



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## The road towards conquering DCIS overtreatment

Groen, E.J.

### Citation

Groen, E. J. (2021, February 16). *The road towards conquering DCIS overtreatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3142382>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3142382>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden

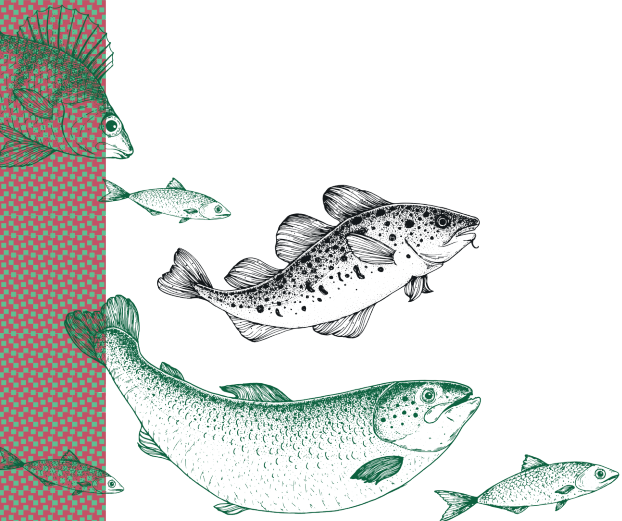


The handle <https://hdl.handle.net/1887/3142382> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Groen, E.J.

**Title:** The road towards conquering DCIS overtreatment

**Issue Date:** 2021-02-16



---

# Chapter 2

---

## Ductaal carcinoma in situ: de balans tussen over- en onderbehandeling

Emma J. Groen, Lotte E. Elshof, Emiel J.Th. Rutgers, Hillegonda A.O. Winter-Warnars, Esther H. Lips en Jelle Wesseling

*Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:A9773*

## Samenvatting

- Sinds de implementatie van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland is de incidentie van ductaal carcinoma in situ (DCIS) van de borst sterk toegenomen; DCIS wordt beschouwd als een potentieel voorstadium van invasief mammacarcinoom.
- De incidentie van invasief mammacarcinoom is echter niet afgenomen. Dit suggereert dat een deel van de DCIS-afwijkingen nooit tot symptomen geleid zou hebben als er geen screening zou zijn verricht; dit fenomeen wordt 'overdiagnostiek' genoemd.
- Toch worden vrijwel alle patiënten met een DCIS-afwijking geopereerd – en bij een sparende behandeling daarna bestraald – om de mogelijke uitgroei tot mammacarcinoom te voorkomen.
- Om eventuele over- en onderbehandeling te voorkomen is onderzoek nodig, zodat DCIS met een laag risico op invasie kan worden onderscheiden van DCIS met een hoog risico hierop.
- Uiteindelijk kan dit vrouwen met laagrisico-DCIS een intensieve behandeling waar ze geen baat bij hebben besparen.

### **(Ductal carcinoma in situ: the balance between over- and undertreatment)**

#### **Abstract**

- Since population-based breast cancer screening was implemented in the Netherlands, the incidence of Ductal Carcinoma In Situ of the breast, regarded as a non-obligate precursor lesion of breast cancer, has strongly increased.
- However, the incidence of invasive breast cancer has not decreased. This suggests that a percentage of all the DCIS lesions would never have become symptomatic if no screening was performed. This phenomenon is known as 'overdiagnosis'.
- Nonetheless, almost all DCIS lesions are managed surgically, often followed by radiotherapy in those having breast-conserving treatment, to avoid potential progression to breast cancer.
- To prevent potential over- or undertreatment, further studies are required to distinguish low from high risk DCIS.
- Ultimately this could help avoid non-beneficial intensive treatment for women with low risk DCIS.

## Leerpunten

- Sinds de implementatie van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in 1989 is de incidentie van ductaal carcinoma in situ (DCIS) meer dan verzesvoudigd.
- Er zijn sterke aanwijzingen dat screening op borstkanker deels leidt tot overdiagnostiek van DCIS.
- Patiënten met DCIS worden behandeld om progressie naar invasief mammacarcinoom te voorkomen.
- Betrouwbare prognostische factoren die progressie van DCIS naar invasief mammacarcinoom kunnen voorspellen ontbreken tot op heden, waardoor vrijwel iedere patiënte met een DCIS-afwijking wordt behandeld.
- Om therapie op maat te kunnen bieden voor patiënten met DCIS is risicofratificatie noodzakelijk. Naar verwachting zal hiervoor een individueel toepasbaar risicopredictiemodel worden ontwikkeld.

