionsrand, læsionens største udstrækning, kernepleomorfi, tilstedeværelse eller fravær af nekrose, histologisk subtype (mikropapillifer versus andre typer) samt angivelse af evt. forekomst af mikroforkalkninger.

I henhold til Van Nuys klassifikation inddeles læsionen i 3 grupper (gruppe – I, II og III). Klassifikationen baseres udelukkende på kernemorfologi og tilstedeværelsen af nekrose (40).

Histologisk kan differentialdiagnosen overfor benigne forandringer, herunder atypisk duktal hyperplasi, være vanskelig (11), og også små foci af invasion kan overses, hvorfor der ofte suppleres med immunhistokemisk farvning for myoepiteliale celler. DCIS med mikroinvasion bør klassificeres og behandles som invasiv cancer.

10.6 Kirurgisk behandling

Brystbevarende kirurgi udføres med tilstræbt radikalitet som en lumpektomi. Hele det mistænkte område bør fjernes in toto med tilstræbt 5 mm fri margin. Ved tilstedeværende mikroforkalkninger udføres altid præparat-røntgen for at sikre, at alle mammografisk suspekter partier er medtaget. Der fordres en 2 mm mikroskopisk fri vævsbræmme.

Mastektomi foretages som en simpel mastektomi. Patienten bør tilbydes ledsagende eller efterfølgende rekonstruktivt indgreb (32). Indgrebet kan udføres med hudsparende teknik, når der udføres umiddelbar rekonstruktion. Såkaldt "nipple sparing mastectomy" (NSM) kan benyttes, såfremt der er 2 cm eller større afstand fra læsionen til areola (41). Der kan i den forbindelse evt. foretages frysemikroskopi af det retroareolære væv.

Ved mastektomi for DCIS udføres altid SN. Såfremt der planlægges umiddelbar rekonstruktion udføres SN før den definitive procedure for at sikre, at der ved fund af invasivt fokus ikke også vil være indikation for strålebehandling.

Ved lumpektomi udføres SN ved meget stor udbredning (> 50 mm) og ved Van Nuys gruppe III læsioner, hvor mikroinvasion ikke på forhånd kan udelukkes. Som udgangspunkt udføres SN ved beliggenhed af DCIS i øvre laterale kvadrant. Derudover er et aksilindgreb normalt ikke indiceret (32), og lymfeknudemetastaser er sjældne (2).

Traditionelt betragtes DCIS som en unilateral lidelse (32), og kontralateral mastektomi er derfor ikke normalt indiceret.

10.7 Postoperativ strålebehandling

En amerikansk, randomiseret undersøgelse omfattende 818 kvinder har vist, at strålebehandling efter brystbevarende operation for DCIS næsten halverer risikoen for lokalt recidiv (42). En tilsvarende undersøgelse i EORTC-regi med randomisering af 1.010 kvinder bekræfter de amerikanske fund med påvisning af 38% reduktion af lokalrecidivrisiko med strålebehandling efter lidt over 4 års follow-up (43). Endelig er der i en undersøgelse fra Storbritannien, Australien og New Zealand med en godt fireårig observationsperiode fundet reduktion i invasiv og in situ recidiv på henholdsvis 55 og 64% (44). Seneste EBCTCG-metaanalyse fra 2010 viste risikoreduktion på 15% for lokalt recidiv af enten DCIS eller manifest karcinom i alle tilfælde af DCIS efter

lumpektomi bestråling (12). Der kunne ikke, baseret på beskrevne risiko-faktorer, (alder, størrelse af DCIS, margin status, Van Nuys gruppe, kernepolymorfi, nekrose eller arkitektur), defineres en lav-risiko gruppe, der **ikke** havde effekt af strålebehandlingen. Dette genfandtes i en retrospektiv opgørelse for recidiv af DCIS i DBCG-regi for perioden 2006-2010 (ikke publicerede DBCG data). Risikoreduktionen for lokalt recidiv af enten DCIS eller manifest karcinom er dog på nuværende tidspunkt ikke forbundet med forlænget overlevelse (12).

Postoperativ strålebehandling betragtes herefter som værende standard efter lumpektomi for DCIS.

Strålebehandling er derimod ikke indiceret efter mastektomi pga. meget lille recidivrisiko.

