

## Memenin Benign Proliferatif Lezyonları ve Kanseri Riski

*Dr. Serap EREL*

Fibrokistik değişiklikler memenin en sık görülen benign lezyonlarıdır. Bu değişiklikler genellikle 20 ile 50 yaşlar arasındaki premenapozal kadınları etkiler.<sup>1-4</sup> Kistler, adenosiz, atipisiz veya atipili hiperplazi, apokrin metaplazi, radyal skar ve papilloma gibi lezyonlar bu fibrokistik değişikliklerdendir. Mamografinin yaygın kullanımı ve bu tür lezyonların daha sık tespit edilmesi ile beraber meme kanseri riski taşıyan hastaların belirlenmesi önem kazanmıştır. Bu nedenle Dupont ve Page tarafından lezyonlar proliferatif olmayan, atipisiz proliferatif ve atipili proliferatif lezyonlar (atipik hiperplazi) olarak sınıflandırılmıştır<sup>1</sup>. Meme biyopsilerinin çoğunluğu (%70'e kadar) proliferatif lezyonlardan oluşur<sup>5</sup>. Meme biyopsisinde proliferatif olmayan lezyonları tespit edilen kadınlarda meme kanseri riskinde artış görülmezken atipisiz proliferatif hastalık, atipik duktal veya lobular hiperplazinin sırasıyla 1,3-1,9 ve 3,9-13 arasında değişen relatif meme kanseri riski vardır (Tablo-I)<sup>1,4,5</sup>.

Memenin benign histolojik değişiklikleri çok sayıda çalışmada sınıflandırılmış ve ileride invazif kanser gelişmesi ile ilişkileri tanımlanmıştır<sup>1,4-7</sup>. Benign histolojik değişiklikler proliferatif olmayan lezyonlardan atipisiz ve atipili proliferatif lezyonlara uzanan geniş bir grubu kapsar. Proliferatif olmayan değişiklikler kanser riskini belirgin olarak artırmazlar. Proliferatif hastalık riski hafif derecede artırırken atipili proliferatif hastalık orta dereceli risk artışı ile beraberdir<sup>8</sup>. Risk her iki meme için var ise de lezyonun olduğu memede karsinoma oluşması riski diğerinden biraz fazladır. Atipik hiperplazili kadınların %80'den fazlasında meme kanseri gelişmemektedir ve kadınların çoğunluğu

---

\* S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA

cerrahi girişim yerine klinik ve radyolojik takibi tercih etmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması ile beraber kor biyopsi (kalın iğne biyopsisi), vakumlu biyopsi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gibi invazif olmayan tanısal yöntemlerin yaygın kullanılması ile beraber benign lezyonların malign olanlardan ayrımı kolaylaşmış ve yapılan eksizyonel biyopsi sayıları azalmıştır. Taramalarda da kanser riski olan meme lezyonlarının takibi problem oluşturabilir. Bu lezyonların patognomonik benign görüntü özellikleri ile tanı ve tedavileri için uluslararası kabul edilmiş karar verdirici algoritmaları yoktur<sup>9</sup>.

Günümüzde meme görüntüleme uzmanları tarafından tüm BI-RADS-4 sınıf lezyonlara ve BI-RADS-3 sınıf lezyonların da büyük çoğunluğuna biyopsi yapılmakta ya da biyopsi önerilmektedir. Standart rehberler olmadığından doktorlar ve merkezler arasında özel kriterler yönünden çok değişkenlik gözlenmektedir. Görüntüleme yöntemleri çoğu zaman tek başına benign ve malign lezyon ayırıcı tanısında kesinlik sağlayamaz. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre perkütan kor biyopsi ile atipik lobuler hiperplazi (ALH) veya lobüler karsinoma in situ (LKIS) tespit edilen hastalara yaklaşım ile ilgili yeni rehberler geliştirilmektedir ve bunların çoğunluğu kor biyopside LKIS veya ALH tespit edildiğinde eksizyonel biyopsinin uygun olduğunu önermektedir.<sup>10-</sup>