Een 65-jarige vrouw komt op het spreekuur van de huisarts, omdat er bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker calcificaties op het mammogram werden gezien. Bij pathologisch onderzoek waren deze calcificaties gerelateerd aan ductaal carcinoma in situ (DCIS), een afwijking die wordt beschouwd als een potentieel voorstadium van mammacarcinoom. Patiënte zou zelf het liefst de hele borst laten amputeren, zodat ze voor altijd van het DCIS af is. Toch wil ze eerst haar opties en risico's bespreken.

In de huidige praktijk krijgen veel vrouwen de diagnose 'DCIS'. Omdat zij een risico hebben op het ontwikkelen van invasief mammacarcinoom worden ze behandeld. Er zijn echter meerdere aanwijzingen dat een deel van de DCIS-afwijkingen nooit invasief zal worden en dat deze patiënten dus overbehandeld worden. Maar juist omdat iedere patiënte met een DCIS-afwijking behandeld wordt en daardoor het natuurlijke beloop niet meer geëvalueerd kan worden, kunnen we op dit moment niet goed voorspellen welke DCIS-afwijking niet zal uitgroeien tot een mammacarcinoom.

### **Wat is DCIS?**

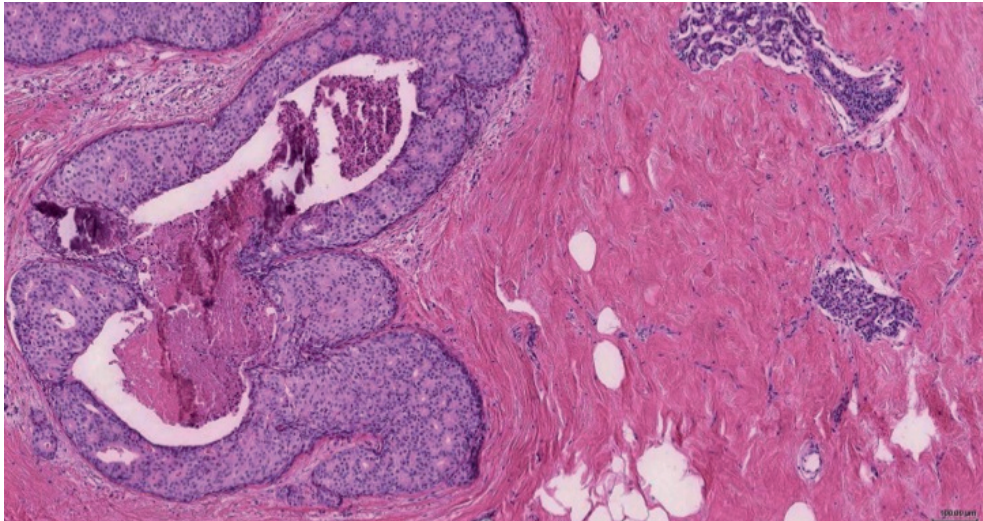
De klierbuizen van de mamma worden aan de binnenzijde bekleed door lumaal epitheel, met daaromheen een laag myo-epitheliale cellen en een basaalmembraan. DCIS is een proliferatie van maligne, neoplastische lumaal epitheelcellen die zich beperkt tot het klierbuissysteem van de borst, dus zonder invasie in het omliggende weefsel (Fig. 1). Specifieke morfologische kenmerken, zoals atypie, monotonie, architecturale verstoring en proliferatieve activiteit, maken het mogelijk onderscheid te maken tussen een maligne en een benigne, hyperplastische epitheelproliferatie. Daarnaast wordt DCIS op basis van morfologische kenmerken ingedeeld in goed (graad 1), matig (graad 2) of slecht gedifferentieerd (graad 3).<sup>1</sup>

DCIS geeft meestal geen klachten. Soms hebben patiënten een palpabele afwijking, veranderingen aan de tepel, zoals een eczeemachtig beeld (ziekte van Paget), of een heldere of bloederige tepeluitvloed. De diagnose 'DCIS' wordt meestal gesteld op basis van calcificaties op het mammogram. De aanwezigheid van calcificaties duidt echter niet altijd op DCIS, omdat deze calcificaties ook worden gevonden bij een variëteit van benigne veranderingen van het klierweefsel. DCIS komt voor in combinatie met invasief mammacarcinoom – meestal met massavorming – of zonder mammacarcinoom; deze laatste vorm wordt 'puur' DCIS genoemd.

