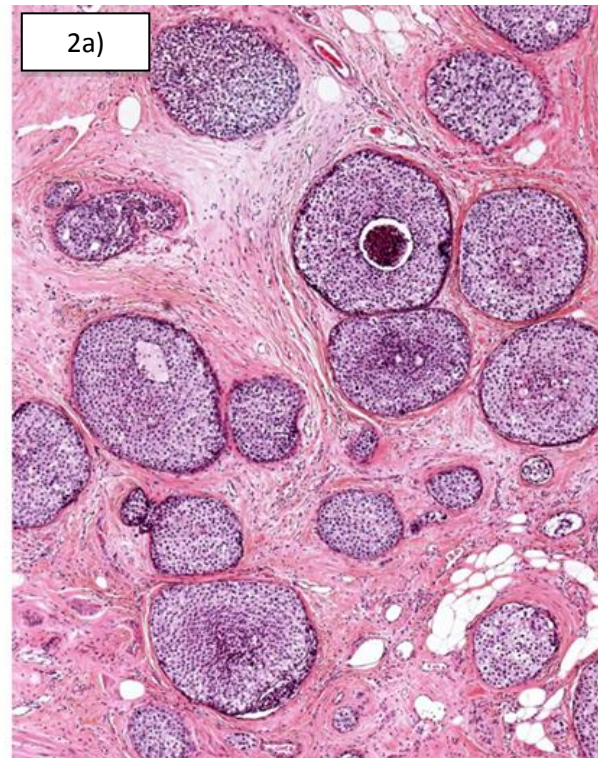
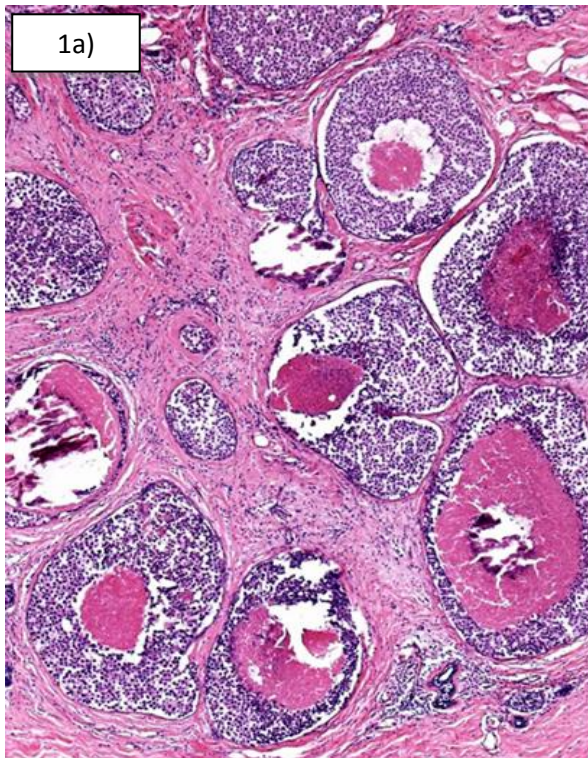


Forekomst av pleomorft lobulært karsinom in situ (PLCIS) i mamma i et ti-års materiale fra OUS, Ullevål

1996 -2005



Stud.med. Øystein Maugesten, kull H-08  
Veileder Torill Sauer

## **Innhold**

Abstract.....	3
Innledning.....	4
Metode.....	6
Resultater.....	6
Diskusjon.....	7
Litteraturhenvisninger.....	9
Tabeller.....	12
Vedlegg 1 Liste over mulige PLCIS.....	16
Vedlegg 2 Kontroller, rene DCIS, 1996 -2005.....	17

Forsidefoto: PLCIS vs. DCIS.

1a) PLCIS oversiktsbilde. Viser solid vekstmønster med sentral nekrose og mikrokalk. Dette vekstmønsteret kan være vanskelig å skille fra DCIS.

2a) DCIS grad 3 oversiktsforstørrelse; her sees også et overveiende solid vekstmønster samt nekrose og mikrokalk.(1)

## **Abstract**

PLCIS (pleomorphic lobular carcinoma in situ) is a recently characterized entity of in situ breast cancer with morphology similar to that of high-grade DCIS (ductal carcinoma in situ) lesions. Features of PLCIS include dyscohesive cells with high grade, atypical nuclei, prominent nucleoli, and moderate to abundant eosinophilic cytoplasm, making it difficult to distinguish from high grade DCIS microscopically. However, PLCIS is a lobular lesion and thus will have negative E-cadherin staining as opposed to DCIS.

In this study biopsies diagnosed as high grade DCIS were examined for potential misdiagnosed cases of PLCIS. Examining the 346 biopsies, those with histological criteria compatible with PLCIS were selected. The 20 biopsies satisfying these criteria were stained with E-cadherin to test for the lobular nature of the lesion. A panel of immunohistochemical stains, including HER-2, estrogen receptor, progesterone receptor and Ki-67, was also applied to these cases to establish an immunohistochemical profile of PLCIS.

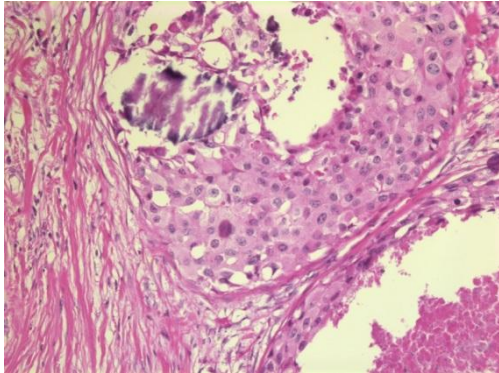
1.44 % of cases diagnosed as high grade DCIS at Oslo University Hospital, Ullevål in the period 1995 to 2006 were rediagnosed as PLCIS.

