

SELİM PROLİFERATİF MEME LEZYONLARINA YAKLAŞIM

Bahadır M. Güllüođlu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Meme ve Endokrin Cerrahisi Ünitesi, Meme Merkezi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılması sonucunda görüntüleme anomalileri klinisyenlerin karşısına daha sık çıkmaktadır. Bu lezyonları örneklemek için görüntüleme eşlikli kalın iğne biyopsi yöntemleri kullanılmaktadır. Yapılan biyopsilerin %1-10'unda selim proliferatif lezyon tanısı konulmaktadır. Bu lezyonlar arasında atipik duktal hiperplazi, lobuler neoplazi (atipik lobuler neoplazi, lobuler karsinoma in situ) ve papiller lezyonlar yer almaktadır. Kalın iğne biyopsisi ile selim proliferatif lezyon tanısı alan bazı lezyonların daha sonra eksize edilerek örneklendiklerinde kanser oldukları anlaşılmaktadır. Selim proliferatif lezyonların gerek öncü lezyon olarak o memede, gerekse genel risk faktörü olarak her iki memede kanser gelişimi için farklı derecede risk oluşturdukları bilinmektedir. Bu nedenlerden ötürü bu lezyonların saptandığı kadınlara risk danışmanlığı ve önleyici yöntemler açısından nasıl bir klinik yaklaşımda bulunulması gerektiği halen en tartışmalı konular arasındadır. Bu derlemede kanıtlar çerçevesinde üç konuda uygulama önerileri sunulmaktadır. Kalın iğne biyopsisi ile selim proliferatif olarak tanı alan lezyonların eksizyonel biyopsi ile çıkarılmalarının gerekliliği, bu lezyonların risk değerlendirmesindeki önemi ve bu lezyonlara sahip kadınlara erken tanı için nasıl bir tarama yönteminin ve/veya kanseri önleme için hangi yöntemlerin uygulanabileceği konularında bilgi verilmektedir.

Anahtar sözcükler: meme, proliferatif lezyon, atipik duktal hiperplazi, lobuler neoplazi, papiller lezyon

APPROACH TO BENIGN PROLIFERATIVE BREAST LESIONS

ABSTRACT

As high-tech breast imaging techniques are increasingly implemented in practice, physicians are detecting more nonpalpable lesions which they think are necessary to be sampled. Currently, the image guided large core biopsy is the preferred method to confirm the diagnosis. 1-10% of core biopsies reveal benign proliferative lesions which pose further dilemmas. Atypical ductal hyperplasia, lobular neoplasia (atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ) and benign papillary lesions are among these benign diseases. Previous studies showed that subsequent excision of these lesions upgrade the diagnosis. Depending on the type of core biopsy diagnosis, in up to half of the patients in situ or invasive carcinoma is found after excisional biopsy. Therefore, it is crucial to identify those benign proliferative diseases who necessitate further excision. The second dilemma is assessing the breast cancer risk in order to provide appropriate counselling. The risk differs depending on the type of lesion, patient's age and number of proliferative foci. Finally, counselling should include discussion about risk management options. These include measures which facilitate early diagnosis and preventive methods such as tamoxifen, raloxifene and prophylactic mastectomy. Overall, this comprehensive review provides all available evidence about proper management of patients with benign proliferative diseases.

Key words: breast, proliferative lesion, atypical ductal hyperplasia, lobular neoplasia, papillary lesion