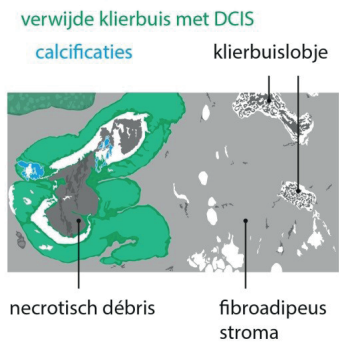
Als het gaat om een pure DCIS-afwijking, is de borstkankerspecifieke mortaliteit nihil, mits er geen invasief recidief optreedt. Als een pure DCIS-afwijking niet behandeld wordt, zal een deel ervan progressie naar invasief mammacarcinoom tonen.<sup>2</sup> De neoplastische proliferatie blijft dan niet langer beperkt tot het klierbuissysteem, maar vertoont invasie van het omringende weefsel, met risico op lymfogene en hematogene metastasering en mogelijk overlijden tot gevolg.

Om progressie naar invasief mammacarcinoom te voorkomen worden patiënten met DCIS primair behandeld met een mammasparende operatie, meestal gevolgd door radiotherapie, of een ablatie. Als het risico op aanwezigheid van invasieve groei verhoogd is, dat wil zeggen: bij

uitgebreider, slecht gedifferentieerd DCIS en aankleuring van de afwijking op een MRI-scan, wordt een schildwachtklierprocedure overwogen. De lokale behandeling is hiermee vrijwel identiek aan die voor patiënten met invasief mammacarcinoom stadium I of II.



2



**Fig. 1** Ductaal carcinoma in situ (DCIS) dat gerelateerd is aan calcificaties. Links verwijde klierbuizen met DCIS en rechts 2 niet-afwijkende klierbuislobjes.



### Toegenomen incidentie en overdiagnostiek

Sinds de implementatie van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in 1989 is de incidentie van DCIS meer dan verzesvoudigd (bron: Nederlandse Kankerregistratie, [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)) (Fig. 2). Voorheen werd DCIS alleen gevonden bij verwijdering van een massa of als toevalsbevinding. Omdat het bevolkingsonderzoek juist in het leven is geroepen om kanker in een vroeg stadium op te sporen, lijken deze cijfers te wijzen op een succes. Voor een deel van de DCIS-afwijkingen geldt zeker dat vroege detectie erger kan voorkomen. Er zijn echter sterke aanwijzingen dat screening ook leidt tot overdiagnostiek, dat wil zeggen: er wordt een aandoening gediagnosticeerd die niet geleid zou hebben tot klachten of overlijden als er geen screening zou zijn verricht.<sup>3</sup> Fig. 3 illustreert het heterogene beloop van kanker, inclusief de voorstadia.<sup>3</sup>

De stijging van de incidentie van DCIS gaat niet gepaard met een afname van de incidentie van invasief mammacarcinoom (bron: Nederlandse Kankerregistratie, [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)) (zie Fig. 2). Daarnaast wordt bij obducties DCIS aangetroffen bij 10-39% van de vrouwen in de screeningsleeftijd, zonder dat zij kankergerelateerde ziekte hadden bij leven.<sup>4</sup> Dit suggereert dat er een groot 'DCIS-reservoir' bestaat zonder nadelig effect op de gezondheid. Ondanks de aanwijzingen dat overdiagnostiek een reëel probleem vormt en dat puur DCIS nooit fataal is, ervaren patiënten bij wie de diagnose 'DCIS' wordt gesteld, evenveel angst als patiënten die zijn gediagnosticeerd met invasief mammacarcinoom.<sup>5,6</sup>

Bovenstaande aspecten leiden tot het DCIS-dilemma: welke vrouwen hebben daadwerkelijk baat bij intensieve behandeling en welke niet? Ofwel: bij wie is er sprake van overdiagnostiek? Daarvoor is het essentieel onderscheid te maken tussen DCIS met een hoog en met een laag risico op het ontwikkelen van invasief mammacarcinoom. Hoe goed kunnen we dat nu? En hoe kan dat beter?

