

# Selected issues concerning the preoperative diagnostics of the infiltrating lobular breast cancer

## Wybrane problemy przedoperacyjnej diagnostyki chorych na naciekającego zrazikowego raka piersi

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 2 (4) 2008

Review article/Artykuł poglądowy

PIOTR SKOTNICKI<sup>1</sup>, JANUSZ RYŚ<sup>2</sup>, ELŻBIETA ŁUCZYŃSKA<sup>3</sup>, PAWEŁ BLECHARZ<sup>4</sup>,  
JERZY JAKUBOWICZ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Jerzy Mituś

<sup>2</sup> Zakład Patologii Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie  
Kierownik: doc. dr hab. med. Janusz Ryś

<sup>3</sup> Zakład Diagnostyki Obrazowej Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie  
Kierownik: dr med. Elżbieta Łuczyńska

<sup>4</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Krzysztof Urbański

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Piotr Skotnicki

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

ul. Grancarska 11, 31-115 Kraków, Poland

tel. kom. 0502 149 752; e-mail: pskotnicki@vp.pl

### Statistic/Statystyka

Word count/Liczba słów 1089/869

Tables/Tabele 0

Figures/Ryciny 0

References/Piśmiennictwo 32

Received: 13.04.2008

Accepted: 10.05.2008

Published: 10.06.2008

### Summary

It is more difficult to diagnose infiltrating lobular cancer (ILC) preoperatively than other microscopic breast cancer forms. Physical examination may be deceptive on account of the diffuse infiltrating growth of ILC which frequently fails to lead to the development of a well defined tumour. Mammographic and ultrasonographic images are variegated and show little specificity and the evaluation of the size and scope of the neoplastic process within the breast performed by means of the said techniques proves inaccurate. Of the methods in question, the most efficient is nuclear magnetic resonance both for the purpose of early diagnostics and screening tests. Fine needle aspiration biopsy, although unquestionably useful, encounters serious constraints and the percentage of falsely negative results ranges from 15% to 60%.

**Key words:** infiltrating lobular breast cancer, preoperative diagnostics.

### Streszczenie

Przedoperacyjne rozpoznanie naciekającego raka zrazikowego (ILC) jest trudniejsze niżeli innych postaci mikroskopowych raka piersi. Badanie fizykalne jest mylące, z powodu rozlanego, infiltrującego sposobu wzrostu ILC, często bez tworzenia wyraźnego guza. Obraz mammograficzny i ultrasonograficzny jest różnorodny i często mało charakterystyczny, a ocena wymiarów i zasięgu procesu nowotworowego w piersi, tymi metodami, zazwyczaj niedokładna. Z metod obrazowania najbardziej wydolny jest, w chwili obecnej, magnetyczny rezonans jądrowy i to zarówno we wczesnej diagnostyce, jak i w badaniach przesiewowych. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa, choć niewątpliwie przydatna, ma istotne ograniczenia, a procent wyników fałszywie negatywnych waha się od 15% do 60%.

**Słowa kluczowe:** naciekający rak zrazikowy piersi, diagnostyka przedoperacyjna.

## INTRODUCTION

A great majority of authors state that the preoperative diagnosis of infiltrating lobular carcinoma –ILC poses more difficulty than other microscopic forms of breast cancer breast [1-13]. The basic methods of preoperative ILC diagnosis feature: physical examination, imaging examination (mammography, ultrasonographic examination – USG, nuclear magnetic resonance– NMR) as well as cytological examination.

## PHYSICAL EXAMINATION

The microscopic picture of ILC as evaluated by means of physical examination may differ to a large degree. On the one hand, ILC may be a palpable tumour detectable by manual inspection and affect a considerable part of the breast while showing firm, thick consistency and even bear resemblance to solid cancer [8, 14]. On the other hand, ILC may fail to be palpable and furthermore remain undetectable through imaging techniques and be revealed solely by means of microscopic examination [8, 15].

The intermediate and most prevalent clinical form of ILC is an irregular, poorly tumour defined against the background or a diffuse, sponge-like hyperdensities. The genuine size of the tumour and its edges may not yield easily to evaluation and may be underassessed by palpable technique as opposed to results obtained through microscopic examination as a result of diffuse infiltration of the region by ILC cells [2, 5, 8, 9, 11, 14-17]. The problems associated with conducting a physical examination of ILC patients are best illustrated by Skaane and Skjorten who pointed to a 35% incidence of undetected cases of neoplastic process in subjects suspected of having developed cancerous lesions [9].