E-cadherin-negativity is the only identified immunohistochemical stain effective for the histological diagnosis of PLCIS. Ki-67, HER-2, PR, and ER are applied to biopsies for staging of all entities of breast carcinoma. This study pointed at PLCIS to have high expression of PR and ER, but low immunohistochemical positivity on Ki67 and HER2.

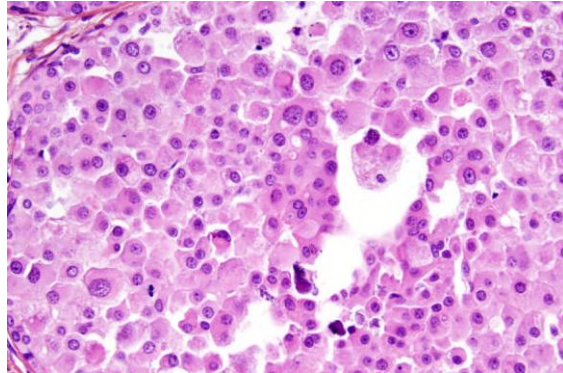
Classical LCIS is regarded as a non-obligate precursor lesion and is treated with close observation, while DCIS is a precursor to invasive ductal carcinoma and thus prompts removal of the lesion in addition to hormonal- and radiation-therapy. Specific guidelines for treatment of PLCIS have yet to be established. Currently the treatment is the same as for high grade DCIS, but proper data on the actual cancer risk is lacking. PLCIS is still regarded as a non-obligate precursor to invasive breast cancer. More studies must be performed to determine the nature of PLCIS and its potential for invasiveness in order to establish more evidence based guidelines for treatment.

## Innledning/Bakgrunn

Brystkarsinomer in situ ble inntil nylig sett på som to separate entiteter; LCIS (lobulært karsinom in situ) og DCIS (duktalt karsinom in situ)(2). DCIS ble første gang beskrevet av Dr. Joseph Bloodgood for over 100 år siden og LCIS ble karakterisert av Foote og Stewart i 1941(3). I senere tid har nye varianter av LCIS blitt kjent, blant annet pleomorf LCIS (PLCIS) og LCIS med komedo-type nekrose(4). PLCIS ble definert av Eusebi et al. i 1992(1), men har vært en ukjent diagnoseentitet inntil for 5-6 år siden. Siden det er en lesjon med høygradig atypiske kjerner og vekst i melkegangene, er det rimelig å anta at den tidligere ble diagnostisert som DCIS grad 3, solid type.



*DCIS grad 3, større forstørrelse(5).  
Forstørrede kjerner med pleomorfisme,  
grovkornet kromatin og fravær av polaritet.*



*PLCIS, større forstørrelse(6).  
Legg merke til mer dysshesive celler, nukleær pleomorfisme og  
rikelig med eosinofilt cytoplasma.*

Mammakarsinomer og in situ karsinomer uttrykker østrogen (ER)- og progesteronreseptor (PgR), og HER-2 i varierende grad alt etter subtype og cellulær atypi(7). Disse, samt Ki-67 er rutinemarkører for staging av invasive lesjoner (8). De påvises ved immunhistokjemi (ER/PgR, Ki-67, HER-2) og/eller in situ hybridisering (HER-2).

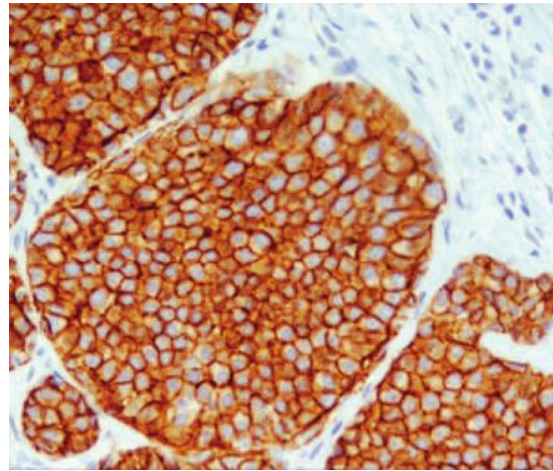
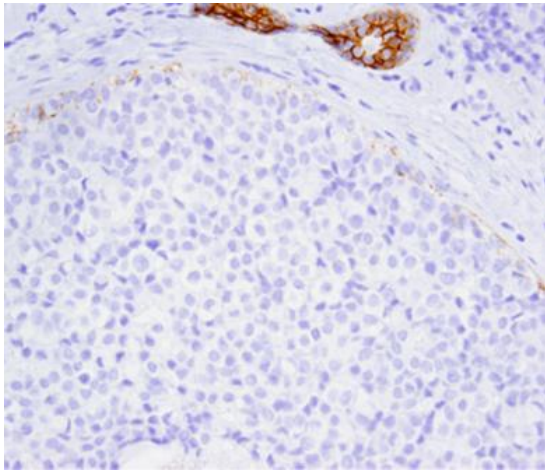
Immunhistokjemi brukes rutinemessig i diagnostisk patologi. Tilstedeværelse eller fravær av proteiner, cellebygggesteiner og hormoner i vevsprøver påvises ved å lage et antistoff rettet mot en del av det molekylet(epitop) som skal påvises. Antistoffet merkes deretter med et fargestoff for visualisering i lysmikroskop. Antigenet kan sitte i kjernen (for eksempel ER, PgR og Ki-67), i cytoplasma (f.eks keratiner) eller i cellemembranen (for eksempel HER-2 og E-cadherin).

In-situ-hybridisering baserer seg på et lignende prinsipp. En DNA eller RNA-probe merket med fargestoff hybridiseres mot en spesifikk DNA- eller RNA-sekvens i cellekjernen. Generelt sett er fluorescentmerking (FISH) det vanligste, men innen patologien brukes også kromogen visualisering (CISH, SISH). Sistnevnte gir et fargesignal i kjernen som er lesbart i vanlig lysmikroskopsop.