Meme görüntülemesinin daha sık kullanıma girmesi ile günümüzde klinisyenler daha fazla oranda asemptomatik selim lezyonlar ile karşılaşmaktadır. Bunların bir kısmı atipik olan ya da olmayan selim proliferatif lezyonlardır. Bu lezyonlar arasında atipik duktal hiperplazi, lobuler neoplazi (atipik lobuler hiperplazi ve lobuler karsinoma in situ) ve papiller lezyonlar yer almaktadır (1,2). Bu lezyonlar ile ilgili olarak klinisyenin karşısına üç önemli problem çıkmaktadır. Birincisi, bu lezyonların tanısı çoğunlukla kalın iğne biyopsisi (kor biyopsi; KİB) gibi minimal invaziv biyopsi yöntemleri ile konulmaktadır. Ultrasonografi (US) veya mamografi eşliğinde KİB ile konulan tanının ne kadar isabetli olduğu sorgulanmaktadır. Çünkü, gerçekte in situ ya da invaziv kanser olan lezyonların KİB ile kısmen örneklenmeleri so-

nucu önemli bir kısmı yanlış olarak atipik selim proliferatif lezyon olarak raporlanabilmektedir. Bu durum hastalarda kanser tanısının atlanmasına yol açmaktadır (3-5). Bu nedenden ötürü KİB ile tanısı konulmuş selim proliferatif lezyonların hangilerinin tamamlayıcı eksizyonel biyopsiye ihtiyaç gösterdiğinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu şekilde in situ ya da invaziv kanserin tanısı gecikmeksizin konulabilecektir.

Bu derlemede, yukarıda tanımlanan selim proliferatif lezyonlarının hangilerinin KİB sonrası eksizyonel biyopsi ile çıkarılmalarına ihtiyaç duyulduğu konusu irdelenecektir. İkinci olarak her bir lezyonun aynı memede oluşabilecek kanserin öncü lezyonu (prekürsörü) olup olmadığı, değil ise lezyonun her iki meme için ne boyutta genel bir

risk faktörü olduğu konusunda bilgi verilmeye çalışılacaktır. Son olarak, bu lezyonların tespit edildiği kişilere nasıl bir klinik yaklaşımda (erken tanı ve önleme yöntemleri) bulunulması gerektiği konusundaki uzlaşma önerileri güncel kanıtlar ışığında sunulacaktır.

Atipik Duktal Hiperplazi (ADH)

Eksizyonel biyopsi ile daha geniş örnekleme gerekli midir?

Görüntüleme eşliğinde yapılan KİBlerin %1,4-10'unda ADH rapor edilmektedir (6,7). Öte yandan KİB ile tanısı konulan ADH içeren lezyonların ardı sıra eksizyonel biyopsi ile çıkarılması sonucunda %21-46'sında evre atlaması saptanmıştır (5,8,9). Tanı atlaması olan lezyonların çoğunun (yaklaşık ¾'ü) duktal karsinoma in situ (DKIS), geri kalanının da ise invaziv kanser tanısı aldıkları saptanmıştır (9). Yapılan çalışmaların hiç birisinde KİB sonrası eksizyonel biyopsi-de kanser saptama olasılığını tahmin ettirecek herhangi bir klinik veya histopatolojik faktör saptanmamıştır (10). Vakum yardımcı 9 G iğne kullanılarak yapılan KİB'de dahi %38 oranında tanı atlaması rapor edilmiştir (11). Mamografide saptanan (US'de saptanmayan, solid olmayan) görüntüleme anomalilerinde tanı atlama olasılığının solid lezyonlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Ancak solid lezyonlarda dahi atlama oranının %5 civarında olduğu gösterilmiştir (12). Bu nedenlerden ötürü konvansiyonel ya da vakum yardımcı KİB ile ADH olarak rapor edilen tüm lezyonların eksizyonel biyopsi ile örnekleme tavsiye edilmektedir (5-12).

ADH kanser için öncü lezyon mudur ve / veya meme kanseri riski için belirteç (marker) midir?

Daha önce yapılan çalışmalarda ADH saptanan kadınlarda meme kanseri görülme riskinin 3-4 misli arttığı ve riskin her iki meme için eşit olarak söz konusu olduğu gösterilmiştir (13-15). ADH'nin 45 yaş altı kadınlarda saptanması, ALH ile birlikte görülmesi ve 2'den fazla odakta saptanması durumunda riskin daha da arttığı (bahsi geçen her bir durum için yaklaşık 7 misli) gösterilmiştir. Ayrıca riskin 25 yıl süre ile var olmaya devam ettiği saptanmıştır. Öte yandan, meme kanseri için kuvvetli aile öyküsünün olması ADH saptanan kişilerde riski daha da fazla artırmadığı görülmüştür. Son çalışmalarda elde edilen bulgulara göre ADH tanısı sonrası kadınlarda ilk 10 yılda ortaya çıkan kanserlerin daha sıklıkla aynı memede olduğu (2.5 misli daha fazla) görülmüştür (16,17).