<sup>13</sup> Nükleer pleomorfizm, yüksek nükleus/sitoplazma oranı, epitelyum hücre atipisi, düşük bipolar nükleus sayısı memenin atipik İİAB de maligniteyi tahmin etmede kullanılan parametrelerdir<sup>14</sup>. Masood ve arkadaşları<sup>15</sup> proliferatif meme lezyonları ile ilgili sitolojik skorlama sistemi geliştirmişler ve atipik lezyonları olan hastaların %50'sinden fazlasında yüksek oranda ilişki göstermişlerdir. Bu lezyonlara artmış malignite riski veya eşlik edebilecek malignite olasılığı nedeniyle erken eksizyonel biyopsi endikasyonu gerekebileceğini belirtmektedirler<sup>16</sup>.

**Tablo I. Epitel meme lezyonları ve invazif karsinoma gelişme riski.**

Patolojik Lezyon	Relatif Risk (Yaşam Boyu Risk)
Proliferatif olmayan meme değişiklikleri	1 (%3)
Fibrokistik değişiklikler	
Duktal ektazi	
Kistler	
Apokrin değişiklik	
Hafif hiperplazi	
Adenozis	
Fibroadenoma - kompleks özellikleri olmayan	
Atipisiz Proliferatif Hastalık	
Orta derece veya florid hiperplazi	
Sklerozan adenozis	
Papilloma	
Kompleks sklerozan lezyon (radyal skar)	
Kompleks özellikleri olan fibroadenoma	4-5 (%13-17)
Atipili Proliferatif Hastalık	
Atipik Duktal Hiperplazi (ADH)	
Atipik Lobuler Hiperplazi (ALH)	8-10 (%25-30)
Karsinoma in situ	
Lobuler Karsinoma in Situ (LKİS)	
Duktal Karsinoma in Situ (DKİS)	

**Proliferatif Olmayan Meme Değişiklikleri ( Fibrokistik Değişiklikler)**

Asıl konumuz proliferatif lezyonlar olduğundan fibrokistik hastalıkların sadece morfolojik değişiklikleri sınıflandırılacaktır<sup>17</sup>. Bu gruptaki lezyonlar şunlardır:

- Kistler,
- Papiller apokrin değişiklikler,
- Epitel kalsifikasyonları,
- Hafif (mild) epitel hiperplazisi,
- Duktal ektazi,
- Nonskleroza adenozis,
- Periduktal fibrozis

Fibrokistik değişiklikler proliferatif olmayan meme değişiklikleri olarak tanımlanarak artmış kanser riski olan proliferatif lezyonlardan ayrılırlar.

Fibrokistik değişiklikler içinde üç ana tip morfolojik değişiklik vardır.

- Eşlik eden kistik değişiklikler sıklıkla apokrin metaplazi ile
- Fibrozis
- Adenozis

**Atipisiz Proliferatif Meme Lezyonları:**

Bu lezyonlar genellikle mamografik densiteler, kalsifikasyonlar olarak görülürler veya biyopsilerde tespit edilebilirler. Ayrı bir lezyon olarak görülebildikleri gibi sıklıkla proliferatif olmayan meme değişiklikleri ile ilişkili birden çok lezyon bulunabilir. Bu lezyonlarda karsinoma in situ'ya benzeyen duktal epitel ve /veya stromanın sitolojik veya yapısal değişiklikleri mevcuttur.

**Epitel hiperplazisi:**

Normal meme kanallarının yerini çift sıra miyoepitel ve luminal hücreler almıştır. Epitel hiperplazisi hücre tabakalarının iki sıradan fazla olması olarak tanımlanır. Genellikle insidental olarak biyopsi raporlarında tespit edilir.<sup>18</sup>

Basit hiperplazi, duktusun şeklinde yapısal bozulma veya genişleme olmaksızın artmış sayıda hücreleri ifade eder. Basit duktal hiperplazi meme

kanseri riskini artırmaz. Hafif hiperplazide 3-4 hücre katı, orta hiperplazi'de ise dörtten fazla hücre katı kalınlıkta epitel hiperplazisi vardır. Hafif ve orta veya florid hiperplazide en belirgin özellikler hücre tiplerinin (epitel hücreler, miyopepitel hücreler ve metaplastik apokrin hücreler) karışımıdır. Atipisiz epitel proliferasyonlarda orta (florid) tip hiperplazide risk 1,5-2 kat kadar artmaktadır<sup>19-20</sup>.

