

Comment passer de la théorie à la pratique ? Marqueurs histologiques de risque de cancer du sein

Classification actuelle des lésions précancéreuses et leurs risques d'évolution

Histological markers of breast cancer risk

Mots-clés : Sein – Atypie épithéliale – Néoplasie lobulaire – Hyperplasie canalaire atypique – Cancer – Lésions cylindriques atypiques.

Keywords: *Breast – Epithelial atypia – Lobular neoplasia – Atypical ductal hyperplasia – Cancer – Atypical columnar cell lesions.*

I. de Mascarel*, **G. MacGrogan***, **V. Brouste***, **S. Mathoulin-Péllissier***,
M. Debled*, **L. Mauriac***, **B. Signal-Zafrani****, **A. Vincent-Salomon****

Il est classique de penser que la plupart des cancers du sein se développent sur de longues périodes à partir de lésions bénignes spécifiques du sein [1]. Parmi les nombreuses entités bénignes trouvées dans le sein humain, seules quelques-unes sont potentiellement précancéreuses, correspondant aux lésions épithéliales atypiques. Les autres lésions bénignes (hyperplasie canalaire simple, adénofibromes, cicatrice radiaire, papillomes) sont associées à un très faible risque de survenue ultérieure de cancer et il n'a pas été retrouvé à leur niveau d'anomalies génétiques permettant de les classer dans les lésions précancéreuses. À peine mentionnées dans la classification internationale des tumeurs en 1981 [2], les atypies épithéliales ont été classées en 2003 [3] dans le chapitre des lésions précurseurs canauxaires et lobulaires, avec plusieurs dénominations possibles pour une même lésion [4]. Les lésions épithéliales atypiques se développent à l'intérieur de l'arbre galactophorique et sont de deux types : canalaire et lobulaire. Cette terminologie n'est pas le reflet de la localisation

* Institut Bergonié, Bordeaux.

** Institut Curie, Paris.

de ces proliférations, mais plutôt de leur type cellulaire constitutif. L'élément moléculaire permettant de distinguer ces deux types est la présence au niveau des membranes cytoplasmiques d'une protéine du complexe de jonction intercellulaire : l'E-cadhérine. Dans les proliférations de type canalaire, la protéine E-cadhérine est fonctionnelle, ce qui se traduit sur le plan morphologique par une prolifération de cellules jointives avec un marquage membranaire net et en cadre, visible en immunohistochimie [5]. Dans les proliférations de type lobulaire, l'E-cadhérine n'est plus fonctionnelle, soit par mutation soit par délétion de son gène, ce qui se traduit sur le plan morphologique par une prolifération de cellules non cohésives sans marquage membranaire en immunohistochimie.

Classification OMS 2003 des lésions précancéreuses [3]

Les proliférations épithéliales canalaire sont divisées en cinq catégories, et les proliférations lobulaires en trois catégories.

Classification des néoplasies mammaires intra-épithéliales de type canalaire

Les deux premières catégories correspondent aux lésions précancéreuses. Le carcinome canalaire in situ (CCIS) n'est pas une lésion précancéreuse mais une lésion cancéreuse préinvasive.

Terminologie traditionnelle	Néoplasie intra-épithéliale de type ductal
Métaplasie cylindrique atypique (MCA)	DIN-1A
Hyperplasie canalaire atypique (HCA)	DIN-1B
Carcinome canalaire in situ (CCIS) de bas grade	DIN-1C
CCIS de grade intermédiaire	DIN-2
CCIS de haut grade	DIN-3

Classification des néoplasies mammaires intra-épithéliales de type lobulaire

Terminologie traditionnelle	Néoplasie intra-épithéliale de type lobulaire
Hyperplasie lobulaire atypique (HLA)	LIN-1
HLA/CLIS	LIN-2
Carcinome lobulaire in situ (CLIS)	LIN-3

Cette “nouvelle” terminologie n’est pas sous-tendue par une classification moléculaire des lésions et se superpose à la terminologie traditionnelle.

Lésions précancéreuses de type canalaire

Ces lésions sont presque toujours associées à des microcalcifications.

Métaplasie cylindrique atypique (MCA/DIN-1A) ou atypies épithéliales planes

Synonymes : Carcinome canalaire in situ (CCIS) de type crampon monomorphe [6], métaplasie cylindrique avec atypie [7, 8], hyperplasie cylindrique avec atypie [7, 8].