ADH saptanan kadınlara yaklaşım nasıl olmalıdır?

ADH saptanan kadınlarda erken tanı ve tarama için manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) kullanılmasının yararını gösteren herhangi bir kanıt yoktur. Konu ile ilgili kılavuzlarda ADH saptanan kadınlar için takip amaçlı MRG kullanımı önerilmemektedir (18). Bu kadınların yıllık mamografi ve fizik muayene ile takip edilmeleri uygun görülmektedir (19). ADH saptanan hastalara kemoprevensiyon amaçlı tamoksifen (TAM) ve raloksifen (RAL) verilebilmektedir (19). NSABP P01 çalışmasında TAM'ın yüksek riskli kadınlarda meme kanseri görülme hızını en fazla ADH saptanmış kadınların oluşturduğu alt grupta (HR=0.14) düşürdüğü görülmüştür (20). NSABP P02 (STAR) çalışmasında da ADH saptanan postmenapozal kadınlarda RAL ve TAM kullanılmasının benzer oranda meme kanseri görülme hızını azalttığı gösterilmiştir (21). Ancak, şu ana kadar yapılan tüm

kemoprevensiyon çalışmaları sonucu bahsi geçen ajanların kullanımının meme kanserine bağlı ölüm oranını azalttığına dair henüz veri elde edilmemiştir (20,21). Öte yandan ülkemizde bu ajanların kemoprevensiyon endikasyonu ile kullanımları için T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlı olmadığı bilinmelidir. ADH saptanan kadınlara profilaktik cerrahi yapılmasının faydalı olduğu (görülme hızını ya da ölüm oranını azaltma açısından) yönünde bir bulgu yoktur. Ancak 2007 Amerikan Cerrahi Onkoloji Derneği konsensus bildirisinde ADH saptanan kadınlara bilateral profilaktik mastektomi yapılabileceği önerisi yer almaktadır (22).

Lobuler Neoplazi (LN)

Yapılan KİB'lerin %0.5 ila 3.8'inde LN rapor edilmektedir (4,23). Alt grupları olan ALH ve LKIS arasında histolojik ayırım yapmak zordur (1).

Atipik Lobuler Hiperplazi (ALH)

Eksizyonel biyopsi ile daha geniş örnekleme gerekli midir?

ALH'nin belirgin bir radyolojik bulgusu yoktur. O nedenle KİB ile ALH tanısı konulduğunda hedeflenen lezyonun doğru örnekleme yapıldığına dair sorgulanmalıdır. Örnekleme hatası yapıldığına dair klinik şüphe var ise hedeflenen lezyon mutlaka eksizyonel biyopsi ile örneklemlenmelidir (24). Retrospektif serilerin meta-analizinde KİB ile ALH saptanan lezyonların daha sonra eksizyonel olarak çıkarılması ile olguların %15'inin insitu veya invaziv kanser tanısı aldığı saptanmıştır (24). Prospektif olan tek çalışmada ise KİB ile ALH tanısı alan her 4 lezyonun 1 tanesinin (%25) eksizyonel biyopsi sonrası kanser olduğu saptanmıştır. Bu kanserlerin %80'nin DKIS, %20'sinin ise invaziv kanser olduğu görülmüştür (25). Bütün bu bulgular ışığında KİB ile ALH tanısı alan lezyonların ardı sıra eksizyonel biyopsi ile geniş örnekleme tavsiye ettirecek kadar kuvvetli bulgu olmadığı düşünülmektedir (24). Ancak bir grup araştırmacı bu hastalarda eksizyonel biyopsiyi önerirken (4,25,26), diğer bir grup geniş örnekleme yapmaksızın hastaları takip etmeyi önermektedir (27).