E-cadherin (epithelial calcium dependent adhesions) er en klasse av type 1 transmembrane glykoproteiner som sikrer at celler er godt bundet sammen, samt vedlikeholder cellens polaritet.(9) Mutasjon kan føre til nedregulering av e-cadherin i vev og resulterer i økt cellulær motilitet. DCIS er som oftest positiv for e-cadherin og LCIS er negativ(10). E-cadherin kan påvises immunhistokjemisk og er et diagnostisk verktøy for å avgjøre om



cellene i en lesjon er av lobulær natur og dermed kan tenkes å være PLCIS, eller om det er positiv farging og dermed representerer duktal type celler.



<p><u>PLCIS med negativ E-cadherin</u>  <u>(legg merke til positiv farging av normalt</u>  <u>dukt-vev øverst i bildet).(6)</u></p>	<p><u>DCIS med positiv E-cadherin.(4)</u></p>
---	---

HER-2(Human Epidermal Growth factor Receptor 2) er en tyrosin kinase reseptor bundet til plasma-membranen. HER 2 sørger for aktivering av en rekke pathways, deriblandt MAPK, PKC og STAT (Signal transducer and activator-of-transcription) og fremmer cellevekst og motvirker apoptose. HER-2 er en markør for dårlig prognose. Positivitet gir pekepinn for tumorens sensitivitet for Herceptin® og resistens for tamoxifen(11).

Østrogen reseptor(ER) og progesteron reseptor(PR) er DNA-bindende transkripsjonsfaktorer og påvises i cellekjernen. Når ER eller PR aktiveres av østrogen eller progesteron trekker den inn i kjernen, binder seg til spesifikke ER-aktiverende domener i DNA og regulerer ulike geners uttrykk. Høyt differensierte tumorer er som oftest positive for hormonreseptorer(12).

Ki-67 er en markør for proliferasjon. Ki-67 er til stede i aktiv fase av cellyklus, dvs. G1, S, G2 og mitose. I G0 er den ikke påvisbar(11). Ki-67-indeks indikerer vekstfraksjonen i en gitt cellepopulasjon.(13)

LCIS, PLCIS og DCIS har karakteristiske og ulike immunfenotyper av disse markørene, se tabell 2.

Oslo var et av prøvefylkene i mammografiscreening og startet i desember 1995. Omlag 20 % av maligne lesjoner diagnostisert ved screening er DCIS(14). Hensikten med denne studien er å se hvor stor andel av PLCIS som kan ha vært feildiagnostisert som DCIS grad 3 og ILC (infiltrerende lobulært karsinom) med samtidig DCIS grad 3 ved OUS Ullevål i tidsrommet 1996 til 2005.

## Metode

Dette er en undersøkelse av et avgrenset, klinisk materiale fra perioden 1996 - 2005 ved Ullevål sykehus, utført i juli 2011. Liste fra patologisk avdelings datasystem med kasus diagnostisert enten DCIS eller kombinasjonen ILC og DCIS ble utlevert. Pasientens alder, DCIS-grad samt utbredelse i mm ble hentet ut for samtlige kasus. Hematoxylin-eosin-snitt tilsvarende alle disse kasus ble hentet fram fra arkiv ved patologisk avdeling og mikroskopert sammen med veileder.

Totalt var det 346 kasus. Disse ble mikroskopert og undersøkt på de morfologiske kriteriene som litteraturen har gitt for PLCIS; store, dysshesive celler med rikelig cytoplasma, grad 3 kjerne, prominent nukleolus, grovgranulert kromatin, solid vekstmønster, moderat til rikelig eosinofilt cytoplasma og ofte intracytoplasmatiske vakuoler. I tillegg er mikrokalk og komedo-nekrose ofte tilstede.(10)

For å få en full immunohistokjemisk profil på mulige PLCIS ble aktuelle kasus immunfarget (IHC) med antistoffer mot E-cadherin, østrogenreseptor, progesteronreseptor og Ki67, samt at det ble gjort in situ hybridisering for bestemmelse av HER2-status. Se tabell 2. Fire kasus utgikk da parafinblokken ikke var å finne.

For spesifikasjoner om maskiner brukt til immunfargingsprosedyrer og in-situ-hybridisering samt probetyper, se tabell 5.

## Resultater

Totalt ble det mikroskopert 346 snitt som var diagnostisert DCIS eller kombinasjonen ILC (infiltrerende lobulært karsinom) og DCIS (tabell 3). Høygradig DCIS utgjorde 46 % av kasus. Gjennomsnittlig diameter på lesjonen var 17,7 mm, og median diameter var 15 mm. For fullstendig kontroll-liste, se vedlegg 1.

Etter mikroskopering hadde 24 kasus karakteristika som kunne være forenelig med PLCIS, se tabell 1. 20 av disse hadde tilgjengelige parafinblokker. Ingen kasus diagnostisert ILC og DCIS oppfylte kriteriene for PLCIS.

Gjennomsnittlig alder var 54,8 år for PLCIS (median 53 år) og 56,7 år (median 56 år) for DCIS.

Vedlegg 2 viser immunfarging av alle kasus som hadde histopatologiske trekk forenelig med PLCIS. Fem kasus var negative på E-cadherin og forenelig med å være PLCIS ( $5/346 = 1,44\%$ ).

Ett kasus viste cytoplasmafarging med e-cadherin, og dette ble tolket som negativt og dermed PLCIS. Videre fantes et kasus som var fokalt positivt, og dette ble også regnet som PLCIS.

Immunprofil for PLCIS var østrogenreseptorpositivitet (alle fem), varierende progesteronreseptor- og HER-2-status samt lav Ki-67 ekspresjon ( $\leq 10\%$  i alle) (tabell 4).

