

11 Lobular Carcinoma In Situ (LCIS)

11.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med LCIS tilbud om optimal udredning, behandling og opfølgning.

Metode

Retningslinierne er udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen og resultaterne af tidligere DBCG studier.

Rekommandationer

- a) Lobulært karcinom in situ (LCIS) fundet ved excisionsbiopsi:
 - a) Klinisk kontrol og mammografi hvert andet år.
Evt. indgå i antiøstrogen forsøg (f.eks. IBIS II).
- b) LCIS fund ved grovnålsbiopsi:
 - a) Mammografi/UL normal: følges som a.
 - b) Mammografi/UL med patologisk fund: excisionsbiopsi.
Hvis denne viser LCIS og ikke anden patologi: følges som a.

Der foretages ikke re-resektion for at opnå frie resektionsrande, hverken ved a eller b.

Ansvarlig

Kapitlet er udarbejdet af DBCG's Patologiudvalg og Kirurgisk Udvalg.

11.2 Baggrund

Lobulært karcinom in situ (LCIS) blev beskrevet for første gang detaljeret i 1941 af Foote og Stewart (1) som en noninvasiv neoplastisk læsion lokaliseret i lobuli og terminale ducti. Læsionen kunne være multifokal og bilateral, og sammenholdt med associationen af LCIS med invasivt karcinom blev det anbefalet at behandle patienterne med mastektomi. Senere studier viste dog, at invasivt karcinom ikke blev udviklet hos alle kvinder med LCIS (2, 3).

LCIS betragtes i dag som en risikofaktor for udvikling af brystkræft, men nyere undersøgelser antyder, at LCIS snarere end en risikofaktor bør opfattes som en precursor for senere udvikling af invasivt lobulært karcinom (4).

11.3 Patologi

LCIS defineres som en karakteristisk proliferation af neoplastiske celler i den terminale ducto-lobulære enhed (5). En sjælden variant af LCIS er beskrevet som pleomorf LCIS (PLCIS) (6). Det er differentialdiagnostisk vanskeligt at adskille PLCIS fra DCIS, men ved immunhistokemisk undersøgelse for E-cadherin ses blank negativ reaktion i PLCIS (7), mens der ses positiv reaktion i DCIS. Der ses tendens til et øget Ki67 proliferationsindeks samt forekomst af p53 i PLCIS, som kunne tyde på en mere aggressiv profil (6). Alle subtyper af LCIS er østrogen- og progesteronreceptorpositive, mens de typisk ikke udtrykker E-cadherin (8).

Efter etableringen af de diagnostiske kriterier for LCIS blev man opmærksom på læsioner meget lig LCIS, men som var mindre udbredte. Disse læsioner blev beskrevet som atypisk lobulær hyperplasi (ALH) (5, 9, 10).

Haagensen et al. foreslog i 1978 (11) at samle hele spektret af ALH og LCIS under en samlet betegnelse lobulær neoplasi (LN) senere lobulær intraepithelial neoplasi (LIN) (12), en nomenklatur, der også nævnes i WHO's klassifikation fra 2003 (13) uden dog at anbefale, at denne nomenklatur anvendes.

11.4 Incidens

Den reelle incidens af LCIS er ukendt, idet der ikke er karakteristiske kliniske eller radiologiske kendetegn. Incidensen er 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).

Ca. 90% af LCIS tilfælde ses hos præmenopausale kvinder. Gennemsnitsalderen er 45 år (15). 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 (16, 17), mens forekomsten af multifokalitet i ipsilaterale bryst angives til 70% (18).

11.5 Diagnose

LCIS er sædvanligvis et tilfældigt fund i en biopsi foretaget på anden indikation. Dog er det med indføringen af screeningsprogrammer vist, at mikroforkalkninger kan ses i op til 40% af ALH/LCIS, og at det hyppigst er PLCIS, der er associeret med mikroforkalkninger (19 - 21).

