

BÖLÜM 24

Lobüler Karsinoma İn Situ (Lobüler Neoplazi)

Dr.Abut Kebudi

Lobüler karsinoma insitu (LKİS) ilk olarak 1919 yılında James Ewing tarafından “asiner hücrelerin atipik çoğalması” şeklinde tanımlanmıştır (1). Daha sonra Foote ve Stewart LKİS ve duktal karsinoma insituyu (DKİS) 1940’lı yıllarda tanımlamışlardır (2,3). Lobüler neoplazi terimi (LN) de 1978’de Haagensen ve ekibi tarafından atipik lobüler hiperplazi (ALH) ve LKİS’i kapsayacak şekilde tanımlanmıştır (4).

LN şu anda meme neoplazileri sınıflaması içinde iyi tanımlanmış bir histopatolojik gruptur ve yıllar içinde meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ancak, birçok çalışmada LKİS için bu riskin DKİS kadar olmadığı ve sadece çok az LKİS’nin invazif kansere dönüştüğü ortaya konmuştur. Sonuç olarak ALH ve LKİS meme kanseri gelişmesi açısından risk faktörüdürler, prekürsör değildirler (5-9).

SIKLIK VE DOĞAL SEYRİ

LKİS (veya ALH) tanısı genellikle başka bir nedenle biyopsi yapılan hastada tesadüfen konur. DKİS’in aksine kitle oluşturmaz, meme başı akıntısına yol açmaz ve nadiren mamografik bulgular (kalsifikasyonlar) verir. Dolayısıyla LKİS’in kadınlarda bulunma sıklığı belli değildir, diğer selim meme biyopsileri içindeki oranı da % 0.8-3.8 olarak bildirilmektedir (4,5). Frykberg 1989-1999 yılları arasında palpe edilmeyen , mamografik olarak saptanmış meme anormalliklerinde yapılan 10.499 biyopsiyi içeren 19 yayını incelemiştir. Tüm olguların % 1.1’i LKİS olarak saptanmış ve bu olguların da % 5.7’sinde malignite ortaya konmuştur (10).

Tanı genellikle 40-50 yaş arası kadınlarda (%10’dan az hastada postmenopozal dönemde) konur, bu da DKİS’e göre 10 yıl daha geridir. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) sonuçlarına göre LKİS sıklığı muhtemelen mamografinin sebep olduğu biyopsiler sonucu 1980- 2001 yılları arasında ikiye katlanmıştır (11). Örneğin LKİS veya ALH Foster tarafından 6081 kalın iğne biyopsisinde % 0.58, Esserman tarafından yapılan 4555 kalın iğne biyopsisinde % 0.96 oranında tanımlanmıştır (12,13). SEER data sonuçlarına göre 1980-2001 yılları arasındaki artış 50 yaşından daha yaşlı kadınlarda 2.5-3.8 kat, 40 – 49 yaş arası kadınlarda ise 1.4 kat artmış ve 30-39 yaş arası kadınlarda ise sabit kalmıştır.

LKİS olguların çoğunda karakteristik olarak multifokal ve bilateraldir (14). Lobüler neoplazilerde her iki memede de risk olmasına rağmen, esas risk aynı taraf memededir (15,16,17). Hastaların % 50’sinde aynı memede multipl odaklar şeklinde ve yaklaşık % 30’unda da karşı memede LKİS vardır (14,18,19). Bu durum, altta bir genetik bozukluk olduğunu düşündürmektedir. E-cadherin geninde germ-line mutasyonlar bulunan olgular nadiren tanımlanmıştır, fakat bunlar çok az sayıdadır (20). LKİS’de invazif kanser gelişme olasılığı yılda % 1-2 ve hayat boyunca % 30-40 gibidir ve bu risk her iki meme için de aynıdır(4,15,16). Genel nüfusla kıyaslandığında, hayat boyu invazif kanser gelişme riski ALH’da 4-5 kat, LKİS’te ise 8-12 kat daha fazladır. (10,15,21). Biyopsi sonrası invazif tümör gelişmesi için geçmesi gereken zaman da 15-30 yıl arasında değişebilmektedir. Ayrıca, karşı memede invazif

kanser gelişme riski, LKİS'li hastalarda DKİS'li hastalardan daha yüksektir (23,24,25,26). Haagensen 40 yaşından önce LKİS gelişen hastalarda invazif kanser gelişme olasılığını, bu yaştan sonra gelişenlere göre daha yüksek bulmuştur (4).