## Diskusjon

### Immunhistokjemisk profil:

Av 346 kasus mikroskopert, var 1,44 % PLCIS. Dette er en lav prosentandel sammenliknet med liknende studier der tidligere diagnostiserte tilfeller av DCIS revurderes etter mikroskopi og immunfarging. Sullivan et al. fant i 2010 6 % PLCIS i et materiale tidligere diagnostisert DCIS.(15)

Diagnostisering av PLCIS på bakgrunn av histopatologi og E-cadherin kan ha flere feilkilder. Palacios et al. har vist klart negativ e-cadherin for entiteten PLCIS(16), mens andre studier opererer med mer usikre data. Da Silva et al. viser at lobulær neoplasi kan ha avvikende E-cadherinfarging grunnet dysfunksjonelt e-cadherinkompleks(9). Mutasjoner i e-cadherin-genet i PLCIS kan gi avvikende farging i form av cytoplasmafarging eller positiv membranfarging(7).

Som vist under resultater kan avvikende e-cadherin-farging komme til uttrykk på flere måter. I materialet i denne studien hadde et av preparatene negativ membranfarging og positiv cytoplasmafarging. Videre var ett preparat fokalt positivt; dette grunnet blanding i samme TDLU (terminal ductlobulær enhet) av E-cadherin-negative neoplasma-celler (PLCIS) og e-cadherin-positive normale ductale celler(7). Begge preparater ble regnet som PLCIS.

Chen et al. fant at alle PLCIS var E-cadherin-negative, hadde en signifikant forhøyet Ki67-index, lavt uttrykk av ER og PR samt en økt insidens av HER2-amplifikasjon(6). Også Chivukula et al. bekrefter at PLCIS har aggressive markører som høy Ki-67 indeks og positiv Her2-farging(5). Carder et al. oppgir 57 % av PLCIS med positiv ER.

Denne studien teller bare 5 PLCIS-kasus og underbygger at den klassiske konstellasjonen av PLCIS er høygradig atypi og negativ E-cadherin, og viser samtidig at de andre markørene er mindre presise. Ki-67, HER-2, ER og PgR spiller en rolle for prognosen (17) av in situ-lesjoner, og er varierende uttrykt. Det ble ikke bekreftet at PLCIS har høy Ki-67-index, tvert imot viste studiens fem kasus lav ekspresjon.

Flere studier har sett på PLCIS som markør for senere cancer-utvikling, og hvorvidt det er en obligat eller non-obligat forløper til brystkreft. Middleton et al. viste at opp til 45 % av invasive pleomorfe lobulære karsinomer var assosiert med PLCIS(18). Flere studier peker i retning av at PLCIS har en mer aggressiv progresjon enn klassisk LCIS(10).

### Behandling:

Brystkreft er den hyppigste kreftformen blant kvinner i Norge. I 2010 ble 2839 kvinner diagnostisert med brystkreft. Dette utgjorde 22 % av krefttilfeller blant norske kvinner(19). Mammografi-programmet ble landsdekkende fra februar 2004(20) og kvinner mellom 50 og 69 år inviteres til screening. Suspekke funn, enten klinisk hos allmennpraktiker eller som ledd i mammografi-screeningen suppleres alltid med ultralydundersøkelse samt biopsi eller finnåls cytologi, såkalt trippeldiagnostikk.

Biopsi kan avgjøre om en in situ-lesjon er av lobulær eller ductal natur, og dette har direkte konsekvens for videre utredning, behandling og prognose.

DCIS anses som et forstadium til invasiv ductal brystkreft (IDC) og behandles med eksisjon av lesjon ved enten mastektomi eller brystkonserverende kirurgi med frie render; det

etterstrebes 2 mm i Norge. Lymfeknutemetastaser forekommer sjeldent ved DCIS, og aksilledisseksjon bør derfor ikke utføres. Strålebehandling ved DCIS anbefales etter brystbevarende kirurgi ved alle størrelser grad II og III, samt ved grad I > 10 mm. Adjuvant systemisk behandling vurderes til pasienter på bakgrunn av den aktuelle tumors profil, der tumorutbredelse, grad, HER 2 +/- og Ki67-index er noen av parameterne.(21)

Klassisk LCIS anses som en non-obligat forløper til invasiv lobulær brystkreft (ILC) og en markør for økt sannsynlighet for ipsilateral eller kontralateral LCIS og ILC. I en 12-årig studie der 180 pasienter med LCIS ble fulgt fikk 14,1 % ipsilateral cancer og 7,8 % kontralateral cancer (22).

LCIS behandles som om det var en markør for økt insidens av brystkreft, og ikke som en forløper til brystkreft. Så lenge det ikke foreligger tilfeller av brystkreft i nær familie, er oppfølging etter påvist LCIS begrenset til kontroller med årlig rtg. mammografi(23).

PLCIS er i flere studier blitt assosiert med infiltrerende pleomorft lobulært karsinom, og de infiltrerende cellene har i disse tilfellene hatt samme morfologiske utseende som in situ varianten(18)(24)(25). Det er foreløpig usikkert om PLCIS er et forstadium til invasiv brystkreft eller om den kan oppfattes som en markør for økt risiko for brystkreft.

PLCIS som diagnostiseres på grovnålsbiopsi følges i likhet med LCIS og DCIS alltid opp med eksisjons-biopsi. Det er uvisst om man i likhet med DCIS her også ønsker frie render(17), men dette anbefales av ledende kliniske retningslinjer som Uptodate(26), riktignok med lavt evidensbasert grunnlag. Videre anbefales behandling av PLCIS med stråling og i tilfeller der reseptorer er til stede, forebyggende adjuvant hormonbehandling.

Norske retningslinjer gir foreløpig ikke spesifikke råd om håndtering av PLCIS og den behandles og følges dermed på lik linje med DCIS. Det trengs ytterligere forskning på PLCIS og dens malignitetspotensiale for å etablere mer evidens-basert behandling.