11.6 Forløb

Efter biopsi alene udvikler mellem 12% og 37% (mean 18%) invasivt karcinom indenfor 15 - 47 år (mean 20 år). Risikoen for at udvikle brystkræft er mellem 7 og 12 gange højere end i den almene befolkning og er livslang. Risikoen vurderes til at være ca. 1% pr. år (15, 22, 23). Det skal understreges, at risikoen for at udvikle invasiv brystkræft er bilateral (24), og ikke er begrænset til den side, hvor den oprindelige biopsi viste LCIS. Nyere studier viser dog, at udviklingen af invasivt karcinom er 3 - 5 gange hyppigere i det ipsilaterale bryst end i det kontralaterale bryst efter diagnosen ALH/LCIS (25, 26). Risikoen for udvikling af invasivt karcinom ved forekomst af ALH er halvt så stor som risikoen ved forekomsten af LCIS (14, 25).

Ca. halvdelen af de efterfølgende invasive karcinomer er af den lobulære type, den resterende del af karcinomer er af duktal type, sidstnævnte formentlig som følge af samtidig tilstedeværelse af DCIS (27, 28). Den cancerrelaterede dødelighed blandt kvinder med LCIS er meget lav. Fisher et al. (29) viste, at ud af 180 patienter med LCIS behandlet med excisionsbiopsi og med en opfølgning på 12 år, døde 2 patienter af brystkræft svarende til 1,1%.

Igennem de senere år er det blevet diskuteret, om LCIS i stedet for at blive opfattet som en risikofaktor i virkeligheden reelt er en precursor for senere udvikling af invasivt lobulært karcinom. Der er således påvist genetisk klonalitet med enslydende genetiske forandringer i parrede læsioner bestående af LCIS og invasivt lobulært karcinom (4, 30).

11.7 Behandling

Der er delte meninger om, hvordan situationen skal håndteres, når en grovnålsbiopsi afslører LCIS. Nogle kirurger anbefaler alene kontrol (31, 32, 33). Andre tilråder excisionsbiopsi af området (21, 34).

Begrundelsen for at anbefale excisionsbiopsi i denne situation er, at excisionsbiopsi efter en forudgående grovnålsbiopsi i mange tilfælde ud over LCIS, afslører andre histologiske fund, f.eks. ADH, DCIS, invasivt karcinom, phylloides tumor eller intraduktalt papillom (21, 33, 34). Det ser dog ud til, at incidensen af yderligere patologiske histologiske forandringer ved en efterfølgende excisionsbiopsi er minimal, når mammografi og/eller ultralydsscanning viser normale forhold svarende til grovnålsbiopsistedet (33, 34), og i denne situation anbefales regelmæssig kontrol. Viser mammografi og/eller ultralydsscanning imidlertid noget patologisk, f.eks. knudedannelse, radiale ar, mikroforkalkninger eller arkitekturforandringer, anbefales det, at det pågældende område excideres (21, 32, 33, 35).

Ved påvisning af LCIS i en excisionsbiopsi var det før i tiden anbefalingen at foretage ipsilateral mastektomi (36). Denne fremgangsmåde betragtes i dag som ulogisk, idet patienten også har en høj risiko for udvikling af karcinom i det modsidige bryst (15, 37). Tidligere har man også praktiseret at tage randbiopsier i det kontralaterale bryst. Dette er ikke længere anbefalet, da incidensen af positive biopsier er lav, til trods for den hyppige forekomst af bilateralitet. Risikoen for at udvikle invasiv brystkræft i det pågældende bryst er den samme, uanset om randbiopsier er positive eller negative (15). Re-resektion efter excisionsbiopsi, for at opnå frie resektionsrande, er heller ikke anbefalet, da LCIS oftest er multifokal (15).

Når en biopsi har vist LCIS, er den anbefalede behandling i dag livslang regelmæssig kontrol med klinisk og billeddiagnostisk undersøgelse (15, 33, 37, 38, 39).

Der er ikke indikation for aksildissektion, kemoterapi eller strålebehandling (15). Tamoxifenbehandling i 5 år nedsætter risikoen for at udvikle invasiv brystkræft med 56% (40). Denne behandling anbefales imidlertid ikke i DBCG regi, medmindre det er som led i et forsøg med antiøstrogen, f.eks. IBIS II.