Histolojik özelliklerin yanı sıra meme kanseri aile hikayesi ve ilk biyopsi sırasındaki yaşı, benign meme hastalıklarında meme kanseri riskini belirleyen ana faktörlerdendir.<sup>8</sup> Atipik epitel proliferasyon tanısı alan 55 yaşından daha küçük yaşta hastadaki risk 55 yaşından sonra aynı tanıyı alan bir hastadan daha yüksektir. Ailede meme hikayesi olması bağımsız faktördür, nonproliferatif lezyonları olan hastalarda bu durumda kanser riski artmaktadır<sup>8</sup>.

**Skleozan adenozis:** Hastalığın olmadığı lobülde bulunan asini sayısının en az iki katı sayıda artmış olmasıdır. Normal lobüler yapı bozulmamıştır. Miyopepitel hücre baskınlığı mevcuttur. Stromal fibrozis nedeniyle lumenin neredeyse tamamı sıkıştırıldığından histolojik görünümü invazif karsinomaya benzeyebilir. Ele gelen kitle, radyolojik densite veya kalsifikasyon olarak kendini gösterebilir.<sup>18</sup>

#### **Atipisiz veya Atipili olabilen Proliferatif Lezyonlar:**

**Kompleks skleozan lezyon:** Bu lezyonlar skleozan adenozis, papillomalar ve epitel hiperplazi bileşenlerinden oluşurlar. Radyal skleozan lezyon (radyal skar) sık görülen düzensiz kitleler oluşturarak mamografik, makroskopik ve histolojik olarak invazif karsinomayı taklit edebilir. İsminde skar bulunmasına rağmen hikayede geçirilmiş travma veya cerrahi ile ilişkili değildir. Jacobs ve arkadaşları radyal skar ile diğer proliferatif lezyonların birlikteliğinin meme kanseri riskini 2 kat artıracağını rapor etmiştir<sup>22-23</sup>. Bu nedenle lezyonun periferinde yerleşmiş olabilecek bir maligniteyi ekarte edemeyeceğinden dolayı atipi ve şüphe varlığında bazı yazarlar cerrahi eksizyon ile tanının netleşmesini önermektedirler<sup>24-25</sup>.

Biyopsi örneklerinde atipik hiperplazi yokluğu gibi patolojik kriterler, en az 12 örnekleme yapılması ve vakum yardımcı geniş kor biyopsi ( tru- cut) aletlerinin kullanılması ile hastalar cerrahi eksizyon gerekmeden takip edilebilirler<sup>26-27</sup>.

**Papillomalar:** Genişlemiş duktuslarda büyüme ile kendini gösterir. Sıklıkla epitel hiperplazisi ve apokrin metaplazi ile beraberdir. Büyük duktus papillomları genellikle tektir ve meme başına yakındır. Küçük duktus papillomları ise sıklıkla multipl olup duktal sistemin derinlerinde bulunurlar. Büyük papillomların %80'den fazlası meme başı akıntısına neden olur. Büyük papillomlar sapının dönmesi sonucunda kanlı meme başı akıntısına neden olabilir. Kansız akıntılar papillomun duktusu irrite etmesi sonucu oluşur. Bazı büyük papillomlar da palpe edilen kitleler veya mamografide görülen densiteler olarak klinisyenin dikkatini çekebilir<sup>18</sup>. Kor biyopsi ile papiller lezyon tanısı alan lezyonların cerrahi eksizyonu sonrasında kanser raporu gelme olasılığı mevcuttur. Atipisiz papillomlarda tanıda hata payı olma olasılığı %28-32 arasındadır. Bu oranlar atipili papiller lezyonlarda daha yüksek olduğundan tüm papiller lezyonların cerrahi olarak tamamen çıkarılması önerilmektedir.<sup>28-29</sup> Atipi içeren papiller lezyonlarda kanser riski 7,5 kat artmıştır<sup>30</sup>.