## MAMMOGRAPHIC IMAGE ILC

The mammographic image of ILC is variegated and show frequent absence of specific characteristics and hence is a neoplasm difficult to detect through mammography by contrast with other breast cancer microscopic forms [2-4, 6-10, 17, 18]. In the material collected from 82 subjects suffering from ILC and presented by Skaane and Skjorten u: 53 patients demonstrated a spicular tumour in mammographic image –, 12 patients – focal density asymmetry, 7 patients – poorly defined, dense tissue mass, 5 – architectural disturbances, 2 – a well defined tumour and 3 – normal mammographic image, beyond suspicion of an underlying neoplastic process [9].

Architectural disturbances display higher prevalence in ILC subjects as opposed to subjects with IDC whereas microcalcifications show lower incidence [6, 8, 10, 14]. Microcalcifications have the appearance of pin heads and are frequently dispersed within the mammal; in ILC a homogenous densification image is seldom observed with the typical stellar shape of the cancer [17].

The percentage of falsely negative mammographic images in ILC is determined in the range of 15% - 43% [5-7, 9, 10]; in the material collected by Hilleren et al.

## WSTĘP

Zdecydowana większość autorów podkreśla, że przedoperacyjne rozpoznanie naciekającego zrazikowego raka piersi (infiltrating lobular carcinoma -ILC) jest trudniejsze aniżeli innych postaci mikroskopowych raka piersi [1-13]. Podstawowe metody przedoperacyjnego rozpoznania ILC to: badanie fizykalne, badania obrazowe (mammografia, ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans jądrowy – NMR) oraz badanie cytologiczne.

## BADANIE FIZYKALNE

Obraz makroskopowy ILC, oceniany w badaniu fizykalnym, może być bardzo różny. Z jednej strony, ILC może prezentować się jako palpacyjne badalny guz, obejmujący znaczną część piersi, o zbitej, twardej konsystencji, czasem przypominający nawet raka litego [8, 14]. Z drugiej strony, ILC może być niewykrywalny palpacyjnie, a nawet niewidoczny w technikach obrazowania, a jego obecność wykrywania się badaniem mikroskopowym [8, 15].

Pośrednią i najczęściej spotykaną kliniczną postacią ILC, jest nieregularny, źle odgraniczony od otoczenia guz lub rozlane, gąbczaste zagęszczenie. Prawdziwe rozmiary guza oraz jego granice są trudne do oceny i zazwyczaj, palpacyjnie, zaniżone w stosunku do rzeczywistych rozmiarów stwierdzanych w badaniu mikroskopowym; jest to wynikiem rozproszonego, infiltrującego sposobu naciekania otoczenia przez komórki ILC [2, 5, 8, 9, 11, 14-17]. Trudności badania fizykalnego u chorych na ILC najlepiej obrazują dane przedstawione przez Skaane i Skjortena, z których wynika, że u 35% chorych, badaniem tym nie wykrywa się zmian podejrzanych o proces nowotworowy [9].

## OBRAZ MAMMOGRAFICZNY ILC

Obraz mammograficzny ILC jest różnorodny i często mało charakterystyczny; stąd też nowotwór ten jest trudniej rozpoznawalny mammograficznie, aniżeli inne postaci mikroskopowe raka piersi [2-4, 6-10, 17, 18]. W materiale 82 chorych na ILC zaprezentowanych przez Skaane i Skjortena u: 53 chorych stwierdzono w obrazie mammograficznym – guzek spikularny, u 12 chorych ogniskową asymetrię gęstości, u 7 chorych: źle ograniczoną, gęstszą masę tkankową, u 5 zaburzenia architektoniki, u 2 dobrze ograniczony guz i u 3 prawidłowy obraz mammograficzny, niepodejrzany o proces nowotworowy [9].

Zaburzenia architektoniki są częstsze u chorych na ILC, aniżeli u chorych na IDC, natomiast mikrozwapnienia rzadsze [6, 8, 10, 14]. Mikrozwapnienia mają wygląd główki od szpilki i często są rozproszone w całym gruczole piersiowym; w ILC rzadko stwierdza się obraz jednolitego zagęszczenia, z charakterystycznym dla raka gwiazdkowatym kształtem [17].