LKİS sonrası gelişen invazif kanserlerin % 70'i lobüler tiptedir (5). Ayrıca, invazif lobüler kanser (İLK) olgularında % 91 oranında LKİS saptanmıştır. (27). Wheeler ve ark. LKİS'li hastalarda İLK gelişme riskini 18 kat daha yüksek bulmalarına karşın, LKİS ile birlikte invazif duktal kanserin (İDK) birlikte olma riskini de normal nüfusa göre 3-4 kat dahayüksek bulunmuştur (5). LKİS tanısını takiben İDK'nın bulunması, en azından bazı olgularda birlikte DKİS'nin de bulunmasıyla açıklanmaktadır (28,29).

50-69 yaşları arasında LKİS görülme oranınının 1980-2001 arasında arttığı ve bunun muhtemel nedenlerinin tarama sonrası artan biyopsiler, mamografilerde LKİS ile birlikte kalsifikasyon görülmesi ve menopoz sonrası hormon replasman tedavisine bağlı olabileceği ifade edilmiştir (30).

Nurses' Health Study'den elde edilen dataya göre, menopoz sonrası dönemdeki kadınlarla kıyaslandığında menopoz öncesi kadınlarda görülen ALH meme kanseri bakımından nispeten daha yüksek bir riski ifade etmektedir (31). Page ve arkadaşları ALH'nın ADH ile DKİS arası bir riske sahip olduğunu, daha çok 31-55 yaşları arasında görüldüğünü, ileride meme kanseri geliştirme riskininin 3.1 olduğunu ve meme kanserininin % 75 oranında ALH'nın görüldüğü memede geliştiğini saptamışlardır (32).

PLEOMORFİK LOBÜLER KARSİNOMA IN SITU (PLKİS)

1996'da LKİS'nin pleomorfik bir türü tanımlanmıştır. Bu tümörler daha geniş çapta, yüksek gradlı, komedonekrozlu, ciddi sitolojik atipili olmaya eğilimlidirler. LKİS'nin mamografide kendini kalsifikasyonla gösteren tipi hemen daima pleomorfik yapıdadır. Pleomorfik LKİS, yüksek gradlı invazif duktal kanserlere benzer genetik özelliklere sahiptir (33,34).

İMMÜNOFENOTİP

Tüm LKİS tipleri ciddi oranda Östrojen (ER) alfa ve beta, ve progesteron (PR) reseptör ekspresyonuna sahiptir (% 60-90 olgu pozitifdir). Ayrıca olguların çoğunda agresif fenotip özellikleri yoktur, HER2 ve p 53 negatif olup Ki-67 proliferatif indeksi düşüktür (35,36,37). Araştırmacılar, gerek LKİS'te ve gerekse de invazif lobüler kanserde hücrelerarası adezyonu sağlayan ve genetik kodu kromozom 16q'da bulunan bir membran proteini olan E-cadherin ekspresyonunun yoğun olarak kaybolduğunu bildirmişlerdir. Hücre adezyon fonksiyonundaki bu kayıp, muhtemelen lobüler meme hastalığının yaygınlığı ile ilişkilidir ve E-cadherin negatifliği gerek in situ ve gerekse de invazif aşamada duktal ve lobüler tür hastalıkları ayırtetmede oldukça etkilidir (34-37).

BIYOPSİ İLE TANI

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB): Bu tip lezyonların tanısında nadiren rol alır. Bazen ultrasonografide farklı görünümdeki bir bölgeden yapılan İİAB'de atipi saptanması doku biyopsisini gerektirir, ancak günümüzde kitle şeklinde olmayan lezyonlarda kalın iğne biyopsisi tabii ki ilk seçenek olmaktadır (38).

Kalın iğne biyopsisi (KİB): LKİS tanısı memede kitle, mamografide parenkimal distorsiyon, kalsifikasyon gibi lezyonlar için yapılan kalın iğne biyopsileri sonucunda tesadüfen konmaktadır (39,40). Kalın iğne biyopsisinde LKİS tanısı konunca, ek DKİS veya invazif kanseri atlamamak bakımından ilave eksizyonel biyopsi yapma gereksinimi tartışmalıdır (39-42).