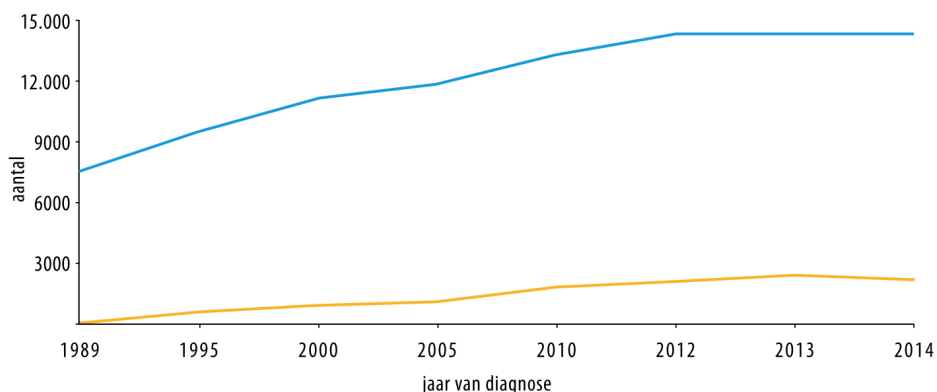
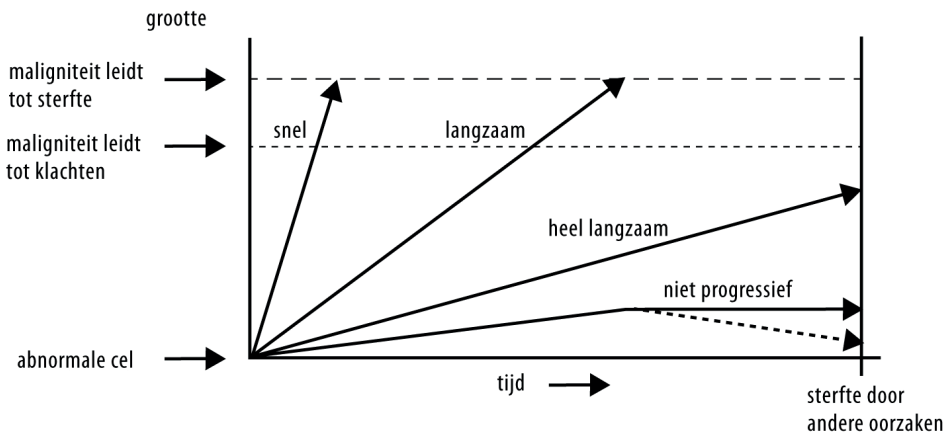


Fig. 2 Incidentie van ductaal carcinoma in situ (—) en invasief mammacarcinoom (—) bij vrouwen in Nederland. (Bron: Nederlandse Kankerregistratie, [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl).)



**Fig. 3** Heterogeniteit van kankerprogressie. De pijl met 'snel' geeft een snel groeiende maligniteit weer, die snel tot klachten en overlijden leidt. De pijl met 'langzaam' geeft een langzaam groeiende maligniteit weer, die pas na vele jaren zal leiden tot klachten en overlijden. De pijl met 'heel langzaam' geeft een maligniteit weer die nooit problemen zal geven; de patiënt zal eerder overlijden door een andere oorzaak voordat de maligniteit groot genoeg is om klachten te geven. De pijl met 'niet progressief' geeft een maligniteit weer die nooit zal groeien of die groeit maar daarna regressie zal tonen (gestreepte lijn); beide vormen zullen geen klachten geven.<sup>3</sup>