## **Litteraturhenvisninger:**

1. O'Malley FP. Lobular neoplasia: morphology, biological potential and management in core biopsies. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* [Internet]. 2010 May;S14–25.  
Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20436498>
2. Raju U, Mei L, Seema S, Hina Q, Wolman SR, Worsham MJ. Molecular classification of breast carcinoma in situ. *Current genomics* [Internet]. 2006 Jan;7(8):523–32.  
Tilgjengelig fra:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1828915&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Frykberg ER. Lobular Carcinoma In Situ of the Breast. *The breast journal* [Internet]. 1999 Sep;5(5):296–303. Tilgjengelig fra:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11348305>
4. H. Sattar et A. Combreras. Lobular Neoplasia of the Breast - An update. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(July 2009):1116 – 1120.
5. Bane A. Ductal carcinoma in situ: what the pathologist needs to know and why. *International journal of breast cancer* [Internet]. 2013 Jan, Artikkel-ID: 914053.  
Tilgjengelig fra:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3580892&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Chen Y, Hwang ES, Roy R, Devries S, Anderson J, Wa C, et al. Genetic and Phenotypic Characteristics of Pleomorphic Lobular Carcinoma In Situ of the Breast. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(11):1683–94.
7. Lakhani SR. WHO classification of tumours of the breast. 4th ed. 2012. p. 240.
8. Norsk bryst cancer gruppe. Blåboka [Internet]. 2011. Tilgjengelig fra:  
<http://www.nbcg.no/nbcg.blaaboka.html>
9. Da Silva L, Parry S, Reid L, Keith P, Waddell N, Kossai M, et al. Aberrant expression of E-cadherin in lobular carcinomas of the breast. *The American journal of surgical pathology* [Internet]. 2008 May;32(5):773–83.  
Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18379416>
10. Chivukula M, Haynik DM, Brufsky A, Carter G, Dabbs DJ. Pleomorphic Lobular Carcinoma In Situ ( PLCIS ) Clinical Significance and Immunoprofile. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(11):1721 –1726.
11. Yeh I-T, Mies C. Application of immunohistochemistry to breast lesions. *Archives of pathology & laboratory medicine* [Internet]. 2008 Mar;132(3):349–58.  
Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18318578>
12. J. Stanford, M. Szklo, L. Brinton. Estrogen receptors and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1986;8:42–59.

13. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 Protein : From the Known and the unknown. *Journal of cellular physiology*. 2000;322(August 1999):311–22.
14. Krefregisteret. Mammografiprogrammet i Norge, Evaluering av prøveprosjektet 1996-2000 [Internet]. 2000 p. 41.  
Tilgjengelig fra: [http://www.krefregisteret.no/Global/Publikasjoner\\_og\\_rapporter/Rapport\\_pr%C3%B8veprosjektet.doc&ei=Zc\\_6Ub76D4iM4ASds4EQ&usg=AFQjCNHbkanf6u7wuXgpIy7v0AHSIeuk1Q&bvm=bv.50165853,d.bGE](http://www.krefregisteret.no/Global/Publikasjoner_og_rapporter/Rapport_pr%C3%B8veprosjektet.doc&ei=Zc_6Ub76D4iM4ASds4EQ&usg=AFQjCNHbkanf6u7wuXgpIy7v0AHSIeuk1Q&bvm=bv.50165853,d.bGE)
15. Sullivan M, Khan S, Sullu Y, Schiller C, Susnik B. Lobular Carcinoma In Situ Variants in Breast Cores. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(July):1024–8.
16. Palacios J, Sarrió D, García-Macias MC, Bryant B, Sobel ME, Merino MJ. Frequent E-cadherin gene inactivation by loss of heterozygosity in pleomorphic lobular carcinoma of the breast. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* [Internet]. 2003 Jul;16(7):674–8.  
Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12861063>
17. Collins LC, Laronga C, Julia S Wong. Ductal carcinoma in situ: Treatment and prognosis [Internet]. Tilgjengelig fra: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
18. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, Krebs P, Otis CN, Merino MJ. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *The American journal of surgical pathology* [Internet]. 2000 Dec;24(12):1650–6.  
Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11117786>
19. Krefregisteret. Cancer in Norway 2010 [Internet]. 2011. p. 134.  
Tilgjengelig fra: [http://www.krefregisteret.no/Global/Cancer\\_in\\_Norway/CIN\\_2010\\_with\\_Special\\_Issue\\_clustering\\_of\\_cancer\\_web.pdf](http://www.krefregisteret.no/Global/Cancer_in_Norway/CIN_2010_with_Special_Issue_clustering_of_cancer_web.pdf)
20. Schlichting E. Er mammografiscreening nyttig? *Tidsskr Nor Lægeforen* [Internet]. 2004;124(17):2226. Tilgjengelig fra: <http://tidsskriftet.no/article/1063118>
21. Helsebiblioteket. Retningslinjer for brystkreft [Internet]. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/brystkreft/>
22. Fisher ER, Land SR, Fisher B, Mamounas E, Gilarski L, Wolmark N. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* [Internet]. 2004 Jan 15 ;100(2):238–44. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14716756>
23. Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen A-M, Cutuli B, Ellis I, Eusebi V, et al. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* [Internet]. Elsevier Ltd; 2006 Sep;42(14):2205–11. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876991>
24. Sneige N, Wang J, Baker B a., 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. *Modern Pathology* [Internet]. 2002 Oct ;15(10):1044–50. Tilgjengelig fra: <http://www.nature.com/doi/10.1097/01.MP.0000030450.20581.E3>
25. Buchanan CL, Flynn LW, Murray MP, Darvishian F, Cranor ML, Fey J V, et al. Is pleomorphic lobular carcinoma really a distinct clinical entity? *Journal of surgical oncology* [Internet]. 2008 Oct 1 ;98(5):314–7. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18668643>
  26. Sabel MS, Collins LC. Atypia and lobular carcinoma in situ: High risk lesions of the breast [Internet]. Tilgjengelig fra: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
  27. Meijnen P, Peterse JL, Antonini N, Rutgers EJT, Van de Vijver MJ. Immunohistochemical categorisation of ductal carcinoma in situ of the breast. *British journal of cancer* [Internet]. 2008 Jan 15 ;98(1):137–42. Tilgjengelig fra: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2359678&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  28. Fadare O, Dadmanesh F, Alvarado-Cabrero I et al. Lobular intraepithelial neoplasia[lobular carcinoma in situ] with comedo-type necrosis: A clinicopathologic study of 18 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1445 – 1453.
  29. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine* [Internet]. 2010 Jul;134(7):48–72. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20586616>
  30. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine* [Internet]. 2007 Jan;131(1):18–43. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19548375>
  31. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2011 Nov 16 ;103(22):1656–64. Tilgjengelig fra: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3216967&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  32. Norsk bryst cancer gruppe. Retningslinjer for bestemmelse av Ki-67-proliferasjon i mamma-karsinomer [Internet]. Tilgjengelig fra: [http://www.nbcbg.no/adjvant\\_behandling/Patologiretningslinjer\\_for\\_Ki67\\_analyse.pdf](http://www.nbcbg.no/adjvant_behandling/Patologiretningslinjer_for_Ki67_analyse.pdf)