NCCN önerileri tüm KİB ile LKİS tanısı konan hastalarda eksizyon önermektedir (43). Ancak, çalışmalar radyolojik-patolojik korelasyon varsa tanının upgrade olduğu (maligniteye kaydığı) oranın çok düşük olduğunu (<%3) göstermiştir. (44-48). Bu durumda, klinik ve radyolojik takibin eksizyonel biyopsiye uygun ve kabul edilebilir bir alternatif olduğu belirtilmektedir (47).

Kalın iğne biyopsisi sonrası eksizyon gereksinimi şu durumlarda önerilmektedir (39-44):

- 1.LKİS'e ilaveten olan mikroskopik bulgular mamografi ile uyumlu değilse,
- 2.Lezyon genişse,
- 3.Şüpheli kitlesel lezyon veya kalsifikasyonlar varsa,
- 4.Olgu PLKİS ise.

Nispeten az sıklıkta rastlanan diğer bir tanı konma şekli de, meme redüksiyonunda eksize edilen dokuda bu histolojinin saptanmasıdır. Bu lezyonlar, cerrahi biyopsi ile saptanan lezyonlara nasıl yaklaşıyorsa aynı tedaviyi gerektirir (38).

KLİNİK YAKLAŞIM

Otörlerin çoğu, kalın iğne biyopsisinde lobüler neoplazi saptandığında aşağıdaki durumlarda eksizyon önermektedirler (51-54):

- *Cerrahi eksizyon endikasyonu olan başka bir lezyonun varlığında,
- *Klinik, radyolojik ve patolojik bulgular arasında uyumsuzluk varsa,
- *Birlikte bir kitle lezyon veya yapısal bir distorsiyon alanı varsa,
- *Ayırıcı tanıyı güçleştirecek bir mikst yapı varsa,
- *Morfoloji pleomorfik lobüler neoplazi şeklindeyse.

Pleomorfik LKİS ile ilgili sınırlı bilgi olmasına rağmen, bu lezyonların daha yüksek bir riski olduğu ve klasik lobüler neoplaziye göre daha agresif bir klinik davranışı olduğu ifade edilmektedir. Dolayısıyla birçok otör, bu lezyonlarda ilave eksizyon önermektedir (30).

Yüksek riskli ADH, ALH/LKİS gibi lezyonlarda cerrahi yaklaşımı özetleyen bir başka bakış açısı da, aşağıda Şekil 1'de gösterilmiş olup, KİB veya cerrahi eksizyon sonrası elde edilen sonuca göre bir sonraki adım için öneride bulunmaktadır. Yüksek riskli bu lezyonların tedavisi, hastanın karşımıza gelme biçimi bakımından üç farklı senaryo üzerinden de düşünülebilir: 1. KİB ile yüksek riskli lezyonun saptanmış olması. 2. Fibroadenom gibi selim bir lezyonla birlikte yüksek riskli bir lezyonun tamamen çıkarılmış olması. 3.Yüksek riskli bir lezyonun cerrahi olarak eksize edilmesi sonrası eksizyon sınırlarının tutulu olması. Bu konuda izlenecek yollar Şekil 1'de gösterilmektedir (38).

- Geçerli tedavi stratejileri:**
- 1.Takip veya,
 2. Bilateral mastektomi yaparak riski azaltma veya,
 3. Kemoprevansiyon uygulanması şeklindedir.

1.Takip: Klinik muayene ve mamografi ile yakın takip hastaların çoğunda seçilen bir yöntemdir. Bu, kabul edilebilir ve güvenli bir yöntemdir. Çünkü, biliyoruz ki LKİS'li kadınların çoğu relatif riske rağmen kansere yakalanmayacaktır. Carson ve arkadaşları 51 LKİS'li kadının takipte sadece 4'ünde meme kanseri geliştiğini ve hepsinin mamografik tarama sonucu erken evrede saptandığını ifade etmişlerdir(55). Port ve arkadaşları özellikle LKİS veya atipik hiperplazi gibi lezyon hikayesi olan yüksek riskli hastalarda MR'ın tarama amaçlı kullanımı ile ilgili çalışmışlardır (50). Atipik hiperplazili hastalarda bir yarar sağlanmadığını, LKİS'li hastalarda ise % 4 gibi sınırlı bir yarar sağlandığını belirtmişlerdir.