#### **Atipili Proliferatif Lezyonlar:**

Günümüzde en iyi tanımlanmış premalign proliferatif lezyonlar atipik duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi ve lobüler karsinoma in situ'dur<sup>31</sup>.

#### **Atipik Duktal Hiperplazi**

Atipik duktal hiperplazi (ADH) morfolojik olarak düşük evreli duktal karsinoma in situ'ya benzeyen tipte duktal hiperplaziyi tanımlamak için kullanılır Mamografinin artan kullanımı ve kalsifikasyonların tespiti ile atipik duktal hiperplazilere daha sık tanı konabilir olmuştur. Atipik duktal hiperplazi ele gelen kitle nedeniyle biyopsi yapılan hastalarda %4 oranında görülürken bu oran mikrokalsifikasyon nedeniyle opere edilenlerde %31'e yükselmektedir<sup>32</sup>.

Bu lezyonun varlığı genel popülasyona göre 4-5 kat risk artışına neden

olurken birinci dereceden yakınında meme kanseri olanlarda bu risk yaklaşık olarak 10 katına çıkmaktadır<sup>32-33</sup>. Lezyonun olduğu memede daha yüksek olmakla beraber her iki meme için de risk mevcuttur<sup>20,34-36</sup>. Atipik duktal hiperplazili hastalarda kanser genellikle tanıdan 10 -15 yıl içinde gelişir ve 15 yıldan sonra kanser riski azalır<sup>34-36</sup>. Atipik hiperplazinin meme kanseri ile ilişkisi genç kadınlarda yaşlı kadınlardan ve premenopozal olgularda postmenopozal hastalardan daha kuvvetlidir. Atipisiz proliferatif lezyonların meme kanseri ile ilişkisi yaş ile değişkenlik göstermezken postmenopozal hastalarda daha kuvvetlidir<sup>8</sup>.

Atipik hiperplazinin gelecekte meme kanseri gelişme riski 3,9-13 arasında değişiklik göstermektedir<sup>4,21</sup>. Kor biyopside ADH tespit edilen lezyonların rezeksiyon sonrası yalnızca %14 karsinoma riski taşıdığını ve bu oranın düşük veya orta derece DKIS tanısı olan hastalardaki ekzision sonrası karsinoma riskinden anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ekzision sonrası ilave ADH tanısı oranı da %33 olup oldukça yüksek bulunmuştur<sup>37</sup>. ADH tespit edildiğinde tanı atlama oranları yüksek olduğundan tüm lezyonların ekzisyonel biyopsi ile örnekleme yapılması önerilmektedir.

#### **Atipik Lobüler Hiperplazi**

Atipik lobüler hiperplazi lobüler ünitenin genişlemesi ve asininin yarısından azının neoplastik hücreler ile dolmasıdır. Lobüler karsinoma in situ ile benzer histolojisi olup farkları daha az asiner tutulumdur<sup>38</sup>.

Kor biyopside atipik duktal hiperplazi tespiti tanı atlamasını engellemek amacıyla cerrahi ekzision yapılması genel olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda LKIS/ALH tanısı alan hastaların takip eden cerrahi ekzision sonrası ortalama olarak %19'unda (%1-46) invazif karsinoma veya DKIS tespit edilebilmektedir.<sup>39</sup> LKIS veya ALH' yi tahmin ettirici histolojik özellikler yoktur ve ekzisyona gerek olmadan takip edilebilecek hastaları önerebilecek özel bir tanımlama yolu olmadığından dolayı aynı atipik duktal hiperplazi de önerildiği gibi kor biyopside LKIS ile ALH tespit edilen hastalara da cerrahi

eksizyon ile tam örnekleme önerilebilir<sup>39</sup>.

ALH invazif kanser gelişmesi riskini dört kat kadar artırır. Page ve arkadaşlarının çalışmasına göre ALH sonrası lezyonla aynı tarafta invazif kanser gelişmesi karşı memede gelişmesinden üç kat daha olasıdır ve genellikle tanıdan 15-20 yıl içinde gelişebilir<sup>34</sup>. Vanderbilt grubu başlangıçta ADH için relatif riski 4,7 ve ALH için 5,8 olarak rapor ettiler<sup>34</sup>. Takip eden yayınlarda ADH için 2,4 -2,8 ve ALH için de 5,3- 5,5 arasında değişen oranlar belirttiler<sup>36</sup>.