**Tabell 1) Histopatologiske karakteristika**

<b><u>Karakteristika</u></b>	<b><u>Klassisk LCIS*</u></b>	<b><u>DCIS</u></b>	<b><u>PLCIS</u></b>
<b>Lokalisasjon</b>	Multisentriske lesjoner. Bilateral.	Unisentriske lesjoner.	Ikke definert
<b>Vekstmønster</b>	Solid	Flere morfologiske varianter bl.a. komedo-type, solid-type, clinging-type, cribriform-type og mikropapillær.(5)	Solid
<b>Celle- og kjernekarakteristika</b>	Små, runde, monomorfe og dysshesive celler med økt nukleus/cytoplasma-ratio.  Diskré kjerneatypi. Knapt erkjennbare nukleoler.  Fingranulert kromatinmønster.	Grad 1: Moderat kjernestørrelse(1-2X RBC>), monomorfe, kjernene ofte orientert mot lumen.  Grad 2: G1 kjerneatypi og i tillegg komedo-type nekrose.  Grad 3: Store kjerner (2,5x RBC< ), pleomorfe. Kan ha mer enn én nukleolus per kjerne, kjernen har irregulær orientering.  Grovgranulert kromatin.	Store, dysshesive celler med rikelig cytoplasma.  Grad 3 kjerne, prominent nukleolus, grovgranulert kromatin.
<b>Cytoplasma</b>	Sparsomt cytoplasma, ofte intracytoplasmatiske vakuoler.	Variierende, sjelden intracytoplasmatiske vakuoler.	Moderat til rikelig eosinofilt cytoplasma, ofte intracytoplasmatiske vakuoler.
<b>Alternative karakteristika</b>	Ingen nekrose eller mikrokalk.  Kan ha Pageotid cellevekst/ «extensions» langs dukter.	Komedonekrose og mikrokalk vanlig i grad 3.	Mikrokalk og komedo-nekrose oftest tilstede.(10)

\*Lesjonen diagnostiseres som LCIS når >50 % av acini i terminale duktale lobulære enhet er fylt og utvidet av cellulær proliferasjon. Lesjonen diagnostiseres ALH (atypisk lobulær hyperplasi) hvis < 50% av acini i terminale duktale lobulære enhet er fylt.(1) ALH og LCIS vil ofte være tilstede samtidig. Lobulær neoplasi er en fellesbetegnelse for ALH og LCIS.

**Tabell 2) Immunhistokjemiske karakteristika/klassiske immunfenotyper**

Immunfarging	LCIS	DCIS	PLCIS
E-cadherin	Negativ	Positiv	Negativ
E-cadherin uttrykkes i cellemembranen. De fleste ILC og lobulære neoplasier, inkludert PLCIS er negative for E-cadherin, mens de duktale, inklusive DCIS er positive. I de tilfeller der E-cadherin farging gir membranfarging regnes preparatet som dukтал immunofenotype.(10) Fravær av farging av membran, selv om det er cytoplasmafarging tilstede, er karakteristisk for lobulær immunfenotype.			
Progesteronreseptor	Positiv(6)	(27)Avhengig av histologisk grad: Høyt differensiert (G1): 72% Intermediær (G2): 60% Lavt differensiert (G3): 22%	Varierende, ofte lav eller ingen ekspresjon (18)(24)(28)
Østrogenreseptor	Positiv(6)	(27)Avhengig av histologisk grad; Høyt differensiert (G1): 94% Intermediær (G2): 86% Lavt differensiert: 42%	Varierende, ofte lav til ingen ekspresjon(18,24,28)
Progesteron- og østrogen-reseptor er kjernemarkører. Prosentandel positive tumorkjerner ble semikvantifisert på bakgrunn av mikroskopering. ER regnes som positive hvis det er minst 1 % positive tumorkjerner tilstede. PgR når minst 10 % av kjernene er positive. (29)			
HER-2	Negativ/ikke amplifisert(6)	(27)Avhengig av histologisk grad; Høyt	Varierende, noen er positive.