Der er ikke holdepunkter for, at DCIS bør strålebehandles anderledes end invasiv cancer. Bestrålingen planlægges og doseres derfor i henhold til DBCG type F med tillæg af boost hos kvinder < 50 år (45) (se Retningslinier for Postoperativ strålebehandling: Strålebehandling efter lumpektomi og boost til tumorlejet). Tillæg af boost på anden indikation end alder (f.eks. marginstatus) er pga. manglende evidens en individuel beslutning og bør forudgås af multidisciplinær konference om alternativer (se afsnit 10.9.1). Boostdosis ved resektionsafstand < 2 mm er 16Gy/8F uanset patientens alder

10.8 Postoperativ medicinsk behandling

I et amerikansk, randomiseret og placebokontrolleret studium (NSAPB B-24) inkluderende 1.804 kvinder resulterede adjuverende antiøstrogen (tbl. tamoxifen 20 mg dagl. i 5 år) - som supplement til excision og strålebehandling - i en næsten halvering af kumulativ 5-års risiko for in situ karcinom eller invasiv brystkræft (46).

Resultater af en tilsvarende undersøgelse fra Storbritannien, Australien og New Zealand) har efter seneste opdatering vist resultater på tilsvarende niveau (47). Ingen af studierne viser overlevelsesgevinst. Da balancen mellem langtidsbivirkninger (5 år) og effekt er for ufordelagtig, idet der alene er reduktion i lokalrecidiv risiko og endnu ikke overlevelsesgevinst, anbefaler DBCG på nuværende tidspunkt ikke adjuverende tamoxifen til ER+ DCIS.

10.9 Behandlingsstratifikation

Standard for behandling af DCIS er brystbevarende operation. Mastektomi udføres kun på speciel indikation, hvor der er tale om udbredte forandringer enten multifokalt eller diffust.

Adjuverende strålebehandling er standard efter brystbevarende operation for DCIS. Vurderes den endelige afstand mindre end 2 mm anbefales i første omgang re-excision. Såfremt der ikke kan udføres re-excision, eller modsætter patienten sig fornyet operation, anbefales boost mod lumpektomikaviteten.

Ved DCIS anbefaler DBCG følgende behandlinger:

10.9.1 Lumpektomi

Standardprocedure, såfremt flg. betingelser er opfyldt:

- Ikke udbredt diffus eller multifokal DCIS.
- Forventet kosmetisk tilfredsstillende resultat.

- Patientaccept af efterkontrol og evt. strålebehandling.
- Patientaccept af øget recidivrisiko i forhold til mastektomi.

Lumpektomi efterfølges som standard af strålebehandling i henhold til DBCG type F (se Retningslinier for Postoperativ strålebehandling: Strålebehandling efter lumpektomi og boost til tumorlejet).

Postoperativt krav:

- ≥ 2 mm fri margin.*

*. Re-excision eller mastektomi anbefales ved < 2 mm fri margin.

10.9.2 Simpel mastektomi +/- rekonstruktion

Anvendes primært ved:

- Store, diffuse og/eller multifokale DCIS-læsioner.
- Manglende mulighed for kosmetisk tilfredsstillende resultat ved lumpektomi.
- Manglende accept af efterkontrol og evt. strålebehandling.
- Manglende accept af øget recidivrisiko forbundet med lumpektomi.
- Kendt risikogivende BRCA1- eller BRCA2-mutation taler imod lumpektomi*.

*Ved ung alder udføres relativt oftere mastektomi, da små lokaliserede foci ikke forekommer så ofte.

Efter mastektomi er der ikke indikation for adjuverende strålebehandling.

10.10 Opfølgning

Patienter behandlede for DCIS bør følges med klinisk kontrol i 3 år med henblik på tidlig påvisning af lokalrecidiv eller kontralateral neoplasi.

- Patienter ≤ 50 år: Tilbydes årlig klinisk mammografi indtil screeningsalderen
- Patienter ≥ 50 år:
Mastektomerede: Screeningsmammografi af kontralaterale bryst hvert 2. år.
Lumpektomerede: Klinisk mammografi 18 mdr. efter operationen. Herefter stillingtagen til overgang til screeningsmammografi.
Se Retningslinjer for Opfølgning og kontrol.

Referencer:

1. Virnig B a, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(3):170–8.
2. Sharma S, Hill AD, McDermott EW, O'Higgins NJ. Ductal carcinoma in situ of the breast--current management. *Eur.J.Surg.Oncol.* 1997;23(0748-7983 LA - eng PT - Journal Article PT - Review PT - Review, Tutorial):191–197.
3. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tyelectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer.* 1989;63(0008-543X LA - eng PT - Journal Article SB - AIM SB - IM):618–624.
4. Blichert-Toft M, Andersen J, Dyreborg U. [Breast carcinoma in situ. Diagnostic and therapeutic aspects with special reference to growth patterns]. *Ugeskr Laeger.* 1990;152(25):1803–6.