2.Bilateral Profektik Mastektomi: Hartmann ve arkadaşları Mayo klinikte tedavi edilen ve aile anamnezi

sonucu riskli bulunan kadınlarda Bilateral Proflaktik Mastektomi'nin (BPM) meme kanseri riski ve meme kanser mortalitesini % 90 oranında azalttığını göstermişlerdir (56). Ancak, diğer bir meta analizde takip edilen LKİS'li hastalarda % 16.4 oranında meme kanseri geliştiği ve hastalığa bağlı mortalitenin % 2.8 olarak bulunduğu göz önüne alınırsa BPM'nin değeri çok sınırlıdır (58).

3.Kemoprevansiyon: 1998'de NSABP (tamoksifen ile yapılmış olan) meme kanserinde ilk kemoprevansiyon çalışmasını yayınlamıştır (NSABP P-01 çalışması) (59). Bu çalışmada LKİS dahil çeşitli risk gruplarında meme kanseri gelişme oranı düşürülebilmektedir. Bu çalışma, 35 yaş üstündeki 13.388 yüksek riskli kadında tamoksifen veya plasebo verilerek yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda tamoksifenin meme kanseri insidensini % 49 oranında azalttığı (LKİS'li grupta % 46) gösterilmiştir.

The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifen (STAR) P-2 çalışmasının sonucu, 2006'da yayınlandı (60). Bu çalışma 19.747 yüksek riskli menopoz sonrası dönmedeki kadında yapılmış ve her iki ilacın meme kanseri yönünden önleyici etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak, gerek tamoksifen ve gerekse de raloksifen eşit derecede risk azaltıcı bulunmuştur.

Sonuç olarak, ilaçların da riskleri göz önüne alınca LKİS/ALH tanısı alan hastalarda kemoprevansiyon konusu tartışmalıdır. Ayrıca, bu ilaçların ER negatif hastalarda risk azaltıcı bir etkileri olmadığını da eklemek gerekir.

***Pleomorfik LKİS'te (PLKİS) tedavi:**

PLKİS, LKİS'in nispeten seyrek rastlanan bir formudur. Klasik LKİS'te olduğu gibi genellikle ER pozitifdir, ancak E-cadherin ve HER2/neu negatiftir. Proliferasyon hızı ve p53 protein pozitivitesi klasik LKİS'ten daha yüksektir. Bu da, agresif bir davranışı yansıtmaktadır. PLKİS'te santral bir nekroz ve buna bağlı olarak mamografide mikrokalsifikasyonlar görülebilir. PLKİS tanısı konduğunda invazyon ısrarla aranmalıdır. Tedavisinde bir konsensus olmamasına rağmen, tedavisinde DKİS gibi RT'li veya RT'siz negatif sınırla eksizyon önerilmektedir (34,61).

Sınırdaki LKİS olmasının önemi:

SINIRDA LKİS OLMASININ ÖNEMİ

LKİS'in memede diffüz ve proliferatif bir aktivite belirtisi olduğu göz önüne alınca, invazif bir kanserle birlikte olan LKİS'te meme koruyucu tedavinin onkolojik güvenilirliği akla soru işaretleri getirmektedir. LKİS invazif meme kanseri olgularında yaklaşık % 5 oranında birlikte olabilmektedir (10-64). Bazı kaynaklarda invazif kanser ve LKİS'nin birlikte olduğu kadınlarda LKİS'nin birlikte olmadığı kadınlara göre hastalığın nüks etme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiş ve buna karşın, diğer bazı kaynaklarda ise, invazif meme kanseri ve LKİS'nin birlikte olduğu ve meme koruyucu cerrahi uygulanan kadınlarda bu nüks yüksekliği gösterilememiştir. Sonuç olarak, yukarıda da ifade edildiği gibi invazif kansere LKİS'nin eşlik etmesi meme koruyucu cerrahi uygulanmasına engel bulunmamış ve invazif komponentin sınırı negatifse sınırdaki LKİS'nin sınırının negatifliği gereksiz olduğu ve bunun tek geçerli olmadığı durumun pleomorfik LKİS olduğu ifade edilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalar, meme tümör nüksü ve genel sağkalım açısından primer kanserin LKİS'ten etkilenmediğini veya sınırlı etkilendiğini göstermiştir (62-67).

Mevcut bilgiler, invazif duktal kanser eksizyonunun sınırında ALH veya LKİS olmasının temiz sınır elde etmek için reeksizyonu gerektirmediğini, ancak ana lezyon içinde LH/LKİS bulunduran invazif lobüler kanser ise ilave cerrahinin gerekli olduğu yönündedir (32). Ayrıca, mamografik olarak saptanmış ve içinde veya sınırında LKİS bulunan DKİS'li hastalara tedavi ve takip önerileri sıralanırken, bu konunun üzerinde durulmayabilir. DKİS nedeniyle tedavi edilen hastalarda LKİS veya ALH olması, aynı memede ikinci bir olay olacak şekilde ilişkilendirilmemelidir (68).