Hos kvinder, der insisterer på kirurgisk behandling, er det eneste logiske valg bilateral profylaktisk mastektomi med tilbud om primær rekonstruktion (15, 38). Der er i litteraturen delte meninger om, hvorvidt forekomst af LCIS hos kvinder, der samtidig har anden risikofaktor, herunder familiær disposition, tidligere benigne brystlidelser, nulliparitet eller ung alder, skal give anledning til en mere aggressiv håndtering, f.eks. profylaktisk mastektomi eller behandling med antiøstrogen (33, 38, 41, 42).

Der har ligeledes heller ikke været enighed, om diffus udbredning af LCIS i den involverede lobulus bør behandles mere aggressivt (21). Der foreligger heller ikke konklusive data om behandlingen af PLCIS. Samtlige publikationer er baseret på få tilfælde med begrænset opfølgning. De fleste eksperter anbefaler dog, at PLCIS behandles som DCIS, nemlig excision med brede rande +/- strålebehandling (6, 21, 43 - 47).

En samlet oversigt over DBCG's anbefalinger for strategi ved påvist LCIS fremgår af fig. 11.1.

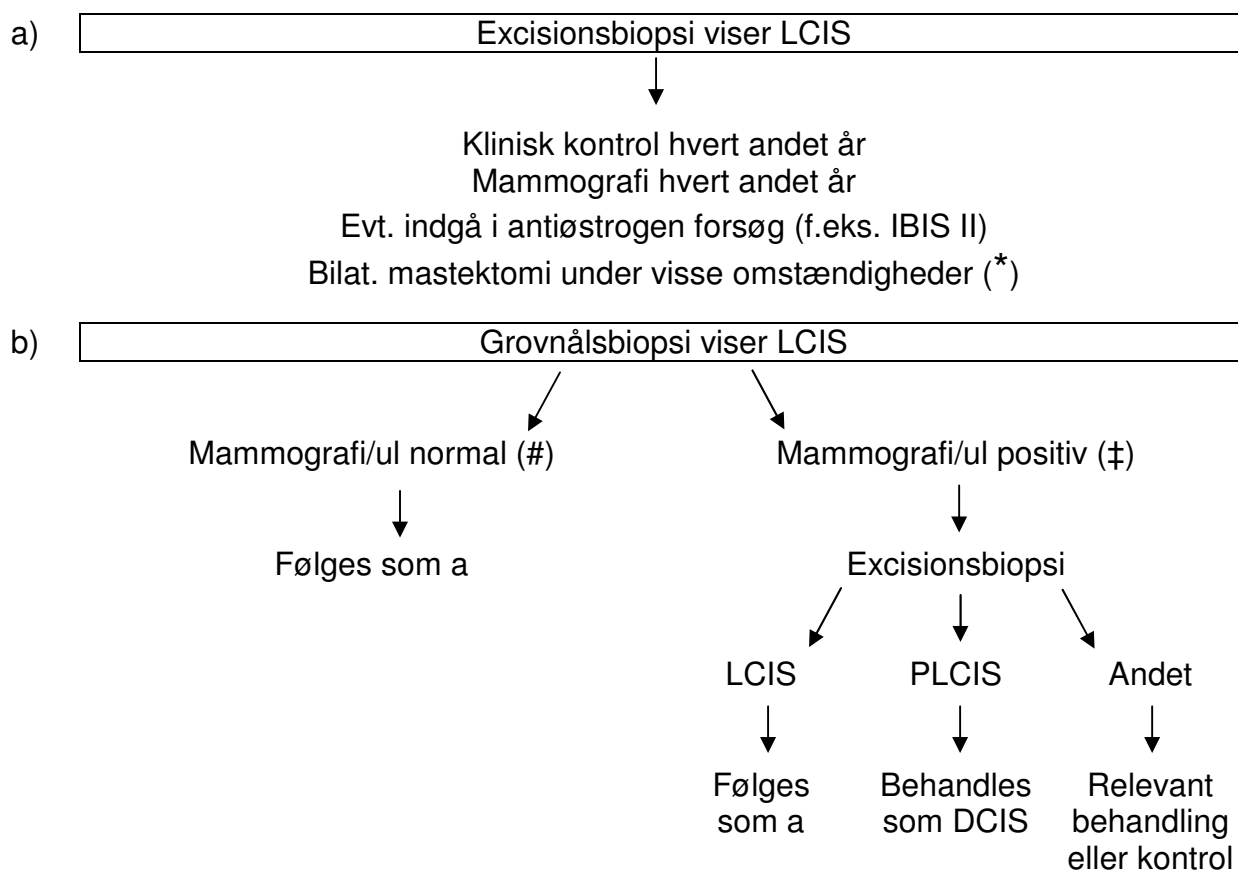
For at kunne dokumentere, om der findes undergrupper, som har en højere risiko for at udvikle invasiv brystkræft, er det vigtigt at registrere følgende mulige risikofaktorer:

1. familiær disposition,
2. nulliparitet,
3. alder ved første fødsel,
4. alder ved menarche,
5. antal tidligere biopsier,
6. tidligere biopsier med ALH/LCIS,
7. menopausestatus,
8. HRT.

Vi forventer, at der i fremtiden vil komme en generel registrering af disse faktorer, men afventer et udspil fra DBCG's Epidemiologiske udvalg.

Fig. 11.1

Anbefalet strategi i DBCG regi



- * 1) Patientens ønske
2) Patienten fravælger observation
3) LCIS hos kvinder med andre risikofaktorer.

"normal" betyder intet malignitetssuspekt ved billeddiagnostisk undersøgelse.

‡ F.eks. knude, radiale ar, mikroforkalkninger, arkitektur forandringer.

Referancer:

1. Foote FW Jr, Stewart FW: Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941; 17: 491-6.
2. Andersen J: Lobular carcinoma in situ: a long-term follow-up in 52 cases. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1974; 82 Sect A: 519-33.
3. Rosen PP, Lieberman PH, Braun DW Jr, et al: Lobular carcinoma in situ of the breast: detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978; 2: 225-51.
4. Hwang ES, Nyante SJ, Chen YY et al: Clonality of lobular carcinoma in situ and synchronous invasive lobular carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 2562-72.
5. Elston CW, Ellis IO: *The Breast. System Pathology* 1998; 13: 90-106.
6. Sneige N et al: 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: 1044-50.
7. Palacios J, Sarrio D, Garcia-Macias MC et al: Frequent E-cadherin Gene Inactivation by Loss of Heterozygosity in Pleomorphic Lobular Carcinoma of the Breast. *Modern Pathology* 2003; 16: 674-678.
8. Lakhani S, Collins N, Sloane J et al: Loss of heterozygosity in lobular carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1995; 48: M74-8.
9. Page DL, Vander Zwaag R, Rogers LW et al: Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 1055-63.
10. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology* 2001; Lippincott Williams & Wilkins: 610-7.
11. Haagensen CD, Lane N, Lattes R et al: Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978; 42: 737-69.
12. Brattbauer GL, Tavassoli FA: Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch* 2002; 440: 134-8.
13. WHO Classification of Tumours. *Tumours of the Breast and Female genital organs. IARC Press* 2003: 60-2.
14. Page DL, Kidd TE Jr et al: Lobular Neoplasia of the breast: Higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991; 22: 1232-9.
15. Frykberg ER: Lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast J* 1999; 5: 296-302.
16. Ringberg A, Palmer B, 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 (1): 20-9.
17. Nielsen M: Autopsy studies of the occurrence of cancerous, atypical and benign epithelial lesions in the female breast. *APMIS* 1989; suppl.10: vol.97.
18. Beute BJ, Kalisher L, Hutter RV: Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, pathologic, and mammographic features. *AJR* 1991; 157 (2): 257-65.
19. Middleton LP, Grant S, Stephens T et al: Lobular carcinoma in situ diagnosed by core needle biopsy: when should be excised? *Mod Pathol* 2003; 16: 120-9.
20. Crisi GM, Mandavilli S, Cronin E et al: Invasive mammary carcinoma after immediate and short-term follow-up for lobular neoplasia on core biopsy. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 325-33.
21. Elsheikh TM, Silverman JF: Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: A correlative study of 33 patients with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 534-43.
22. Andersen JA: Lobular carcinoma in situ of the breast. An approach to rational treatment. *Cancer* 1977; 39: 2597-602.
23. Haagensen CD, Lane N, Bodian C: Coexisting lobular neoplasia and carcinoma of the breast. *Cancer* 1983; 51: 1468-82.
24. Urban JA: Bilaterality of cancer of the breast. Biopsy of the opposite breast. *Cancer* 1967; 20: 1867-70.
25. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD et al: Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361: 125-9.
26. Ottosen GL: *Carcinoma in Situ of the Female Breast. APMIS* 2003; Suppl.108: Vol.111.
27. Maluf H, Koerner F: Lobular carcinoma in situ and infiltrating ductal carcinoma: frequent presence of DCIS as a precursor lesion. *Int J surg Pathol* 2001; 9: 127-31.
28. Rosen PP: Coexistent lobular carcinoma in situ and intraductal carcinoma in a single lobular-duct unit. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 241-6.
29. Fisher ER, Land SR, Fisher B et al: Pathological findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004; 100: 238-44.
30. Mastracci TL, Tjan S, Bane AL: E-cadherin alterations in atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ of the breast. *Modern Pathology* 2005; 18: 741-51.
31. Jacobs TW, Conolly JL, Schnitt SJ: Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1095-110.