### Risico op invasief mammacarcinoom

In een grote Nederlandse retrospectieve studie ontwikkelde 5,8% van de 10.090 vrouwen met DCIS die een mammasparende behandeling of mastectomie hadden ondergaan, een ipsilateraal invasief recidief na een mediane follow-upduur van 10 jaar (Elshof LE et al., schriftelijke mededeling, 2016). Belangrijk is hierbij te vermelden dat invasief mammacarcinoom dat zich ontwikkelt uit laaggradig DCIS altijd laaggradig en hormoonreceptorpositief zal zijn en een gering risico op metastasering heeft. Daardoor hebben deze patiënten een uitstekende prognose. Vrouwen jonger dan 35 jaar en vrouwen van Afro-Amerikaanse afkomst hebben wel een hoger risico op een invasief recidief en op overlijden.<sup>7</sup> Adjuvante radiotherapie na een radicale borstsparende behandeling zorgt voor een relatieve reductie van het aantal lokale recidieven na 10 jaar van 50%, waarvan de helft een invasief carcinoom betreft.<sup>8</sup> Radiotherapie heeft echter geen effect op de borstkankerspecifieke mortaliteit na 10 jaar.<sup>7</sup>

### Voorspellende markers

Er zijn verschillende markers beschreven die progressie van DCIS naar invasief mammacarcinoom kunnen voorspellen. Maar deze zijn onvoldoende betrouwbaar om toe te kunnen passen in de praktijk.

*Histopathologisch* Meerdere studies beschrijven een verhoogd risico op het ontwikkelen van een ipsilateraal recidief van een in-situcarcinoom of een invasief carcinoom bij patiënten met DCIS van een hogere graad. In een niet-gerandomiseerde prospectieve studie van 670 patiënten die alleen radicale

excisie ondergingen was dit risico 10,5% voor patiënten met DCIS graad 1-2 vergeleken met 18% voor patiënten met DCIS graad 3 na een mediane follow-upduur van 6,3 jaar.<sup>9</sup>

Een complicerende factor is dat met name laaggradige afwijkingen door interbeoordelaarsvariatie niet uniform en reproduceerbaar geassocieerd worden, blijkbaar omdat de morfologische criteria onvoldoende eenduidig zijn.<sup>10,11</sup> Op dit moment heeft de differentiatiegraad geen invloed op het beleid, behalve voor het stellen van de indicatie voor een schildwachtklierprocedure.

*Immuunhistochemisch* De bekendste immuunhistochemische markers, de oestrogeen- en progesteronreceptor, zijn gerelateerd aan DCIS van een lagere graad en aan een lager risico op een invasief mammacarcinoom of een recidief van DCIS. Overexpressie van HER2 daarentegen gaat gepaard met een hoger risico.<sup>12,13</sup> Expressie van p16 en p53 en de mate van heterogeniteit van de DCIS-afwijking bij een patiënte zijn ook gerelateerd aan een hoger recidiefrisico.<sup>14</sup>

*Moleculair* Er zijn genexpressieprofielen beschreven die gerelateerd zijn aan agressief biologisch gedrag van de tumor.<sup>15</sup> Deze bevindingen zijn echter onvoldoende gevalideerd om toe te kunnen passen in de praktijk.

### **Beperkingen van huidig onderzoek**

Er zijn dus geen betrouwbare prognostische factoren die progressie kunnen voorspellen. Zoals gezegd leidt deze onzekerheid tot het behandelen van vrijwel iedere patiënte met een DCIS-afwijking, waardoor het natuurlijke beloop niet meer te evalueren is. Er zijn dan ook vooral studies verricht waarin het risico op een recidief – dat wil zeggen: een recidief van DCIS of een invasief mammacarcinoom – na behandeling werd onderzocht. Robuuste observationele studies naar een beleid van actieve surveillance bij patiënten met aangetoond DCIS zijn er niet. De spaarzame retrospectieve studies die de follow-up van slechts een gering aantal onbehandelde patiënten met puur DCIS beschrijven, geven meestal een vertekend of onvolledig beeld. Zo ontbreken vaak radiologische gegevens, waardoor correlatie met histopathologische bevindingen niet mogelijk is. Ook is er veelal geen informatie over of het symptomatisch DCIS betreft of niet. Dit is relevant, want vrouwen met symptomatisch DCIS zouden een hoger risico hebben op invasief mammacarcinoom dan vrouwen met DCIS dat tijdens screening is gedetecteerd.<sup>12</sup>