GELECEKTE MEME KANSERİ RİSKİ VE ONUN AZALTILMASI

LKİS'li kadınlarda meme kanseri relatif gelişme riski LKİS yapısı olmayan kadınlara göre 7-11 kat daha fazladır. (5,15,47,69-74). Diğer bir ifadeyle hayat boyu senede % 1 gibidir. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) data bazında LKİS tanılı 20 bin kadında 1983-2014 yılları arasında yapılan çalışma sonucuna göre, meme kanseri gelişme riski kümülatif olarak 10 yılda % 11.3 ve 20 yılda da % 19.8 olarak bulunmuştur (75). Yaşa göre değerlendirildiğinde ise 10 yıllık risk 40 yaş altında % 6.9 iken, 70 yaşın üzerinde % 13.9 olarak bulunmuştur. Buradaki kanserler erken evrede, düşük veya orta derecede histolojik gradlı ve hormon pozitif. Kanser hücresel tipi de % 42 invazif duktal, % 20 invazif lobüler, % 13.5 mikst duktal ve lobüler ve % 21 oranında da DKİS şeklindeydi. İDK her iki memede eşit dağılım gösterirken İLK daha çok aynı taraf memede saptandı. LKİS'li kadınlarda meme kanserine bağlı sağkalım sırasıyla % 98.8 ve % 96.3 şeklinde mükemmeldi. Ayrıca, LKİS için uygulanan cerrahi tedavinin uzun süreli sağkalım üzerine bir etkisi saptanmamıştır. LKİS'li kadınlarda özellikle pleomorfik yapıdaki agressif bir özelliğe sahiptir ve yakın takip ve agressif bir terapötik yaklaşımı gerektirir (73).

ÖZET

LKİS kadınlarda çok seyrek görülen (selim meme biyopsilerinde % 0.5-4.3 oranında) ve meme kanseri riskinin arttığını gösteren bir işaret. Daha sonra kanser gelişme riski yılda yaklaşık % 1 olup, bu risk her iki meme için de aynıdır.

LKİS'te tedavi stratejisi olarak sıklıkla takip seçilir. Tamoksifen veya Raloksifen ile kemoprevansiyon invazif kanser riskini yaklaşık % 50 oranında düşürmektedir. Bilateral proflaktik mastektomi, riski yaklaşık % 90 oranında düşürmektedir. Ancak, bu önerinin gerek aile hikayesi ve gerekse de diğer faktörler açısından en yüksek riskli kişiler için saklanması önerilmektedir.

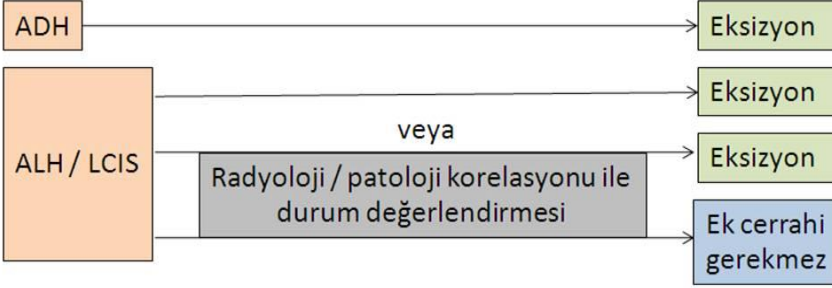
İnvazif kanserle birlikte LKİS bulunması konservatif tedavi uygulanmasında bir kontrendikasyon teşkil etmez ve sınırda LKİS olması halinde eksizyonu genişletmeye gerek yoktur. Ancak, ana lezyon invazif lobüler kanser ise ilave cerrahi önerilmektedir.

Kalın iğne biyopsisi ile LKİS tanısı konduğunda yukarıda anlatılan özel durumlar olmadıkça ek cerrahi işleme gerek yoktur.