ALH kanser için öncü lezyon mudur ve / veya meme kanseri riski için belirteç midir?

Kısıtlı sayıda olgu ile yapılan retrospektif çalışmalarda ALH sonrası meme kanseri gelişme riskinin 3-4 misli arttığı gösterilmiştir. Özellikle premenapozal kadınlarda saptanmasının ve beraberinde ADH bulunmasının riski (her birinde yaklaşık 7 misli) daha da artırdığı gösterilmiştir (16,17). ALH sonrası gelişen kanserlerin her iki memede eşit oranda ortaya çıktığı gözlenmiştir (13). Yapılan diğer bir geniş örnekleme çalışmada ise ALH sonrası ortaya çıkan kanserlerin 2/3 ila ¾'ünün aynı memede ortaya çıktığı gösterilmiştir (26). Bütün bu bulguların ışığında ALH'nin hem öncü hem de her iki memede kanser gelişimi için risk belirteci olan bir lezyon olduğu yönünde görüş bildirilmektedir.

ALH saptanan kadınlara yaklaşım nasıl olmalıdır?

ALH için özgün bir yaklaşım modeli söz konusu değildir. Erken tanı ve tarama için mamografi ve klinik muayene dışında başka bir yöntem önerilmemektedir. Bu yaklaşım için ADH'da önerilen tavsiyeler geçerlidir. ALH saptanan hastalar için erken tanı ve tarama için yılda bir bilateral mamografi çekilmesi ve klinik mua-

yene yapılması önerilmektedir (19). Kemoprevensiyon kullanımı için bulgu yoktur. Ancak konsensus önerilerine göre yüksek riskli lezyon olarak kabul edilmesinden ötürü ALH saptanan kadınlarda kemoprevensiyon amaçlı TAM veya RAL kullanılabilir (19). Profilaktik cerrahi için de bu hasta grubunu hedef alan bir çalışma sonucu açıklanmamıştır. Ancak konsensus bildirimlerine göre ALH saptanan kadınlara bilateral profilaktik mastektomi önerilebilmektedir (22). Yukarıda belirtilen yöntemlerden hiçbirininin ALH saptanan kadınlarda ölüm oranını azalttığını gösteren bir çalışma sonucunun açıklanmadığı gözönünde tutulmalıdır.

Lobuler Karsinoma in Situ (LKIS)

Eksizyonel biyopsi ile daha geniş örnekleme gerekli midir?

Daha önce yapılmış retrospektif çalışmalarda KIB ile LKIS saptanmış lezyonların geniş örnekleme amaçlı eksizyonu sonrası %10 ila 25 hastada tanı atlaması olduğu görülmüştür (4,24,26). Bugüne kadar yapılmış tek prospektif çalışmada ise bu oran %31 olarak bulunmuş ve tanı atlayan tüm hastalarda invaziv kanser saptanmıştır (25). Bütün bu sonuçların ışığında KIB ile LKIS saptanan hastalara nasıl bir protokol izleneceği konusunda görüşbirliği sağlanamamıştır. Bir kısım araştırmacı KIB ile saptanan tüm LKIS'lerin eksizyonel biyopsi ile geniş olarak örneklenmesi gerektiğini ileri sürmektedirler (4,25,26). Öte yandan diğer bir kısım araştırmacı ise LKIS ile birlikte ADH veya atipik başka proliferatif lezyon olması durumunda ya da örnekleme yapılması planlanan yerin doğru örneklendiğinden emin olunamıyorsa ileri eksizyonel biyopsiye gerek olduğunu, bunların dışındaki durumlarda ise eksizyon yapılmaksızın izlemin yeterli olduğunu belirtmektedirler (27,28).

LKIS kanser için öncü lezyon mudur ve / veya meme kanseri riski için belirteç midir?