Procent fałszywie negatywnych obrazów mammograficznych w ILC określa się na 15% - 43% [5-7, 9, 10]; w materiale Hillerena i wsp. było to 16%, Kreckego

the number rose to 16%, in Krecke's and Giswold's work – 19% whereas in the study published by Molland et al. – 25% [5-7]. Robinson et al. as well as Molland et al. draw attention to the fact that falsely negative mammographic images occur nearly twice as common in ILC subjects as in IDC patients IDC [5, 11]. Morris and Boetes et al. assess the sensitivity of mammography in ILC detection at 57% -76% [4, 19].

In the material presented by Molland et al., neoplastic process may be suspected or detected by means of mammography in 84,4% IDC patients and in only 73% ILC subjects [5]. It is characteristic that the incidence of ILC is higher in the group of patients with breast cancer who have not shown neoplastic lesion signs in mammography [5, 6].

The problems concerning ILC diagnostics by means of mammography, by contrast with IDC, stem mainly from the lower incidence of calcifications and a diffuse invasion development [6, 8, 20]. It must be also considered against mammography that it fails to provide the data regarding the genuine size of the ILC tumour; the size as acquired through mammography is usually smaller than in reality [1, 9, 18]. The mean size of the ILC tumour examined by Yeatman et al. by means of histopathological test was larger by 10 mm than that determined by mammography [18].

## USG EXAMINATION

Likewise mammography, USG examination demonstrates lesser diagnostic value in terms of ILC detection than in the remainder of microscopic forms of breast cancer [1, 3-5, 9, 19, 21, 22]. Sensitivity of USG examination in ILC diagnostics is estimated at 25-87% [9, 22]. The difficulties encountered in ILC diagnostics by means of USG as well as through mammography, especially in the primary stages of its development, result from the diffuse and infiltrating character of its growth and low prevalence of microcalcifications [20]. Likewise by means of USG, by mammography the size of the neoplastic lesion of the breast is usually underappreciated [1, 9].

## NMR EXAMINATION

Of the imaging methods applied in ILC diagnostics, NMR proves to be currently the most useful, especially as it is employed in the DCE – MRI technique (dynamic contrast – enhanced magnetic resonance imaging) – both in screening tests and in the detection of neoplastic foci that evade examination with physical means as well as in early diagnostics of ILC [1, 2, 4, 19, 21, 23-25]. DCE-MRI surpasses mammography and USG examination in terms of the precision in the ILC neoplastic process scope and size determination [19, 21, 24, 25]; the said examination manifests particular utility in the detection of neoplastic infiltration to pectoral muscle and, presumptively, to the thoracic wall [1, 2, 23, 24]. Patients with ILC have precedence over other subjects in terms of their eligibility for the DCE – MRI examination on account of high in-

i Giswolda – 19% a Mollanda i wsp. – 25% [5-7]. Robinson i wsp. oraz Molland i wsp. podkreślają, że fałszywie negatywne obrazy mammograficzne zdarzają się prawie dwukrotnie częściej w grupie chorych na ILC, w porównaniu z chorymi na IDC [5, 11]. Morris oraz Boetes i wsp. określają czułość mammografii w wykrywaniu ILC na 57% -76% [4, 19].

W materiale zaprezentowanym przez Mollanda i wsp., mammograficznie, proces nowotworowy podejrzewano lub rozpoznano u 84,4% chorych na IDC i tylko 73% chorych na ILC [5]. Charakterystycznym jest fakt, iż w grupie chorych na raka piersi, u których mammograficznie nie wykryto procesu nowotworowego, ILC jest wyraźnie liczbowo nadreprezentowany [5, 6].

Trudności w rozpoznawaniu ILC w badaniu mammograficznym, w porównaniu z IDC, wynikają głównie z rzadszego występowania zwapnień oraz rozlanego sposobu inwazji [6, 8, 20]. Słabością mammografii jest również fakt, iż trudno przy jej pomocy określić prawdziwe wymiary guza w ILC; zazwyczaj wymiar określony mammograficznie jest mniejszy aniżeli rzeczywisty [1, 9, 18]. W badaniach Yeatmana i wsp. średni wymiar guza ILC w badaniu histologicznym był o 10 mm większy aniżeli określony badaniem mammograficznym [18].