5. de Gelder R, Fracheboud J, Heijnsdijk E a M, et al. Digital mammography screening: weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. *Prev Med (Baltim)*. 2011;53(3):134–40.
6. Lynge E. Mammography screening for breast cancer in Copenhagen April 1991-March 1997. Mammography Screening Evaluation Group. *APMIS Suppl*. 1998;83:1–44.
7. DKMS. Årsrapport. <http://kea.au.dk>. 2010:-. Available at: [http://kea.au.dk/download.php/Årsrapport DKMS 2010.pdf?mid=364](http://kea.au.dk/download.php/Årsrapport%20DKMS%202010.pdf?mid=364).
8. Vejborg I, Mikkelsen E, Garne JP, et al. Mammography screening in Denmark1. *Dan.Med.Bull*. 58(6):C4287–.
9. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol*. 2008;19(4):614–22.
10. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):953–8.
11. Solin LJ, Recht A, Fourquet A, et al. Ten-year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast. *Cancer*. 1991;68(11):2337–44.
12. Correa C, McGale P, Taylor C, 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.
13. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Christensen IJ, Andersen JA. Carcinoma in situ of the female breast. 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;62(3):197–210.
14. Silverstein MJ, Lagios MD, Martino S, et al. Outcome after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *J.Clin.Oncol*. 1998;16(0732-183X LA - eng PT - Journal Article PT - Multicenter Study):1367–1373.
15. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C eds. *TNM classification of malignant tumors*. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2010.
16. Adamovich TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. *The American Journal of Surgery*. 2003;186(2):112–116.
17. Parikh RR, Haffty BG, Lannin D, Moran MS. Ductal carcinoma in situ with microinvasion: prognostic implications, long-term outcomes, and role of axillary evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(1):7–13.
18. Yen TWF, Hunt KK, 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;200(4):516–26.
19. Han J, Molberg K, Sarode V. Predictors of Invasion and Axillary Lymph Node Metastasis in Patients with a Core Biopsy Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ: An Analysis of 255 Cases. *The Breast Journal*. 2011;17(3):223–9.

20. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):478–88.
21. Fisher ER, Land SR, Saad RS, et al. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Clin Pathol.* 2007;128(1):86–91.
22. Morrow M, Katz SJ. Margins in Ductal Carcinoma In Situ: Is Bigger Really Better? *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(7):494–5.
23. Wang S-Y, Chu H, Shamliyan T, et al. Network Meta-analysis of Margin Threshold for Women With Ductal Carcinoma In Situ. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(7):507–16.
24. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):193–6.
25. Anon. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer.* 1997;80(9):1798–802.
26. Nofech-Mozes S, Spayne J, Rakovitch E, et al. Biological Markers Predictive of Invasive Recurrence in DCIS. *Clin Med Oncol.* 2008;2(416):7–18.
27. Clark SE, Warwick J, Carpenter R, et al. Molecular subtyping of DCIS: heterogeneity of breast cancer reflected in pre-invasive disease. *Br J Cancer.* 2011;104(1):120–7.
28. Perou CM, Sørliie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747–52.
29. Tabar L, Tot T, Dean PB. *The art and science of early detection with mammography.* Thieme; 2005.
30. Kopans D. *Breast imaging.* Third ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
31. Anon. BI-RADS Atlas. <http://www.ACR.org>.
32. Anon. The management of ductal carcinoma in situ (DCIS). The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. *CMAJ.* 1998;158 Suppl :S27–34.
33. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, et al. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology.* 2001;218(2):497–502.
34. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, 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.
35. 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.
36. Stavros A. *Breast ultrasound.* Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
37. Tartar M, Comstock C, Kipper M. *Breast cancer imaging.* Mosby Elsevier; 2008.

38. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet*. 2007;370(9586):485–92.
39. Santamaría G, Velasco M, Farrús B, Zanón G, Fernández PL. Preoperative MRI of pure intraductal breast carcinoma--a valuable adjunct to mammography in assessing cancer extent. *Breast*. 2008;17(2):186–94.
40. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet*. 1995;345(0140-6736 LA - eng PT - Clinical Trial PT - Journal Article SB - AIM SB - IM):1154–1157.
41. de Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(11):3117–22.
42. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol*. 1998;16(0732-183X LA - eng):441–452.
43. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet*. 2000;355(9203):528–33.
44. 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(9378):95–102.
45. Omlin A, Amichetti M, Azria D, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol*. 2006;7(8):652–6.
46. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353(0140-6736 LA - eng):1993–2000.
47. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(1):21–9.