Uzun zamandan bu yana LKIS'in her iki memede kanser gelişimi için en önemli risk belirteçlerinden birisi olduğu bilinmektedir. Retrospektif çalışmalar ile bu riskin ortalama riske sahip kadınlara göre yaklaşık 8-10 misli olduğu gösterilmiştir (14,15). Ancak bütün bu klasik bilgilerin gözden geçirilmesini sağlayan geniş bir çalışma dahilinde açık biyopsi ile LKIS saptanan hastaların 12 yıllık prospektif takip sonuçları yakın zamanda yayınlanmıştır. 180 LKIS hastasının eksizyonel biyopsi dışında hiçbir işlem ve tedavi yapılmaksızın takip edildiği bu çalışmada invaziv nükslerin her iki memede eşit oranda ortaya çıktığı, gelişen invazin kanserlerin çoğunlukla lobüler tip olduğu ve ilk 10 yılda gelişen nükslerin çoğunlukla aynı memede, daha sonraki yıllarda ise daha çok karşı memede ortaya çıktığı görülmüştür (29). Başka çalışmalarda da tanı konulması ile invaziv kanserin ortaya çıkması arasında ortalama 20 yıl geçtiği gösterilmiştir (30). Bu bulgular LKIS'in meme kanseri için önemli bir risk belirteci olduğunu ve her iki memedeki riskin uzun yıllar süresince devam ettiğini göstermektedir.

LKIS saptanan kadınlara yaklaşım nasıl olmalıdır?

Günümüzde LKIS'li hastalarda meme kanserine bağlı ölüm oranını azalttığını gösteren hiçbir tarama veya kanser önleme çalışması yoktur. Bugüne kadar LKIS'li hastalarda MRG ile erken tanı ve tarama çalışması yapılmamıştır. Konsensus bildirimlerinde de LKIS'li

hastalara MRG ile tarama önerilmemektedir (18). Bu hastalara 40 yaşından itibaren her yıl bilateral mamografi çekilmesi ve 6 ayda bir fizik muayene ile kontrol önerilmektedir (19). NSABP P1 çalışmasında LKIS'li kadınlarda TAM kullanılmasının meme kanseri riskini %56 (HR=0.44) oranında azalttığı gösterilmiştir (20). Yine postmenopozal kadınlarda riskin azaltılması için RAL'in TAM kadar etkin olduğu gösterilmiştir (21). Bütün bu bulgular ışığında LKIS tanısı alan kadınlarda kemoprevensiyon amaçlı TAM veya (postmenopozal kadınlarda) RAL kullanılması tavsiye edilebilmektedir (19). Ancak her iki ajanın da LKIS'li kadınlarda meme kanserine özgün ölüm oranını azalttığına dair bir bulgu olmadığı vurgulanmaktadır. Profilaktik cerrahilerden ne bilateral mastektomi ne de ooferektominin riski azaltıcı etkisi özellikle LKIS saptanan kadınlarda araştırılmamıştır. Ancak genel kanı ve uzlaşma görüşü LKIS saptanan kadınlara profilaktik bilateral mastektomi ve eş zamanlı rekonstrüksiyon uygulanmasının uygun risk azaltıcı yaklaşımlardan birisi olduğudur (22).

Papiller Lezyonlar

Selim papiller lezyonlar soliter papillom veya multipl papillomatosis olarak görülebilmektedirler. Atipik hücre içerip içermemeleri bu lezyonlara olan yaklaşımları değiştirebilmektedir.

Eksizyonel biyopsi ile daha geniş örnekleme gerekli midir?