• Morphologie

Au niveau architectural, les cellules se disposent en une à cinq couches palissadiques accrochées à la membrane basale. Dans la lumière des petits canaux, il existe souvent une sécrétion fluide ou grumeleuse ressemblant parfois à de la nécrose tumorale (sécrose) plus ou moins calcifiée. Au niveau cellulaire, les cellules sont cylindriques ou cubiques, avec des noyaux présentant des anomalies nucléaires de bas grade ou de grade intermédiaire.

• Immunohistochimie

Les cellules sont RE+ et RP+, bcl-2+, montrent une expression variable de la cycline D1, sont peu proliférantes (index MiB-1 bas) et expriment les cytokératines de bas poids moléculaire (CK 19/18/8) ; les cytokératines de haut poids moléculaire (CK 5/6 et 34βE-12) ne sont pas exprimées. Her2/neu et P53 sont négatifs.

Quand le pathologiste conclut à des lésions de MCA, il s’agit de lobules dilatés tapissés par une ou plusieurs couches de cellules en métaplasie cylindrique, avec des atypies nucléaires légères ou modérées.

Hyperplasie canalaire atypique (HCA/DIN-1B) ou atypies épithéliales non planes

• Morphologie

Les atypies épithéliales non planes sont le plus souvent associées à des lésions d’atypies planes et correspondent à une hyperplasie canalaire avec des atypies cellulaires et architecturales plus ou moins marquées. Elles englobent vraisemblablement des lésions différentes, tant sur le plan morphologique que sur le plan biologique. Schématiquement, soit ces lésions ressemblent de près à un CCIS [9, 10] – mais elles sont trop petites pour être considérées comme tel –, soit elles ne ressemblent pas tout à fait à un CCIS. Dans la classification actuelle de l’OMS, il n’existe pas de critères clairs pour séparer les HCA/DIN-1B des CCIS de bas grade/DIN-1C. De ce fait, l’individualisation des HCA/DIN-1B par rapport aux carcinomes intracanaux CCIS/DIN-1C de bas grade reste souvent aléatoire. En effet, ne sont précisés ni le type de lésions d’HCA/DIN-1B à mesurer, ni la façon de le faire. La coupure à 2 mm [3], à 3 mm [11] ou à deux sections canalaire

envahies [3] semble arbitraire, comme l'est aussi la mesure de foyers multiples dans un ou plusieurs lobules.

- **Immunohistochimie**

L'HCA et le CCIS de bas grade ont le même phénotype que la MCA. La négativité de la CK5/6 permet de différencier l'HCA de l'hyperplasie canalaire simple, qui exprime la CK5/6.

Quand le pathologiste conclut à des lésions d'HCA, il s'agit de lésions de taille inférieure ou égale à 3 mm. Si on hésite entre HCA et CCIS de bas grade, il est préférable de classer la lésion en HCA.

Lésions précancéreuses de type lobulaire

Néoplasie lobulaire (NL) / Néoplasie intra-épithéliale lobulaire (NIL)

Synonymes : Carcinome lobulaire in situ (CLIS) [12], Néoplasie lobulaire (NL) [12, 13], Hyperplasie lobulaire atypique (HLA) [13].

- **Morphologie**

Au niveau architectural, on note une prolifération uniforme ainsi que des petites cellules rondes non cohésives. Au niveau cellulaire, les noyaux sont arrondis, rarement nucléolés, avec des cytoplasmes peu abondants, parfois avec une vacuole de muco-sécrétion en cible. Ces cellules comblent et distendent plus ou moins les acini et ont tendance à envahir l'épithélium des canaux. En fonction de l'intensité de la prolifération (extension et/ou dilatation des acini), il est classique de reconnaître trois stades :

- NIL-1 (HLA), avec lobules de taille normale plus ou moins comblés par des cellules monomorphes ;
- NIL-3 (CLIS), avec lobules très distendus, comblés et confluent, parfois avec nécrose et atypies nucléaires marquées posant le problème du diagnostic différentiel avec le CCIS de haut grade (positivité de l'E-cadhérine dans le CCIS) ;
- NIL-2 (HLA ou CLIS) : critères morphologiques intermédiaires entre NIL-1 et NIL-3.