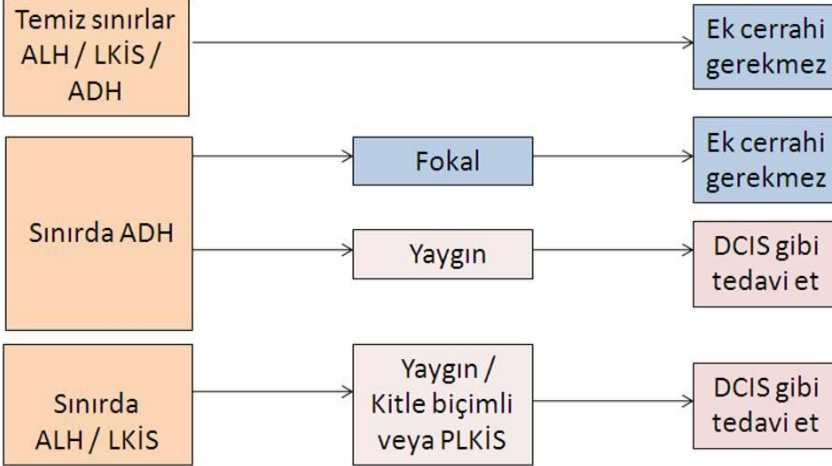
LKİS invazif kanser geliştirme riski düşük bir lezyondur. Son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar (GLACIER: A Study to Investigate the Genetics of Lobular Carcinoma in Situ in Europe, NCI CT00536718 gibi) LKİS gelişme olasılığını gösterecek kalıtsal alt yapı ve invazif kansere dönüşebilecek LKİS gen yapısı üzerindedir. Bu çalışmalar sonuçlanıncaya kadar LKİS'de tedavide hastanın görüşü ağırlık kazanmakta ve konu bilateral mastektomiye kadar uzanabilmektedir.

Genetik çalışmaların LKİS'de invazif kansere dönüşebilecek hastaları belirlemesi halinde tedavi daha gerçekçi olabilecektir. Bugünün bilgisiyle, bilateral mastektomi bu ameliyatı isteyen hastaların çoğu açısından gereksiz bir işlemdir.

Kalın iğne biyopsisi



Cerrahi eksizyon



Şekil 1. ALH, LKİS ve ADH lezyonlarında cerrahi yaklaşım

KAYNAKLAR

1. Ewing J. Neoplastic diseases: A textbook on tumors, Philadelphia: WB Saunders; 1919:471-474.
2. Foote Jr F.W., Stewart F.W. [Lobular carcinoma in situ: A rare form of mammary cancer](#). Am J Pathol 1941; 17:491-496.
3. Foote Jr F.W., Stewart F.W. [A histologic classification of carcinoma of the breast](#). Surgery 1946; 19:74-79.
4. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, et al. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. Cancer 1978;42:737-769.
5. Page DL, Kidd TE Jr, Dupont WD, et al. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. Hum Pathol 1991;22:1232-1239.
6. Goldstein NS, Vicini FA, Kestin LL, et al. Differences in the pathologic features of ductal carcinoma in situ of the breast based on patient age. Cancer 2000; 88:2553-2560.
7. Ringberg A, Idvall I, Ferno M, et al. Ipsilateral local recurrence in relation to therapy and morphological characteristics in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. Eur J Surg Oncol 2000;26:444-451.
8. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. Lancet 1995;345:1154-1157.
9. Skinner KA, Silverstein MJ. The management of ductal carcinoma in situ of the breast. Endocr Relat Cancer 2001;8:33-45.
10. Frykberg ER. Lobular carcinoma in situ of the breast. Breast J 1999;5:296-303.
11. Li C.I., Malone K.E., Saltzman B.S., et al. [Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001](#). Cancer 2006; 106:2104-2112.
12. Foster M.C., Helvic M.A., Gregory N.E., et al: [Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: Is excisional biopsy necessary?](#). Radiology 2004; 231:813-819.
13. Esserman L.E., Lamea L., Tanev S., et al: [Should the extent of lobular neoplasia on core biopsy influence the decision for excision?](#). Breast J 2007; 13:55-61.
14. Urban JA. Bilaterality of cancer of the breast. Biopsy of the opposite breast. Cancer 1967;20:1867-1870.
15. Andersen JA. Lobular carcinoma in situ of the breast. An approach to rational treatment. Cancer 1977;39:2597-2602.