KIB sonrası (atipik ya da değil) papiller lezyon olarak rapor edilen lezyonların daha sonra eksizyonel biyopsi ile örneklendiği serilerde tanı atlama oranı %28-36 olarak verilmiştir. Kanser tanısı alan hastaların çoğunluğunun (%53-100) DKIS olduğu görülmüştür (3,31,32). Atipi içermeyen papiller lezyonlarda dahi tanı atlama oranının %28-32 olduğu saptanmıştır. Eksizyonel biyopsi sonrası atipik olmayan papiller lezyonların %13-16'sının ADH, %11-19'unun ise in situ ya da invaziv kanser tanısı aldığı gösterilmiştir (3,31,32). Öte yandan KIB ile atipi içeren papiller lezyon tanısı alan kadınların %80'inde eksizyonel biyopsi sonrası tanı atlaması olduğu görülmüştür. Tanı atlayanların büyük çoğunluğunun (%63) kanser tanısı aldığı saptanmıştır (31). Bütün bu veriler ışığında atipi içermeyip benign özellikte de olsa tüm papiller lezyonların komplet olarak eksize edilmesi tavsiye edilmektedir (3,31-33).

Papiller lezyon kanser için öncü lezyon mudur ve / veya meme kanseri riski için belirteç midir?

Atipi içermeyen papiller lezyonlar her iki meme için kanser riskini 1.5 – 2 misli artırmaktadır (15). Papiller lezyonun soliter ya da multipl veya santral ya da periferik olmasından ziyade atipi içerip içermemesi sonradan kanser gelişme riskini belirlemektedir (31). Öte yandan periferik yerleşimli papillomların daha yüksek oranda atipi içerdiği ortaya konmuştur (34). Atipi içeren papiller lezyonların meme kanseri riskini 7.5 misli arttırdığı saptanmıştır (35).

Papiller lezyon saptanan kadınlara yaklaşım nasıl olmalıdır?

Atipi içermeyen papiller lezyon saptanan kadınlara ortalama riske sahip kadınlara tavsiye edilen tarama protokolünün uygulanması önerilmektedir. Bu kadınlara, başkaca bir risk faktörü ta-

şımıyorlar ise, 50 yaşından sonra 1-2 yılda bir bilateral mamografi çekilmesi önerilmektedir. Bu kadınlarda daha erken ve daha sık mamografi ile tarama yapılması, mamografiye ek olarak klinik muayene ve / veya MRG yapılması konusunda herhangi bir kanıt veya görüş yoktur (19). Atipik içeren papillom saptanan kadınlara ise 40 yaşından sonra yıllık bilateral mamografi çekilmesi ve klinik muayene yapılması önerilmektedir (19). Atipik de olsa papillomu olan kadınlara MRG yapılması tavsiye edilmemektedir (18). Başkaca bir risk faktörü olmayan ve atipik içermeyen papiller lezyonu bulunan kadınlara herhangi bir kemoprevensiyon ya da profilaktik cerrahi önerilmesi yönünde herhangi bir konsensus görüşü mevcut değildir. Atipik papiller lezyonu olan kadınlara ise kemoprevensiyon amaçlı TAM ya da (postmenopozal kadınlarda) RAL kullanılması tavsiye edilebilmektedir (19). Ancak bu grup hastada da bu ajanların meme kanserine bağlı ölüm oranını azalttığına dair herhangi bir kanıt olmadığı bilinmelidir. Atipik içersin içermesin papiller lezyon saptanmış olması profilaktik cerrahi yöntemlerinin uygulanması için yeterli bir endikasyon olarak kabul edilmemektedir (22).

Sonuç olarak, KİB memede yer alan ele gelmeyen lezyonların tanısı için etkin bir yöntemdir. Özellikle klinik, görüntüleme ve histopatoloji bulguları birbiri ile uyumlu ise KİB'in tanı kesinliği tatmin edici düzeydedir. Ancak özellikle görüntüleme bulgusu vermeyen LN'lerde yapılan biyopsinin isabetli olup olmadığı titiz olarak sorgulanmalıdır. Her ne kadar tam bir görüş birliği olmasa da KİB ile ALH ya da LKIS tanısı alan lezyonların geniş örnekleme amaçlı eksize edilmeleri tanı atlama şansını azaltmaktadır. Öte yandan KİB ile tanı alan ADH ve papiller lezyonların eksize edilmeleri yönünde görüş birliği vardır. Tanısı kesin olan selim proliferatif lezyonlara sahip kişiler ise risk değerlendirmesi ve danışmanlığı sonucunda gerekli olan koruyucu ya da erken tanı (tarama) yöntemleri konusunda aydınlatılmalıdır. Bunlar arasında yer alan MRG kullanımı henüz yeterince kanıtı sahip olmadığından önerilmemektedir. Gerekli olduğu durumlarda kemoprevensiyon ve profilaktik bilateral mastektomi bu hastaların bazılarında önerilebilmektedir. Ancak şu ana kadar tarif edilen yöntemlerden hiçbirisinin selim proliferatif lezyonlara sahip kadınlarda meme kanserine bağlı ölüm oranını azalttığını gösteren bir kanıt ortaya konmamıştır.