		differensiert (G1): Negativ/ikke amplifisert.  Intermediær (G2): Ofte negativ/ikke amplifisert.  Lavt differensiert (G3): Ofte positiv/amplifisert.	
HER-2 ble registrert som amplifisert, ikke amplifisert eller missing(dvs. ikke utført).  Ulike mål brukes: Amplifisert må ha en ISH-ratio (HER2 gen-signal i forhold til kromosom 17 signal) på mer enn 2,2 eller et ISH-resultat på mer enn 6 HER2 gen-kopier per nucleus. Ikke amplifisert er en ISH-ratio på under 1,8 eller et ISH-resultat på mindre enn 4 HER2 gen-kopier per nucleus.(30)			
Ki-67-ekspresjon	Variierende, men oftest nokså lav.	Variierende, G3 oftest høy.	Variierende, men høyere enn klassisk LCIS.
Ki-67 ble semikvantifisert ved x40 mikroskopering. I dette tilfellet ble det tatt et gjennomsnitt ved telling, i motsetning til «hot spot»-kvantifisering. Vi telte antall positive kjerner per 500 tumorceller. Andelen Ki67-positive celler delt på totalt antall celler ga prosentandel.(31) (32)			

**Tabell 3) Statistikk, samtlige snitt diagnostisert DCIS og DCIS/ILC ved Ullevål 1996 – 2005**

<b>Antall:</b>		346
Antall lavgradige	G 1	87
Antall intermediære	G 2	64
Antall høygradige	G 3	159
Antall ikke klassifisert	GX	36
		346
<b>Størrelse på DCIS i mm:</b>		
Minste utbredelse:	1	mm
Største utbredelse:	100	mm
Gjennomsnittlig utbredelse:	17.7	mm
Median utbredelse:	15	mm

<b>Alder:</b>		
Alder på yngste:	24	år
Alder på eldste:	88	år
Gjennomsnittlig alder:	56.65	år
Median alder:	56	år

**Tabell 4) PLCIS (snitt med høygradig atypi og e-cadherin negativ)**

Grad	Størrelse	Alder	E-cadherin	Østrogen	Progesteron	Ki67	HER2
3	>40 mm	61	Negativ	>50%	Negativ	<10%	Ikke ampl.
3	2.5 mm	60	Negativ	>50%	>50%	<10%	Ikke ampl.
3	-	42	Negativ, m/cytoplasmefarging*	90%	60%	<10%	Amplifisert
3	30 mm	53	Negativ	70%	Negativ	<10%	Ikke ampl.
1	-	58	Fokal positiv**	80%	40%	10%	Ikke ampl.

\*Ingen membranfarging, men med cytoplasmefarging. Så lenge membranen er negativ telles den som negativ/lobulær.

\*\*Fokal positiv. Deler av gangepitelet representerte rester av normalt duktalt/luminalt epitel og med innvekst av grovt atypiske celler forenlig med PLCIS.

**Tabell 5) Tekniske spesifikasjoner**

	SISH	IHC
Markører	HER-2	ER, PgR, Ki-67, E-cadherin
Maskin	Benchmark XT, Ventana-Roche	Autostainer, Lab Vision-AH diagnostics
System	UltraView AP Red ISH Detection System	Halv-automatisk immunfargemaskin
Probenavn	Chr.17 Probe (780-4331) Her 2 DNA Probe (780-4332)	Ab fortyning: E-cadherin 1:30
Probeleverandør	Ventana-Roche	AH-diagnostics
Adresse	Roche AS, Kristoffer Robins vei 13, 0978 Oslo	AH diagnostics AS, Fjellgata 1, 0566 Oslo

## Vedlegg 1,

### Oversikt over snitt med PLCIS-trekk tatt ut til immunfarging

Grad	Størrelse	Alder	E.cad	Østrogen	Progesteron	Ki67	HER2
1	-	64	Positiv	90%	<10%	<10%	Missing
3	4 mm	80	Positiv	>50%	<50%	0	Missing
3	8 mm	56	Positiv	100%	40%	15%	Ikke ampl.
3	>40 mm	61	Negativ	>50%	Negativ	<10%	Ikke ampl.
3	2.5 mm	60	Negativ	>50%	>50%	<10%	Ikke ampl.
3	-	42	Negativ(1)	90%	60%	<10%	Amplifisert
3	30 mm	53	Negativ	70%	Negativ	<10%	Ikke ampl.
2	10 mm	70	Positiv	100%	90%	5%	Borderline(4)
3	-	64	Positiv	100%	100%	<10%	Ikke ampl.
1	-	58	Fokal positiv(2)	80%	40%	10%	Ikke ampl.
2	25 mm	75	Membranfarging(3)	80%	30%	<10%	Missing
1	12 mm	60	Positiv	90%	80%	10%	Missing
3	10 mm	67	Positiv	100%	>50%	<10%	Ikke ampl.
2	13 mm	51	Positiv	60%	20%	<10%	Ikke ampl.
1	65 mm	42	Membranfarging(3)	70%	100%	<10%	Ikke ampl.
2	6 mm	53	Positiv	<50%	100%	8%	Missing
1	25 mm	80	Positiv	100%	100%	<10%	Ikke ampl.
0	22	40	Positiv	70%	30%	10%	Ikke ampl.
3	7	41	Positiv	Negativ	Negativ	15%	Amplifisert
3	3	45	Positiv	<10%	90%	<10%	Ikke ampl.

1. Ingen membranfarging, men med cytoplasmefarging. Så lenge membranen er negativ telles den som negativ.

2. Fokal positiv. Deler av preparatet har spor av DCIS, men er jevnt over PLCIS.

3. Kun membranfarging, dvs. positiv for e-cadherin.

4. Regnes som ikke-amplifisert.

## Vedlegg 2,

### Kontroller, rene DCIS, 1996 - 2005

\*På flere av kasesene var ikke utbredelse spesifisert i filen/journalen. Disse står blanke. Hvert nummer refererer til et remissenummer og et personnummer på utdelte lister fra patologisk avdeling.