Vaak wordt gewezen op de kans van het missen van invasief carcinoom in een biopt als daarin ‘slechts’ DCIS wordt aangetroffen. Adequate klinische en radiologische correlatie speelt hierbij een rol. Dat wil zeggen dat de klinische, radiologische en histopathologische bevindingen bij elkaar moeten passen en dat bij twijfel aanvullend onderzoek gedaan moet worden. Het is belangrijk te realiseren dat de kans van het missen van invasief carcinoom bij beeldvormend onderzoek of biopsie groter is naarmate de tumor kleiner is.<sup>16</sup> Een vertraging van bijvoorbeeld een jaar in de detectie van goed gedifferentieerd mammacarcinoom zal de overleving echter niet nadelig beïnvloeden, omdat de toename in omvang van deze carcinomen gering is.<sup>17</sup>

Daarnaast zijn studies naar prognostische markers vrijwel altijd gericht op DCIS-afwijkingen met synchroon invasief mammacarcinoom, dus geen puur DCIS. Deze studies zijn methodologisch dan ook niet geschikt om markers te identificeren die de kans kunnen bepalen van het invasief worden van een bepaalde DCIS-afwijking in de toekomst.

Tot slot is voor het aantonen van een significant verschil in het risico op een invasief recidief een lange follow-uptijd nodig, omdat het meer dan 10 jaar kan duren voordat een invasief carcinoom zich ontwikkelt.<sup>18</sup> Dit maakt het lastig om enerzijds alle andere versturende variabelen constant te houden binnen de onderzoeksperiode, zoals de behandeling en detectiemethoden, en anderzijds de benodigde gegevens over een lange periode op een uniforme wijze te verkrijgen.

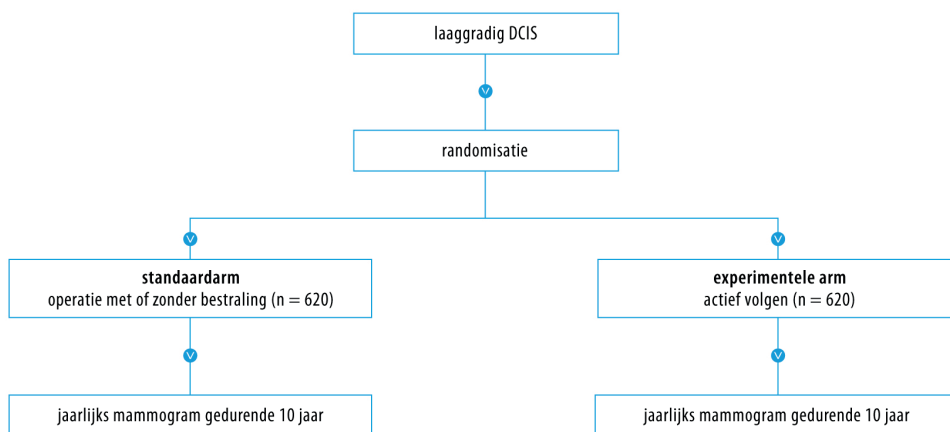
### **Behandeling en communicatie**

Het Amerikaanse Patient-Centered Outcomes Research Institute heeft een studie laten uitvoeren naar het prioriteren van onderzoek naar DCIS. Volgens een divers expertpanel, dat onder anderen bestaat uit patiënten, klinici, onderzoekers en beleidsmakers, heeft risicostatificatie de hoogste prioriteit.<sup>19</sup> Als strategie wordt het integreren van klinische, radiologische en moleculaire gegevens voor de ontwikkeling van een individueel toepasbaar risicopredictiemodel opgeworpen. Ook adviseert het panel een RCT voor het vergelijken van de veiligheid en effectiviteit van een actief-surveillancebeleid met die van standaardtherapie.