- **Immunohistochimie**

La seule différence avec les atypies épithéliales canalaire se situe au niveau de la perte d'expression de l'E-cadhérine. Les lésions de NL ont le même immunophénotype que les lésions de MCA, l'HCA et le CCIS de bas grade.

Quand le pathologiste conclut à des lésions de NL, il s'agit de NL soit de type HLA, soit de type CLIS, soit de type HLA/CLIS. Il est souhaitable que le pathologiste utilise les deux terminologies conjointement. Les lésions ne sont pas mesurées. L'utilisation du terme "carcinome" doit être strictement réservée à des lésions quantitativement très importantes ou qualitativement très inquiétantes (atypies nucléaires marquées, nécrose).

Application de la classification : s'agit-il de lésions faciles à diagnostiquer ?

Non, comme le soulignent plusieurs études montrant une reproductibilité médiocre interobservateurs. Une étude récente du GEPFICS [14] portant sur 106 proliférations mammaires intra-épithéliales a montré que le kappa global interpathologistes faisant couramment de la pathologie mammaire était de 0,51 seulement et qu'il était légèrement amélioré dans les lésions présentant un profil immunohistochimique spécifique : positivité de la CK5/6 dans les hyperplasies canalaire sans atypie, négativité de l'E-cadhérine dans les néoplasies lobulaires. Ces difficultés diagnostiques sont liées le plus vraisemblablement à l'absence de consensus pour la mesure des HCA et, de ce fait, pour leur définition précise.

Signification clinique des atypies épithéliales : risque d'évolution

Depuis 1985, pathologistes et cliniciens vivent sous l'influence de travaux anciens, spécialement ceux de Dupont et de Page [15-18], qui ont calculé le risque de survenue ultérieure d'un cancer pour des lésions mammaires bénignes parfois découvertes sur des lésions palpables avant l'ère de la mammographie. La pratique de plus en plus fréquente de prélèvements sur des images infra-cliniques et les données récentes de la pathologie moléculaire permettent une meilleure compréhension du lien entre atypies épithéliales et cancer. Les atypies épithéliales feraient partie d'un spectre lésionnel et apparaissent de plus en plus comme un précurseur direct de cancers de bas grade [19]. Elles sont non seulement un facteur de risque de cancer secondaire mais aussi un marqueur de risque de cancer concomitant de voisinage.

Les atypies épithéliales : marqueurs de risque de cancer associé concomitant / Notion de spectre lésionnel

Arguments morphologiques basés sur un échantillonnage exhaustif de lésions infracliniques

Les réexcisions chirurgicales comportent des lésions cancéreuses dans environ 30 % des cas après diagnostic d'HCA sur micro-/macrobiopsie [20], et dans 15 à 25 % des cas après diagnostic de NL [21, 22]. Parmi les 2 833 biopsies chirurgicales effectuées à l'institut Bergonié [10] entre 1975 et 2003 pour microcalcifications sans tumeur palpable (coupes macroscopiquement sériées au bistouri tous les 2 mm environ, avec 26 niveaux de coupe en moyenne par biopsie), un tiers ($n = 971$) comporte des atypies épithéliales (MCA : 11 %, HCA : 35 %, NL : 23 %, HCA + NL : 31 %). Celles-ci sont associées dans 31 % des cas (301 cas) à un cancer concomitant de voisinage, le plus souvent de bas grade (prédominance de CCIS et de cancers tubuleux) et de petite taille (≤ 5 mm).

Arguments moléculaires basés sur les techniques génomiques et immunohistochimiques

Il existerait un continuum moléculaire parallèle à l'intensité de la prolifération épithéliale et de ses atypies [23]. Les atypies épithéliales seraient donc des étapes intermédiaires et non obligatoires de certains types de cancers in situ et infiltrants de bas degré de malignité, dont la MCA serait le précurseur le plus précoce. De plus, certains types d'HCA avec des atypies architecturales marquées comportent les mêmes anomalies chromosomiques et le même nombre total de changements que ceux observés dans les CCIS de bas grade.

Toutes ces lésions néoplasiques in situ et infiltrantes de bas grade présentent un immunophénotype semblable [19] et sont caractérisées par un nombre peu élevé d'altérations génétiques, avec une perte récurrente du bras long du chromosome 16 (16q) [24]. Elles feraient partie d'un même ensemble lésionnel correspondant à la sous-classe luminale A des cancers du sein [19].