32. Renshaw AA, Cartagena N, Derhagopian RP et al: Lobular neoplasia in breast core needle biopsy specimens is not associated with an increased risk of ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 797-9.
33. Bauer VP, Ditsch KA, Schnabel F et al: The management of lobular neoplasia identified on percutaneous core biopsy. *Breast J* 2003; 9: 4-9.
34. Shin SJ, Rosen PP: Excisional biopsy should be performed if lobular carcinoma in situ is seen on needle core biopsy. *Arch Patol Lab Med* 2002; 1236: 697-701.
35. Jacobs TW, Byrne C, Colditz G et al: Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 430-6.
36. Hutter RV: The management of patients with lobular carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1984; 53: 798-802.
37. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M et al: Lobular carcinoma in situ of the female breast: Short term results of a prospective nationwide study. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 14-21.
38. Ditsch KA: The management of lobular neoplasia identified at percutaneous breast biopsy. *Seminars in Breast Dis* 2001; 4: 120-1.
39. Carson W, Sanchez-Forgach E, Stomper P et al: Lobular carcinoma in situ: Observation without surgery as an appropriate therapy. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 141-6.
40. Fischer B, Constantino JH, Wickerham DL 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: 1371-88.
41. Frykberg ER, Santiago F, Bestill W et al: Lobular carcinoma in situ of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 285-301.
42. Bodian CA, Perzin K, Lattes R: Lobular Neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996; 78: 1024-34.
43. Jacobs TW, Pliss N, Kouria G et al: Carcinoma in situ of the breast with indeterminate features. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 229-36.
44. Maluf HM, Swanson PE, Koerner FC: Solid low-grade in situ carcinoma of the breast: role of associated lesions and E-cadherin in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 237-44.
45. Reis-Filho JS, Simpson PT, Jones C et al: Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: role of comprehensive molecular pathology in characterization of an entity. *J Pathol* 2005; June, published on-line.
46. Cutuli B, Lafontan B, Quetin P et al: Breast-conserving surgery and radiotherapy: a possible treatment for lobular carcinoma in situ? *Eur J Cancer* 2005; 41: 380-5.
47. Recht A: Should patients with lobular carcinoma in situ be irradiated? – not yet, but...*Eur J Cancer* 2005; 41: 344-5.