Op dit moment worden deze beide onderzoeksstrategieën uitgevoerd vanuit het AVL-NKI in samenwerking met andere ziekenhuizen binnen en buiten Nederland. Binnenkort zal de grote internationale LORD-studie (LORD staat voor 'LOW Risk Dcis') beginnen in Europa onder auspiciën van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer, waarbij de Borstkanker Onderzoek Groep de trial in Nederland coördineert. In deze studie zullen vrouwen met puur laaggradig DCIS, dat is gedetecteerd bij screening op basis van calcificaties, worden gerandomiseerd tussen een actief-surveillancebeleid en standaardtherapie (Fig. 4).<sup>20</sup> Na inclusie zullen deze patiënten 10 jaar gevolgd worden en zal het risico op het ontwikkelen van invasief mammacarcinoom bepaald worden. Als een recidief zich voordoet, is mammasparende therapie met radiotherapie nog een optie. Voor patiënten met een recidief na standaardbehandeling daarentegen is ablatie meestal de enige keuze. Een soortgelijke studie, de LORIS-studie (LORIS staat voor 'LOW RISK dcis'), is in het Verenigd Koninkrijk al in 2014 begonnen met het includeren van vrouwen met laagrisico-DCIS. Complementair aan deze prospectieve studies worden in een groot Nederlands retrospectief onderzoek klinische, radiologische en moleculaire gegevens geïntegreerd en vergeleken van vrouwen met DCIS die wel of niet een ipsilateraal invasief recidief hebben ontwikkeld na een mammasparende behandeling (n = 10.090). De uitstekende registratie in Nederland bij de Nederlandse Kankerregistratie, het bevolkingsonderzoek naar borstkanker en het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) is uniek in de wereld en maakt betrouwbare en complete gegevensverzameling mogelijk.

Ook het verbeteren van de communicatie over de diagnose en prognose van DCIS aan patiënten wordt aangemerkt als prioriteit.<sup>19,21</sup> Er bestaat veel onzekerheid over de langetermijnimplicaties van de diagnose 'DCIS', onder andere over het risico op invasief mamma carcinoom en over de therapeutische effectiviteit en veiligheid. Dit maakt het voor patiënten lastig om besluiten te nemen bij behandelkeuzes. Het is voor een vrouw bijvoorbeeld moeilijk te begrijpen dat zij een voorstadium van borstkanker heeft – dus geen echte borstkanker – maar dat een intensieve behandeling wel nodig wordt geacht.

Het beter inschatten van de risico's en het in perspectief plaatsen daarvan is essentieel, waarbij de kwaliteit van leven en concurrerende factoren wat betreft morbiditeit en mortaliteit in ogenschouw worden genomen. Voorlichting aan zorgverleners en de ontwikkeling van een predictiemodel om het individuele risico op progressie te bepalen zullen hieraan bijdragen.



**Fig. 4** Stroomschema van de onderzoeksopzet van de 'LOW Risk Dcis'(LORD)-trial.  
DCIS = ductaal carcinoma in situ.

### Epicrise

Voor de huisarts van de patiënte in de casus aan het begin van dit artikel is het van belang haar uit te leggen dat ze een in-situcarcinoom heeft en geen invasief carcinoom, en dat er op dit moment geen sprake is van risico op uitzaaiingen en op overlijden. Daarnaast moet de huisarts haar vertellen dat de behandeling niet primair is gericht op het verwijderen van DCIS maar op het voorkomen van invasief mamma carcinoom. Omdat we momenteel niet goed weten bij wie eventuele progressie naar een invasief carcinoom zal optreden, worden alle patiënten met DCIS lokaal behandeld.

## **Conclusie**

Door het bevolkingsonderzoek naar borstkanker is de incidentie van ductaal carcinoma in situ substantieel toegenomen. De rationale van behandeling van patiënten met DCIS is reductie van de mortaliteit door invasief mammacarcinoom. Puur DCIS geeft meestal geen klachten en leidt niet tot overlijden. Een deel van de DCIS-afwijkingen zal nooit of pas laat leiden tot invasief mammacarcinoom, maar het is onbekend welke afwijking wél en welke geen progressie zal tonen. Daarom wordt iedere patiënte met een DCIS-afwijking uniform lokaal behandeld alsof zij invasief mammacarcinoom heeft.

Om therapie op maat te kunnen aanbieden is risicostratificatie noodzakelijk. Deze aanpak wordt momenteel onderzocht in grote internationale studies en zal naar verwachting leiden tot de ontwikkeling van een individueel toepasbaar risicopredictiemodel. Juiste en genuanceerde communicatie over de implicaties van de diagnose 'DCIS' is essentieel voor een reële risicoperceptie bij en optimale besluitvorming door de patiënte en de betrokken zorgprofessionals.