Conséquences pratiques

• Atypies épithéliales diagnostiquées sur micro-/macrobiopsies

Certains ont proposé de les classer en cinq catégories allant du tissu normal au diagnostic de cancer [25]. Une réexcision est recommandée pour les lésions d'HCA [26] et peut se justifier pour les lésions de MCA. La réexcision reste source de controverses chez les patientes porteuses de lésions de NL à type d'hyperplasie lobulaire atypique. Certains auteurs la recommandent [21, 22, 26] tandis que d'autres la rejettent [27], spécialement lorsque la NL est une découverte incidentelle, focale [29], avec images radiologiques et histologiques concordantes [21] et sans masse lésionnelle synchrone palpable [28].

• Atypies épithéliales diagnostiquées sur pièce d'exérèse chirurgicale

L'essai NSABP-P1 [29] a montré une baisse du risque relatif de survenue de carcinome infiltrant chez les patientes présentant des lésions d'HCA et/ou de NL traitées par tamoxifène. La présence d'atypies à proximité des berges chirurgicales ou sur des recoupes chirurgicales n'est pas une indication de réexcision et ne modifie pas le taux de rechutes locales.

Les atypies épithéliales : facteur de risque de survenue de cancer secondaire

Il est difficile de s'appuyer sur les données classiques, qui proviennent de séries de biopsies pratiquées dans les années 1950 à 1970 dans un contexte différent de celui d'aujourd'hui : lésions palpables, absence d'imagerie performante, échantillonnage insuffisant.

Risque relatif et risque absolu : données classiques

Depuis 1985, à la suite des enquêtes cas-témoins de Dupont et Page (suivi médian de 17 ans) [15, 18], il est classique de démembrer la mastose sclérokystique en trois

groupes de lésions présentant un risque relatif (RR) différent de développement ultérieur de cancer du sein par rapport à la population générale : un groupe sans risque, un groupe avec un RR léger de 1,5 à 2 (hyperplasie épithéliale sans atypie, adénose sclérosante, adénofibromes dits complexes et papillomes intracanalaires) et un groupe avec un RR modéré de 4,5 à 5 (hyperplasie canalaire atypique et hyperplasie lobulaire atypique). Ce RR serait presque doublé si la patiente présente une histoire familiale de cancer [16, 30]. Le degré de risque lié à l'HCA varie selon les études : identique [10, 31] ou le double de celui lié aux NL [32, 33]. Certains auteurs soulignent les rôles de la multifocalité des atypies et du jeune âge, mais ne retrouvent pas d'impact de l'histoire familiale [31]. Ils remettent ainsi en question le modèle statistique de Gail [34], qui inclut l'âge de la patiente, l'âge des premières règles, l'âge du premier enfant, le nombre de biopsies effectuées, la présence d'atypies épithéliales et le nombre de parentes du premier degré ayant eu un cancer du sein. Quel que soit le niveau du modèle, le risque lié aux atypies doublerait en cas d'histoire familiale.

Concernant le risque absolu, respectivement 4 à 22 % (en moyenne 8,3 ans de suivi) et 15 à 20 % des patientes ont secondairement développé un cancer infiltrant après diagnostic d'HCA [17, 30, 31] et de NL [17, 31].

Le risque de cancer secondaire est-il aussi important qu'il est classique de le dire ?

Dans un travail récent, Page et Dupont [35] retrouvent un risque de cancer secondaire associé aux lésions de métaplasie cylindrique peu élevé ($\times 1,72$ à 10 ans). À l'institut Bergonié, chez les 443 patientes porteuses d'atypies épithéliales avec un suivi moyen de 160 mois, la probabilité de développer un cancer infiltrant à 5 et à 10 ans est respectivement de 2,8 % et 5,5 %. Parmi les 18 cancers secondaires, il y a 15 carcinomes infiltrants (11 CCI, 4 CLI) et 3 CCIS. Ces cancers surviennent en proportion identique après diagnostic d'HCA ou de NL, le plus souvent dans le même sein ($n = 14$) et avant 10 ans ($n = 16$). Il n'a pas été observé de cancer secondaire dans le groupe des patientes avec lésions isolées de MCA. Ces faibles probabilités de cancer infiltrant secondaire pourraient être liées à l'importance de l'échantillonnage de la biopsie d'origine (26 niveaux en moyenne par biopsie), permettant une prise en charge adéquate du fait de la détection de tous les petits cancers concomitants au voisinage des atypies épithéliales. Dans la littérature, toutes les études portent sur un nombre relativement peu important de biopsies chirurgicales avec atypies épithéliales, souvent faiblement échantillonnées, anciennes, sans motif d'intervention clairement formulé et sélectionnées à partir de cohortes de malades spectaculairement nombreuses [16, 30, 31, 36, 37].