## BADANIE USG

Podobnie jak mammografia, również USG ma mniejszą wartość diagnostyczną w ILC, aniżeli w innych postaciach mikroskopowych raka piersi [1, 3-5, 9, 19, 21, 22]. Czułość USG w diagnostyce ILC ocenia się na 25-87% [9, 22]. Trudności w rozpoznawaniu ILC w USG, szczególnie we wczesnych stadiach jego rozwoju, wynikają podobnie jak w przypadku mammografii, z rozlanego, naciekającego wzrostu i częstego braku mikrozwapnień [20]. I podobnie jak w mammografii, również w badaniu USG, rozmiar zmiany nowotworowej w piersi jest zazwyczaj zaniżony [1, 9].

## BADANIE NMR

Z metod obrazowania, najbardziej przydatną w diagnostyce ILC, jest w chwili obecnej NMR, zwłaszcza pod postacią DCE – MRI (dynamic contrast – enhanced magnetic resonance) i to zarówno w badaniach przesiewowych jak i w wykrywaniu fizykalnie niebadalnych ognisk tego nowotworu oraz w całej wczesnej diagnostyce ILC [1, 2, 4, 19, 21, 23-25]. DCE-MRI lepiej niż mammografia i USG określa rozmiary i zasięg procesu nowotworowego w ILC [19, 21, 24, 25]; badanie to jest szczególnie przydatne w wykrywaniu naciekania przez nowotwór mięśnia piersiowego i ewentualnie ściany klatki piersiowej [1, 2, 23, 24]. Chore na ILC są szczególnie dobrymi kandydatkami do badania DCE – MRI, ze względu na częste występowanie w tym nowotworze zjawiska wielogniskowości oraz procesu nowotworowego w drugiej piersi; DCE-MRI ma w tym zakresie niezaprzeczną przewagę nad mammografią i USG [1, 2, 4, 24].

idence of multifocality in this neoplastic disease as well as its frequent presence in the other breast; DCE-MRI is a much more readily applied technique in such cases than mammography and USG examination [1, 2, 4, 24].

#### CYTOLOGICAL TEST

Fine needle aspiration (FNA) biopsy is a useful method for the diagnosis of ILC, however, it encounters serious constraints [5, 11, 16, 26-32]. According to many authors, it is precisely ILC that poses the greatest difficulties of all the microscopic forms of breast cancer in terms of diagnosis by means of FNA.

The percentage of falsely negative results varies between 15% and 60% , the main reason being supposedly the modest size and poor polymorphism of the lobular breast cancer cells as well as little pronounced atypia of the said cells' nuclei [11, 16, 27, 28, 31]. The sensitivity of FNA in regard to ILC diagnosis is estimated at 60%-76% and falls considerably below that observed in the IDC cancer – 90% [5]. Thus for the majority of lobular cancer cases it is necessary to perform not only frozen section biopsy in order to arrive at a conclusive diagnosis but also postoperative hystological examination of the entire tumour.

#### BADANIE CYTOLOGICZNE

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) jest przydatną metodą rozpoznawania ILC, ma jednak istotne ograniczenia [5, 11, 16, 26-32]. Wielu autorów podkreśla, że ze wszystkich postaci mikroskopowych raka piersi, właśnie ILC jest najtrudniejszy do rozpoznania przy pomocy BAC.

Odsetek wyników fałszywie ujemnych waha się od 15% do 60%, a za podstawową przyczynę tego zjawiska uważa się niewielkie wymiary i mały polimorfizm komórek raka zrazikowego oraz małą atypię ich jąder [11, 16, 27, 28, 31]. Czułość BAC w rozpoznawaniu ILC określa się na 60%-76% i jest ona wyraźnie niższa od stwierdzanej w raku IDC – 90% [5]. Dlatego też w większości przypadków raka zrazikowego, celem ustalenia ostatecznego rozpoznania, konieczne jest nie tylko badanie mroźkowe, ale i pooperacyjne badanie histologiczne guza w całości.