Kaynaklar

1. Tavassoli FA, Milis RR, Boecker W, Lakhani SR. Lobular neoplasia. In Tumors of the Breast and female Genital Organs Tavassoli FA & Devilee P. IARC Press, Lyon, 2003. p60-62.
2. Tavassoli FA, Hoefler H, Rosai J, Holland R, Ellis IO, Schnitt SJ, Boecker W, Heywang-Körner SH, Moinfar, Lakhani SR. Intraductal proliferative lesions. In Tumors of the Breast and female Genital Organs Tavassoli FA & Devilee P. IARC Press, Lyon, 2003. p63-73.
3. Rizzo M, Lund MJ, Oprea G, Schniederjan M, Wood WC, Mosunjac M. Surgical follow-up and clinical presentation of 142 breast papillary lesions diagnosed by ultrasound-guided core-needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1040-1047. (PMID 18204989)
4. Brem RF, Lechner MC, Jackman RJ, Rapelya JA, Evans WP, Philpotts LE, Hargreaves J, Wasden S. Lobular neoplasia at percutaneous breast biopsy: variables associated with carcinoma at surgical excision. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:637-641. (PMID 18287433)
5. Eby PR, Ochsner JE, DeMartini WB, Allison KH, Peacock S, Lehman CD. Is surgical excision necessary for focal atypical ductal hyperplasia found at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy? *Ann Surg Oncol* 2008;15:3232-3238. (PMID 18696163)
6. Forgeard C, Benchaib M, Guerin N, Thiesse P, Mignotte H, Faure C, Clement-Chassagne C, Treilleux I. Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? A retrospective study of 300 patients. *Am J Surg* 2008;196:339-345. (PMID 18585676)
7. Jang M, Cho N, Moon WK, Park JS, Seong MH, Park IA. Underestimation of atypical ductal hyperplasia at sonographically guided core biopsy of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1347-1351. (PMID 18941067)
8. Ko E, Han W, Lee JW, Cho J, Kim EK, Jung SY, Kang MJ, Moon WK, Park IA, Kim SW, Kim KS, Lee ES, Min KH, Kim SW, Noh DY. Scoring system for predicting malignancy in patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia at ultrasound-guided core needle biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:189-195. (PMID 18060577)
9. Sohn V, Arthurs Z, Herbert G, Keylock J, Perry J, Eckert M, Fellabaum D, Smith D, Brown T. Atypical ductal hyperplasia: improved accuracy with the 11-gauge vacuum-assisted versus the 14-gauge core biopsy needle. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2497-2501. (PMID 17564749)
10. Jackman RJ, Birdwell RL, Ikeda DM. Atypical ductal hyperplasia: can some lesions be defined as probably benign after stereotactic 11-gauge vacuum-assisted biopsy, eliminating the recommendation for surgical excision. *Radiology* 2002;224:548-554. (PMID 12147855)
11. Liberman L, Holland AE, Marjan D, Murray MP, Bartella L, Morris EA, Dershaw DD, Wynn RT. Underestimation of atypical ductal hyperplasia at MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:684-690. (PMID 17312054)
12. Liberman L, Cohen MA, Dershaw DD, Abramson AF, Hann LE, Rosen PP. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic core biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:1111-1113. (PMID 7717215)
13. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2007;109:180-187. (PMID 17154175)
14. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Eng J Med* 1985;312:146-151. (PMID 3965932)
15. Santen RJ, Mansel R. Benign breast diseases. *N Eng J Med* 2005;353:275-285. (PMID 16034013)
16. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Dengim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW, Suman VJ, Johnson J, Blake C, Tlsty T, Vachon CM, Melton LJ 3rd, Visscher DW. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Eng J Med* 2005;353:229-237. (PMID 16034008)
17. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Penheiter L, Tlsty T, de Groen PC, Lingle WL, Ghosh K, Melton J 3rd, Reynolds CA, Hartmann LC. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007;25:2671-2677. (PMID 17563394)
18. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society Guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75-89. (PMID 17392385)