Atipik hiperplazi her iki meme içinde artmış meme kanseri riski ile beraberdir. ALH'de ise lezyonun olduğu tarafta kanser gelişme olasılığı diğer memeden biraz daha yüksektir. Aynı memede kanser gelişme oranı ALH' de %58- 69 iken ADH' de %50- 56' dır<sup>34</sup>.

#### **Lobüler Karsinoma in Situ:**

İlk olarak 1941 de tanımlanan Lobüler karsinoma in situ, invazif meme kanseri için risk faktörüdür. Başlangıçta DKIS ile benzer olarak meme kanseri öncü lezyon kabul edilmiştir. Daha sonraki çalışmalar LKIS' nin daha çok risk artırıcı bir lezyon olduğunu gösterdi.<sup>38</sup> LKIS' li hastaların tanı sonrası meme kanseri gelişmesi için relatif risk biyopsiyi takip eden 15 yıl için 8 olarak rapor edilmiştir. Meme kanseri gelişmesi riski aynı taraf ve karşı taraf meme için eşittir<sup>40</sup>. ALH'de olduğu gibi kor biyopsi ile bu tanıyı alan hastalara eksizyonel biyopsi önerilmektedir çünkü LKIS görüntüleme yöntemleri veya klinik muayene ile değişikliklere neden olmaz ve ilave hastalık ekarte edilmelidir. Kor biyopsiyi takiben yapılan eksizyonel biyopsilerin %10-%35'inde intraduktal veya invazif kanser bulunabilir.<sup>41,42</sup> Bu hastalar yakın takip edilmelidir. Sadece takip edilen hastaların yalnızca %16'sında kanser gelişme oranından dolayı profilaktik mastektominin yeri tartışmalıdır<sup>3,44</sup>.

#### **Kemoprevensiyon:**

Kemoprevensiyon için en yaygın değerlendirilen ajan tamoksifendir. Tamoksifen seçici östrojen reseptör modulatörüdür. Yapılan çok sayıda randomize çalışmaların sonuçlarına göre tamoksifen placebo ile



karşılaştırıldığında Gail skoru  $\geq$  %1,66 olan hastalarda invazif meme kanseri riskinde %49 azalma tespit edilmiştir<sup>45</sup>. Tamoksifen meme kanseri riskini LKIS' da %56, atipik hiperplazide %86 oranında azaltmaktadır. Estrojen pozitif tümör insidansını da azaltmaktadır<sup>46</sup>. Raloxifen uterusu etki etmediğinden tamoksifenle kıyaslandığında yan etkileri daha azdır. Her iki ilaç ile ilgili ADH ve ALH' de kullanımlarına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Henüz bu ilaçların kullanımının meme kanserine ait ölüm riskini azalttığına dair kanıt elde edilememiştir. Her iki ilacında ülkemizde koruyucu olarak kullanımı için bakanlık onayı mevcut değildir.

### **Takip**

Tüm meme İİAB, vakum biyopsi ve kor biyopsileri üçlü test bulgularına göre değerlendirilmelidir. Çalışmalarda çıkan istatistiklerine göre atipili proliferatif lezyonlar erken cerrahi biyopsi ile kesin tanı için yeniden değerlendirilmelidir. Aynı sonuçlara göre de proliferatif lezyonlara daha konservatif yaklaşılabilir. Örneğin klinik, görüntüleme ve patoloji bulgularına göre proliferatif lezyon tanısı alan vakaların 6 aylık kontrollerle ve gereğinde tekrar İİAB ile takibinin uygun olacağı belirtilmiştir. Fakat üçlü testin herhangi bir bileşeninde malignite şüphesi varlığında genellikle erken cerrahi girişim ile biyopsi sonucu değerlendirilmelidir<sup>47</sup>.