#### References/Piśmiennictwo:

1. **Kneeshaw PJ, Turnbull LW, Smith A, Drew PJ.** Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging aids the surgical management of invasive lobular breast cancer. *EJSO* 2003; 29: 32-7.
2. **Quan ML, Sclafani L, Heerdt AS i wsp.** Magnetic resonance imaging detects unsuspected disease in patients with invasive lobular cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1048-53.
3. **Rissanen T, Tikkakoski T, Autio AL, Apaja-Sarkkinen M.** Ultrasonography of invasive lobular breast carcinoma. *Acta Radiol* 1998; 39: 285-91.
4. **Morris EA.** Breast cancer imaging with MRI. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 443-66.
5. **Molland JG, Donnellan M, Janu NC i wsp.** Infiltrating lobular carcinoma-a comparison of diagnosis, management and outcome with infiltrating duct carcinoma. *Breast* 2004; 13: 389-96.
6. **Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS.** Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology* 1991; 178: 149-154.
7. **Krecke KN, Givold JJ.** Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. *Amer J Roentgenol* 1993; 161: 957-60.
8. **Mersin H, Yildirim E, Gülben K, Berberodlu U.** Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *EJSO* 2003; 29: 390-5.
9. **Skaane P, Skjorten F.** Ultrasonographic evaluation of invasive lobular carcinoma. *Acta Radiol* 1999; 40: 369-75.
10. **Le Gal M, Ollivier L, Asselain B i wsp.** Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. *Radiology* 1992; 185: 705-708.
11. **Robinson IA, Mc Kee G, Jackson PA i wsp.** Lobular carcinoma of the breast: cytological features supporting the diagnosis of lobular cancer. *Diagn Cytopathol* 1995; 13: 196-201.
12. **Dabbs DJ, Grenko RT, Silverman JF.** Fine - needle aspiration cytology of pleomorphic lobular carcinoma of the breast: duct carcinoma as a diagnostic pitfall. *Acta Cytol* 1994; 38: 923-6.
13. **Antoniades K, Spector H.** Similarities and variations among lobular carcinoma cells. *Diagn Cytopathol* 1989; 3: 55-59.
14. **Tavassoli FA, Devilee P.** (eds) World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and the female genital organs. IARC Press, Lyon, 2003, 23-25.
15. **Hussien M, Lioe TF, Finnegan J, Spence RAJ.** Surgical treatment for invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast* 2003; 12: 23-35.
16. **Silverberg SG, De Lellis RA, Frable WJ i wsp.** Silverberg's principles and practice of surgical pathology and cytopathology. Fourth ed. Churchill Livingstone, Richmond, 2006, 465-97.
17. **Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR i wsp.** Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 1994; 73, 1673.
18. **Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ i wsp.** Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 1995; 222, 549.
19. **Boetes C, Mus RD, Holland R i wsp.** Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995; 197, 743-7.

20. **Cocquyt V, Van Belle S.** Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 55-60.
21. **Munot K, Dall B, Achuthan R i wsp.** Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and single-stage surgical resection of invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2002; 89: 1296-1301.
22. **Paramagul CP, Helvie MA, Adler DD** Invasive lobular carcinoma: sonographic appearance and role of sonography in improving diagnostic sensitivity. *Radiology* 1995; 195: 231-4.
23. **Qayyum A, Birdwell RL, Daniel BL i wsp.** MR imaging features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: histopathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2002; 178: 1227-32.
24. **Weinstein SP, Orel SG, Heller R I i wsp.** MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma. *Am J Roentgenol* 2001; 176: 399-406.
25. **Yeh ED, Slanetz PJ, Edmister WB i wsp.** Invasive lobular carcinoma: spectrum of enhancement and morphology on magnetic resonance imaging. *Breast J* 2003; 9: 13-18.
26. **Smitt MC, Horst K.** Association of clinical and pathologic variables with lumpectomy surgical margin status after preoperative diagnosis or excisional biopsy of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1040-4.
27. **Joshi A, Kumar N, Verma K.** Diagnostic challenge of lobular carcinoma on aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 179-83.
28. **Abdulla M, Hombal S, al-Juwaiser A i wsp.** Cellularity of lobular carcinoma and its relationship to false negative fine needle aspiration results. *Acta Cytol* 2000; 44: 625-32.
29. **Tan SM, Behranwala KA, Trott PA i wsp.** A retrospective study comparing the individual modalities of triple assessment in the pre-operative diagnosis of invasive lobular breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 203-8.
30. **Sterrett G, Harvey J, Parsons RW i wsp.** Breast cancer in Western Australia in 1989. III. Accuracy of FNA cytology in diagnosis. *Aust N Z J Surg* 1994; 64: 745-9.
31. **Hwang S, Ioffe O, Lee I i wsp.** Cytologic diagnosis of invasive lobular carcinoma: factors associated with negative and equivocal diagnoses. *Diagn Cytopathol* 2004; 31: 87-93.
32. **Auger M, Hüttner I.** Fine-needle aspiration cytology of pleomorphic lobular carcinoma of the breast. *Cancer (Cancer Cytoathol)* 1997; 81: 29-32.