16. Bauer TL, Pandelidis SM, Rhoads JE Jr. Five-year survival of 100 women with carcinoma of the breast diagnosed by screening mammography and needle-localization biopsy. *J Am Coll Surg* 1994;178:427–430.
17. Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, et al. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1997;6:297–301.
18. Rosen PP, Senie R, Schottenfeld D, et al. Noninvasive breast carcinoma: frequency of unsuspected invasion and implications for treatment. *Ann Surg* 1979;189:377–382.
19. Rosen PP, Braun DW Jr, Lyngholm B, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast: preliminary results of treatment by ipsilateral mastectomy and contralateral breast biopsy. *Cancer* 1981;47:813–819.
20. Masciari S, Larsson N, Senz J, Boyd N, Kaurah P, Kandel MJ, Harris LN, Pinheiro HC, Troussard A, Miron P, Tung N, Oliveira C, Collins L, Schnitt S, Garber JE, Huntsman D. Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *J Med Genet*. 2007 Nov;44(11):726-31.
21. McLaren BK, Schuyler PA, Sanders ME, Jensen RA, Simpson JF, Dupont WD, Page DL. Excellent survival, cancer type, and Nottingham grade after atypical lobular hyperplasia on initial breast biopsy. *Cancer*. 2006 Sep 15;107(6):1227-33.
22. 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 Sep;2(3):225-51.
23. Claus EB, Stowe M, Carter D, et al. The risk of a contralateral breast cancer among women diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ: data from the Connecticut Tumor Registry. *Breast* 2003;12:451–456.
24. Habel LA, Moe RE, Daling JR, Holte S, Rossing MA, Weiss NS. Risk of contralateral breast cancer among women with carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg*. 1997 Jan;225(1):69-75.
25. Webber BL, Heise H, Neifeld JP, Costa J. Risk of subsequent contralateral breast carcinoma in a population of patients with in-situ breast carcinoma. *Cancer*. 1981 Jun 15;47(12):2928-32.
26. Haagensen CD, Lane N, Bodian C. *Cancer*. 1983 Apr 15;51(8):1468-82. Coexisting lobular neoplasia and carcinoma of the breast. *Cancer*. 1983 Apr 15;51(8):1468-82.
27. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, Lee AH, Reis-Filho JS, Ellis IO. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007 Mar;31(3):417-26.
28. 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 Apr;9(2):127-31.
29. Rosen PP. Coexistent lobular carcinoma in situ and intraductal carcinoma in a single lobular-duct unit. *Am J Surg Pathol*. 1980 Jun;4(3):241-6.
30. Simpson PT, Reis-Filho JS, Lakhani SR. Lobular Carcinoma In situ: Biology and Pathology. *Disease of the Breast*. Chapter 24 In Harris. 4th ed. 2010 by Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia

31. 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 Jan 15;109(2):180-7.
32. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, et al. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985;55:2698–2708.
33. Middleton L.P., Palacios D.M., Bryant B.R., et al: [Pleomorphic lobular carcinoma: Morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis](#). *Am J Surg Path* 2000; 24:1650-1656.
34. Sneige N., Wang J., Baker B.A., 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; 15:1044-1050.
35. Mohsin SK, O'Connell P, Allred DC, et al. Biomarker profile and genetic abnormalities in lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:249–256.
36. Rudas M, Neumayer R, Gnant MF, et al. p53 protein expression, cell proliferation and steroid hormone receptors in ductal and lobular in situ carcinomas of the breast. *Eur J Cancer* 1997;33:39–44.
37. Middleton LP, Perkins GH, Tucker SL, et al. Expression of ERalpha and ERbeta in lobular carcinoma in situ. *Histopathology* 2007;50:875–880.
38. Smart CE, Furnival CM, Lakhani SR. High Risk Lesions: ALH/LCIS/ADH. *Kuerer's Breast Surgical Oncology*. Chapter 17 In Kuerer. The McGraw-Hill Companies Inc. 2010 Printed in China.
39. Liberman L., Sama M., Susnik B., et al: [Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: Surgical biopsy findings](#). *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:291-299.
40. Berg W.A., Mrose H.E., Ioffe O.B.: [Atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ at core-needle biopsy](#). *Radiology* 2001; 218:503-509.
41. O'Driscoll D., Britton P., Bobrow L., et al: [Lobular carcinoma in situ on core biopsy—what is the clinical significance?](#). *Clin Radiol* 2001; 56:216-220.
42. Arpino G., Allred D.C., Mohsin S.K., et al: [Lobular neoplasia on core-needle biopsy—clinical significance](#). *Cancer* 2004; 101:242-250.
43. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on February 27, 2016).
44. Middleton LP, Sneige N, Coyne R, et al. Most lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia diagnosed on core needle biopsy can be managed clinically with radiologic follow-up in a multidisciplinary setting. *Cancer Med* 2014; 3:492.
45. Murray MP, Luedtke C, Liberman L, et al. Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer* 2013; 119:1073.
46. Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, et al. Lobular in-situ neoplasia on breast core needle biopsy: imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:914.

47. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12:227.
- 48. Schmidt H, Arditi B, Wooster M, Weltz C, Margolies L, Bleiwess I, Port E, Caffer S. Observation versus excision of lobular neoplasia on core needle biopsy of the breast. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Jan 3. doi: 10.1007/s10549-017-4629-2. [Epub ahead of print]**
49. Mahoney M.C., Robinson-Smith T.M., Shaughnessy E.A.: [Lobular neoplasia at 11-gauge vacuum-assisted stereotactic biopsy: Correlation with surgical excisional biopsy and mammographic follow-up.](#) *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187:949-954.
50. Bowman K., Munoz A., Mahvi D.M., et al: [Lobular neoplasia diagnosed at core biopsy does not mandate surgical excision.](#) *J Surg Res* 2007; 142:275-280.
51. Simpson PT, Gale T, Fulford LG, et al. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res* 2003;5:258–262.
52. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002;26:1095–1110.
53. Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM, et al. 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.
54. Reis-Filho JS, Pinder SE. Non-operative breast pathology: lobular neoplasia. *J Clin Pathol* 2007;60:1321–1327.
55. Carson W, Sanchez-Forgach E, Stomper P, et al. Lobular carcinoma in situ: observation without surgery as an appropriate therapy. *Ann Surg Oncol* 1994;1:141–146.
56. Port E, Park A, Borgen PI, et al. Results of MRI screening for breast cancer in high risk patients with LCIS and atypical hyperplasia. *Ann Surg Oncol* 2007;14(3):1051–1057.
57. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:77–84.
58. Bradley SJ, Weaver DW, Bouwman DL. Alternatives in the surgical management of in situ breast cancer: a meta-analysis of outcome. *Am Surg* 1990;56:428–432.
59. Fisher B, Costantino JP, 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;90:1371–1388
60. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. 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(23):2727–2739.
61. Sapino A, Frigerio A, Peterse JL, et al. Mammographically detected in situ lobular carcinomas of the breast. *Virchows Arch* 2000;436:421–430.
62. Moran M, Haffty BG. Lobular carcinoma in situ as a component of breast cancer: the long-term outcome in patients treated with breast-conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:353–358.

63. Abner AL, Connolly JL, Recht A, et al. The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 2000;88:1072–1077.
64. Sasson AR, Fowble B, Hanlon AL, et al. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer* 2001;91:1862–1869.
65. Ben-David MA, Kleer CG, Paramagul C, et al. Is lobular carcinoma in situ as a component of breast carcinoma a risk factor for local failure after breast conserving therapy? *Cancer* 2005;106(1):28–34.
66. Jolly S, Kestin LL, Goldstein NS, et al. The impact of lobular carcinoma in situ in association with invasive breast cancer on the rate of local recurrence in patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006;66(2):365–371.
67. Ciocca R, Li T, Freedman G, et al. The presence of lobular carcinoma in situ does not increase local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. Meeting of the Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol* 2008;15(8):2263–2271.
68. Silverstein MJ. Ductal Carcinoma in Situ: Treatment Controversies and Oncoplastic Surgery: In: Bland KI, Copeland EM eds. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia; Saunders Elsevier; 2009.69.
69. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE. neoplasia (lobular carcinoma in situ) breast carcinoma: Risk and detection, WB Saunders, Philadelphia 1981. p.238.
70. Wheeler JE, Enterline HT, Roseman JM, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast. Long-term followup. *Cancer* 1974; 34:554.
71. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005; 23:5534.72.72. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996; 78:1024.
72. Bodian CA, Perzin K H, Lattes R. Lobular neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996; 78:1024. Fisher ER, Land SR, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004; 100:238.
73. Fisher ER, Land SR, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004; 100:238.
74. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. 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; 97:1652.74. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. 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.

75. Wong SM, King T, Boileau JF, et al. Population-Based Analysis of Breast Cancer Incidence and Survival Outcomes in Women Diagnosed with Lobular Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:2509.