Les atypies épithéliales sont-elles des lésions rares ?

Dans les études de Dupont et Page [15, 17, 18], les lésions d'HCA et de NL ont été respectivement diagnostiquées dans 2,1 % et 1,6 % des biopsies. Depuis les enquêtes de dépistage mammographique, les pourcentages d'atypies épithéliales et de cancers augmentent avec l'accroissement des biopsies effectuées sur des

microcalcifications sans tumeur palpable, d'autant que les lésions ACR4/ACR5 sont plus souvent biopsiées que les lésions ACR3. Mais, comme le dit Page, "le facteur qui joue le plus directement sur l'incidence des atypies épithéliales est le nombre de coupes effectuées sur le prélèvement biopsique" [16]. Cet échantillonnage exhaustif pourrait expliquer l'incidence élevée des atypies épithéliales de la série de l'institut Bergonié (670 cas sur 2 833, soit 23 %).

Risque associé aux autres lésions bénignes

- **Hyperplasie canalaire simple (HCS)**

L'HCS est rarement retrouvée au voisinage des cancers infiltrants [19] et le risque classiquement faible de telles lésions [36] ne nécessite pas une plus grande surveillance.

- **Papillomes**

Le papillome unique proximal [37] présenterait un risque comparable à celui des hyperplasies épithéliales simples et sa présence n'augmente pas le risque lié aux lésions épithéliales atypiques. Le papillome multiple distal serait associé à un risque de cancer secondaire, et ce risque serait augmenté par la présence d'atypies épithéliales associées. Les 106 cas de papillome unique examinés à l'institut Bergonié sur 26 niveaux de coupe en moyenne et avec un long recul n'ont pas présenté de cancer secondaire lorsque les atypies étaient strictement localisées au papillome (pas de foyer atypique en dehors) et que celui-ci était enlevé en totalité.

- **Cicatrice radiaire / Lésion sclérosante complexe**

Certains auteurs ont estimé ce risque à $\times 1,8$ et il serait augmenté en cas d'hyperplasie simple ou d'hyperplasie atypique associée [38]. Diagnostiquée sur micro-/macrobiopsie, son diagnostic implique une exérèse complète de la lésion, d'autant que l'association avec un cancer est une hypothèse qui, bien que débattue, est soulevée par certains.

- **Adénofibromes complexes**

Les adénofibromes avec kystes, avec adénose sclérosante, avec calcifications épithéliales et avec hyperplasie apocrine papillaire auraient un risque de $\times 3,1$ [18]. Là encore, les résultats s'appuient sur des données historiques.

Conclusion

Les atypies épithéliales ne sont pas des lésions aussi rares qu'il est classique de le dire et leur diagnostic reste difficile. En attendant une classification moléculaire, l'HCA devrait être plus clairement définie, avec des critères simples pour la mesurer et la différencier des carcinomes intracanaux in situ de bas grade. À côté du risque de cancer secondaire qui leur est classiquement reconnu, elles semblent être aussi un marqueur de risque d'association avec un petit cancer de voisinage, obligeant le pathologiste à une prise en charge soigneuse.