Nummer	Grad	Utbredelse, mm	Alder, År
1	3	16	59
2	1	30	75
3	3	15	58
4	1	3	52
5	1	35	80
6	3		44
7	3	8	54
8	1	8	49
9	3		63
10	2	30	57
11	1	25	56
12	3	20	68
13	3		61
14	3	19	53
15	1	10	51
16	3	25	35
17	1	5	52
18	2	20	44
19	1	7	55
20	2		52
21	1	2	69
22	3	47	71
23	3	16	53
24	3	22	43
25	3	38	61
26	1	22	54
27	3		40
28	3	7	43
29	3	40	24
30	3		67
31	3	40	55
32	0	30	88
33	2	15	57
34	1		51
35	1	42	51
36	3	20	49
37	3		38

38	2	11	69
39	3	12	50
40	3		72
41	3	50	55
42	1		55
43	3		57
44	3		43
45	1	45	57
46	1	15	50
47	3	35	68
48	3	13	61
49	3		70
50	1	8	58
51	3		61
52	1	40	41
53	2	15	57
54	2	17	59
55	3	16	60
56	1		45
57	2	25	55
58	3		65
59	3		54
60	3	40	51
61	3		26
62	1		58
63	3	12	51
64	1		37
65	1		51
66	2	17	58
67	3		84
68	3		54
69	3	20	65
70	2	10	63
71	3	33	69
72	3	14	56
73	3		60
74	0		70
75	3	20	65
76	2	15	74
77	3	9	53
78	3		40
79	3		45
80	3		80
81	3		56
82	1	4	44



83	3		52
84	3	15	58
85	3	35	62
86	1	4	50
87	2		48
88	3		54
89	3	20	66
90	3		58
91	1	25	61
92	3	20	52
93	3	25	66
94	2	30	65
95	3	28	56
96	1	8	52
97	1		46
98	3		42
99	3	8	65
100	3	6	53
101	0		63
102	3		53
103	2	25	44
104	3	3	59
105	3	12	70
106	3		54
107	2		49
108	3	25	48
109	3	25	67
110	2	6	38
111	3		60
112	1	5	57
113	3	30	65
114	1		59
115	2		49
116	3	60	51
117	3	10	46
118	1	15	67
119	3		60
120	3		66
121	1	35	63
122	1		52
123	3	45	32
124	1		54
125	3	20	67
126	3	70	37
127	3	20	53

128	1	3	66
129	3	22	49
130	3	2	33
131	1	20	52
132	3	16	59
133	1		53
134	1	15	53
135	2		55
136	3		49
137	1		52
138	3		51
139	2	15	43
140	0		32
141	3	15	57
142	3	23	75
143	1	25	83
144	1		41
145	1	9	72
146	2	5	62
147	3		41
148	1	5	77
149	1	35	49
150	3	25	70
151	1	2	47
152	3	19	52
153	1	5	60
154	1	3	64
155	3		55
156	1		62
157	1	12	56
158	1	3	55
159	1		59
160	1		66
161	3		54
162	1	9	54
163	3	30	60
164	1	10	59
165	1		74
166	1		56
167	3	10	65
168	3	3	56
169	3	12	66
170	1	4	50
171	3	15	48
172	3	30	54

173	1	1	64
174	1	10	52
175	3		61
176	1	3	62
177	3	100	64
178	1	3	60
179	3	17	65
180	3	17	58
181	3		42
182	3	20	47
183	3	10	59
184	3		38
185	3	10	68
186	2	9	62
187	3		56
188	1	8	57
189	3		65
190	3	30	56
191	3		50
192	2	9	58
193	3	12	59
194	3		45
195	1	28	51
196	2	22	65
197	2	10	62
198	1	15	51
199	2		63
200	2	13	55
201	1	30	51
202	3	20	72
203	0		56
204	2	3.8	33
205	2	13	50
206	2	15	52
207	3		64
208	0		63
209	3	30	67
210	0		60
211	1	20	70
212	2	30	58
213	3	5	59
214	1	7	62
215	0		61
216	3	50	51
217	3		58

218	0		84
219	1	1	56
220	0	2	62
221	2	20	65
222	1	3	48
223	3	3	53
224	2	3	65
225	3	25	50
226	0		37
227	3	20	58
228	1	6	50
229	0		37
230	0		72
231	1	10	66
232	2		44
233	3	30	65
234	2	45	56
235	2		44
236	3	20	52
237	3	20	68
238	2	10	50
239	0		49
240	2		44
241	1	35	42
242	0		51
243	2	23	60
244	0		48
245	1		60
246	3	10	67
247	3	2	37
248	2	11	51
249	3		47
250	3	9	55
251	0		47
252	2	3	53
253	2	20	46
254	0		47
255	2	20	52
256	1		70
257	0		60
258	1		76
259	2	2	69
260	2	9	66
261	1		58
262	2	10	52

263	1		53
264	2	10	58
265	3	12	69
266	2	30	68
267	2	14	72
268	0	50	41
269	0	4	54
270	0	7	66
271	2	20	57
272	1	2	59
273	1	10	45
274	2	6	53
275	1	2	70
276	2		51
277	3	7	51
278	3	18	57
279	0		53
280	2		45
281	3	30	65
282	0	6	64
283	0		49
284	3	19	40
285	1		75
286	3		74
287	1	3	57
288	0		61
289	3		69
290	0	4	59
291	0	5	39
292	0		65
293	0		57
294	2	10	73
295	3	8	67
296	0		68
297	3		70
298	2	30	51
299	2	90	63
300	3	5	78
301	0		56
302	3	10	78
303	3		78
304	1		48
305	3		56
306	0	2	46
307	2	30	63



308	2		43
309	0		56
310	3	20	38
311	1	6.5	45
312	3	8	57
313	2		55
314	3	12	54
315	3	15	49
316	3	6	65
317	3	12	54
318	3	15	66
319	3		59
320	3	30	54
321	2		65
322	3		71
323	3	15	51
324	2	5	57
325	0		53
326	3	24	46