19. Hollingsworth AB, Singletary SE, Morrow M, Francescatti DS, O'Shaughnessy JA, Hartmann AR, Haddad B, Schnabel FR, Vogel VG. Current comprehensive assessment and management of women at increased risk for breast cancer. *Am J Surg* 2004;187:349-362. (PMID 15006563)
20. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-1662. (PMID 16288118)
21. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon Jr ER, Wade III JL, Robidoux A, Margolese RG, James J, Lippman SM, Runowicz CD, Ganz PA, Reis SE, McCaskill-Stevens W, Ford LG, Jordan VC, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727-2741. (PMID 16754727)
22. Giuliano AE, Boolbol S, Dengim A, Kuerer H, Leitch AM, Morrow M. Society of Surgical Oncology: position statement on prophylactic mastectomy, approved by the Society of Surgical Oncology executive council, March 2007. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2425-2427. (PMID 17597344)
23. Londero V, Zuiani C, Linda A, Vianello E, Furlan A, Bazzocchi M. Lobular neoplasia: core needle breast biopsy underestimation of malignancy in relation to radiologic and pathologic features. *Breast* 2008;17:623-630. (PMID 18619840)
24. Bowman K, Munoz A, Mahvi DM, Breslin TM. Lobular neoplasia diagnosed at core biopsy does not mandate surgical excision. *J Surg Oncol* 2007;142:275-280. (PMID 17662303)
25. 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;29:534-543. (PMID 15767810)
26. Arpino G, Allred DC, Mohsin SK, Weiss HL, Conrow D, Elledge RM. Lobular neoplasia on core-needle biopsy – clinical significance. *Cancer* 2004;101:242-250. (PMID 15241819)
27. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD Jr, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003;361:125-129. (PMID 12531579)
28. Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen A-M, Cutuli B, Ellis I, Eusebi V, Greco M, Houslton RS, Kuhl CK, Kurtz J, Palacios J, Peterse H, Rochard F, Rutgers E; EUSOMA. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? *Eur J Cancer* 2006;42:2205-2211. (PMID 16876991)
29. 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* 2004;100:238-244. (PMID 14716756)
30. Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH, Adair F, Braun DW Jr. Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978;2:225-251. (PMID 210682)
31. Gendler LS, Feldman SM, Balassanian R, Riker MA, Frencher SK, Whelan DB, Anne S, Gross JD, Cohen JM, Boolbol SK. Association of breast cancer with papillary lesions identified at percutaneous image-guided breast biopsy. *Am J Surg* 2004;188:365-370. (PMID 15474427)
32. Skandarajah AR, Field L, Yuen Larn Mou A, Buchanan M, Evans J, Hart S, Mann GB. Benign papilloma on core biopsy requires surgical excision. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2272-2277. (PMID 18473143)
33. Jacobs TW, Connolly TL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002;26:1095-1110 (PMID 12218567)
34. Reynolds HE. Core needle biopsy of challenging benign breast conditions: a comprehensive literature review. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1245-1250. (PMID 10789770)
35. Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer* 1996;78:258-266. (PMID 8674001)

İletişim

Bahadır M. Güllüođlu
Tel : 0(216) 3271010 dahili 228
Faks : 0(216) 3263296
E-posta : bmgulluoglu@marmara.edu.tr