## **Belangenconflict en financiële ondersteuning voor dit artikel**

J. Wesseling ontving onderzoeksubsidies van KWF Kankerbestrijding, Stichting Pink Ribbon en Stichting A Sister's Hope.

## Literatuur

1. Holland R, Peterse JL, Millis RR, et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol.* 1994;11:167-80 Medline.
2. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology.* 2010;57:171-92. doi:10.1111/j.1365-2559.2010.03568.x Medline
3. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:605-13. doi:10.1093/jnci/djq099 Medline
4. Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease "reservoir" for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann Intern Med.* 1997;127:1023-8. doi:10.7326/0003-4819-127-11-199712010-00014 Medline
5. Partridge A, Adloff K, Blood E, et al. Risk perceptions and psychosocial outcomes of women with ductal carcinoma in situ: longitudinal results from a cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:243-51. doi:10.1093/jnci/djn010 Medline
6. Van Gestel YRBM, Voogd AC, Vingerhoets AJJM, et al. A comparison of quality of life, disease impact and risk perception in women with invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ. *Eur J Cancer.* 2007;43:549-56. doi:10.1016/j.ejca.2006.10.010 Medline
7. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol.* 2015;1:888-96. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2510 Medline
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *JNCI Monographs.* 2010;2010:162-77. Medline
9. Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2009;27:5319-24. doi:10.1200/JCO.2009.21.8560 Medline
10. Elmore JG, Longton GM, Carney PA, et al. Diagnostic concordance among pathologists interpreting breast biopsy specimens. *JAMA.* 2015;313:1122-32. doi:10.1001/jama.2015.1405 Medline
11. Elston CW, Sloane JP, Amendoeira I, et al; European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Causes of inconsistency in diagnosing and classifying intraductal proliferations of the breast. *Eur J Cancer.* 2000;36:1769-72. doi:10.1016/S0959-8049(00)00181-7 Medline
12. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:627-37. doi:10.1093/jnci/djq101 Medline
13. Han K, Nofech-Mozes S, Narod S, et al. Expression of HER2neu in ductal carcinoma in situ is associated with local recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24:183-9. doi:10.1016/j.clon.2011.09.008 Medline
14. Pape-Zambito D, Jiang Z, Wu H, et al. Identifying a highly-aggressive DCIS subgroup by studying intra-individual DCIS heterogeneity among invasive breast cancer patients. *PLOS ONE.* 2014;9:e100488-e10. doi:10.1371/journal.pone.0100488 Medline
15. Carraro DM, Elias EV, Andrade VP. Ductal carcinoma in situ of the breast: morphological and molecular features implicated in progression. *Biosci Rep.* 2014;34:e00090. doi:10.1042/BSR20130077 Medline
16. Weedon-Fekjaer H, Lindqvist BH, Vatten LJ, Aalen OO, Tretli S. Breast cancer tumor growth estimated through mammography screening data. *Breast Cancer Res.* 2008;10:R41. doi:10.1186/bcr2092 Medline
17. Spratt JA, von Fournier D, Spratt JS, Weber EE. Mammographic assessment of human breast cancer growth and duration. *Cancer.* 1993;71:2020-6. Medline
18. Sanders ME, Schuyler PA, Simpson JF, Page DL, Dupont WD. Continued observation of the natural history of low-grade ductal carcinoma in situ reaffirms proclivity for local recurrence

- even after more than 30 years of follow-up. *Mod Pathol.* 2015;28:662-9. doi:10.1038/modpathol.2014.141 Medline
19. Gierisch JM, Myers ER, Schmit KM, et al. Prioritization of research addressing management strategies for ductal carcinoma in situ. *Ann Intern Med.* 2014;160:484-91. doi:10.7326/M13-2548 Medline
  20. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ - The LORD study. *Eur J Cancer.* 2015;51:1497-510. doi:10.1016/j.ejca.2015.05.008 Medline
  21. Ganz PA. Quality-of-life issues in patients with ductal carcinoma in situ. *JNCI Monographs.* 2010;2010:218-22. Medline