Références bibliographiques

- [1] Arpino G, Laucirica R, Elledge RM. Premalignant and in situ breast disease: biology and clinical implications. *Ann Intern Med* 2005;143:446-57.
- [2] Organisation mondiale de la santé (OMS). Types histologiques des tumeurs du sein. In: *Classification histologique internationale des tumeurs*, Genève, 1981.
- [3] Tavassoli FA, Devilee P. Pathology & Genetics. In: *Tumours of the breast and female genital organs*. World Health Organization Classification of Tumours, 2003:60-76.
- [4] Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 1998;11:140-54.
- [5] Moll R, Mitze M, Frixen UH, Birchmeier W. Differential loss of E-cadherin expression in infiltrating ductal and lobular breast carcinomas. *Am J Pathol* 1993;143:1731-42.
- [6] Azzopardi JG. *Problems in breast pathology*. Philadelphia: WB Saunders, 1979.
- [7] Rosen PP. *Rosen's breast pathology*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001.
- [8] Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2003;10:113-24.
- [9] Koerner FC. Epithelial proliferations of ductal type. *Semin Diagn Pathol* 2004;21:10-7.
- [10] De Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pélissier S et al. Epithelial atypia in biopsies performed for microcalcifications. Practical considerations about 2 833 serially sectioned surgical biopsies with a long follow-up. *Virchows Arch* 2007;451(1):1-10.
- [11] Pathology Reporting of Breast Disease. A joint document incorporating the 3^d edition of the NHSBSP's Guidelines for Pathology Reporting in Breast Cancer Screening and the 2nd edition of the Royal College of Pathologists. Minimum Datas for Breast Cancer Histopathology. NHSBSP Publication 58, 2005.
- [12] Foote FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary carcinoma. *Am J Pathol* 1941;17:491-6.
- [13] Tavassoli FA. *Pathology of the breast* (2nd ed.). Appleton and Lange, 1999.
- [14] MacGrogan G, Arnould L, de Mascarel I et al. and the GEFPICS group. Impact of immunohistochemical markers CK5/6 and E-cadherin on diagnostic agreement in non-invasive proliferative breast lesions. *Histopathology* 2008;112(8):1672-8.
- [15] Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-51.
- [16] Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985;55:2698-708.
- [17] Dupont WD, Page D. Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987;125:769-79.
- [18] Dupont WD, Page DL, Parl FF et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994;33:10-5.
- [19] Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z et al. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia and low grade ductal carcinoma in situ with inasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31(3):417-26.
- [20] Ely KA, Carter BA, Jensen RA et al. Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia: a probabilistic approach to reporting. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1017-21.
- [21] Elsheikh TM, Silverman JF. Is follow-up surgical excision 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* 2005;29(4):534-43.
- [22] Arpino G, Alfred DC, Mohsin SK et al. Lobular neoplasia on core-needle biopsy: clinical significance. *Cancer* 2004;101:242-50.

- [23] Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS et al. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:734-46.
- [24] Lakhani SR, Collins N, Stratton MR, Sloan JP. Atypical ductal hyperplasia of the breast: clonal proliferation with loss heterozygosity on chromosomes 16q and 17p. *J Clin Pathol* 1995;48:611-5.
- [25] Ellis IO, Humphreys S, Michell M et al. Best Practice No 179: Guidelines for needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol* 2004;57:897-902.
- [26] Jacobs TW, Conolly JL, Schnitt SJ. Non-malignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002;26:1095-110.
- [27] Renshaw AA, Cartagena N, Derhagopian RP, Gould EW. Lobular neoplasia in breast core needle biopsy specimens is not associated with an increased risk of ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:797-9.
- [28] Middleton LP, Grant S, Stephens T et al. Lobular carcinoma in situ diagnosed by core needle biopsy: when should it be excised? *Mod Pathol* 2003;16:120-9.
- [29] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast Project P-1 Study. *J Natl Cancer inst* 1998;90:1371-88.
- [30] Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypic intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990;6:518-29.
- [31] Degnim AC, Visscher DW, Berman HK et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: A Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007;(25):2671-7.
- [32] Page DL, Schuyker PA, Dupont WD et al. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003;361:125-9.
- [33] McLaren BK, Schuyler PA, Sanders M et al. Excellent survival, cancer type and Nottingham grade after atypical lobular neoplasia on core needle biopsy. *Cancer* 2006;107(6):1227-33.
- [34] Vogel VG. Atypia in the assessment of breast cancer risk: implications for management. *Diagn Cytopathol* 2004;30:151-7.
- [35] Page DL, Dupont WD, Simpson JF et al. Histologic associations and long-term cancer risk in columnar cell lesions of the breast. A retrospective cohort and nested case-control study. *Modern Pathol* 2008;(21):24A.
- [36] Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:229-37.
- [37] Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:665-72.
- [38] Jacobs TW, Byrne C, Colditz G et al. Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:430-6.