BIRADS-3 sınıf lezyonlar (muhtemelen benign) için eğer lezyon sonografik olarak görüntülenebiliyorsa (gereksiz radyasyondan kaçınmak için) öneri 6 aylık ultrasonografik takip veya mamografide görünebiliyorsa mamografik takiptir. Takip eden görüntülemeler aynı merkez tarafından 12 ay, 24 ay ve 36 ayda tekrarlanır, 36 aydan sonra hasta tekrar rutin tarama protokolüne dahil olur<sup>48,49</sup>. Klinik olarak kor biyopsi ile ADH veya ALH olarak atipik hiperplazi tespit edilen hastaların cerrahi olarak eksizyonel biyopsi ile örneklenmesi önerilmektedir. Özellikle ALH tespit edilenlerde ilave dokunun incelenmesi önem taşır çünkü patolojik tanı patologdan patoloğa değişebilir ve ALH'nin mamografik veya klinik bulgusu yoktur. Malignite ekarte edildiği takdirde cerrahi sınırlar çok önemli görülmemektedir<sup>39,40</sup>.

Literatür verilerine göre hazırlanan meme kanseri tarama ve tanısında kalite güvencesi için Avrupa rehberlerine göre minimal invazif yöntemlerle ADH, ALH, papiller lezyonlar, radyal skar, fibroepitel lezyonlar, mukosel benzeri lezyonlar ve kolumnar hücre lezyonları tanısı alan hastalara cerrahi eksizyon önerilmektedir<sup>50</sup>.

Her ne kadar meme kanseri riski olan proliferatif lezyonların tanımlanmasının mortaliteyi azaltma anlamında önemi tam olarak ortaya konmamış olsa da bu lezyonlar tamamen benign olanlardan ayrılmalıdır. Bu lezyonların tanı ve takibi için risk gruplarına göre algoritmaların çıkarılması faydalı olabilir. Bunun için histolojik skor sistemlerinin her patolog tarafından kullanılabilir formda sunulması ve yaygınlaşması ile meta-analizlerde kullanılmaya hazır standardize olmuş patoloji raporlar elde edilebilir. Minimal invazif yöntemlerle (İİAB, kor biyopsi, vakum biyopsi) elde edilen örnekler normal, tamamen benign, düşük kanser riskli proliferatif lezyon ve yüksek kanser riskli proliferatif lezyon gibi histolojik ana gruplara sınıflandırılması benign meme lezyonlarının takip veya erken cerrahi eksizyon kararlarının daha kolay ve güvenilir olmasını sağlayabilir.

### Kaynaklar

1. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med.* 1985;312:146-51.
2. Schnitt S, Connolly J. Pathology of benign breast disorders. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al, eds. *Diseases of the Breast.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
3. Palli D, Rosselli Del Turco M, et al. Benign breast disease and breast cancer: a case-control study in a cohort in Italy. *Int J Cancer.* 1991;47: 703-6.
4. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer.* 1993;71: 1258-65
5. Dupont WD, Page DL, Parl FF, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med.* 1994;331: 10-15.
6. Wang J, Costantino JP, Tan-Chiu E, et al. Lower-category benign breast disease and the risk of invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96: 616-20.

7. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, et al. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA*. 1992;267: 941-44.
8. Kabat GC, Jones JG, Olson N, et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2010;21(6):821-8. Epub 2010 Jan 19.
9. Manfrin E, Mariotto R, Remo A, et al. Benign breast lesions at risk of developing cancer-a challenging problem in breast cancer screening programs: five years' experience of the Breast Cancer Screening Program in Verona (1999-2004). *Cancer*. 2009, 115(3):499-507.
10. Foster MC, Helvie MA, Gregory NE, et al. Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: is excisional biopsy necessary? *Radiology* 2004; 231:813-9
11. Brem RF, Behrmdt VS, Sanow L, et al. Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. *AJR* 1999;172: 1405-7.
12. 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: 1095-110
13. Sklair-Levy M, Sella T, Alweiss T, et al. Incidence and management of complex fibroadenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 190(1): 214-8.
14. Tran PV, Lui PC, Yu AM, et al. Atypia in fine needle aspirates of breast lesions. *J Clin Pathol* 2010;63:585-91
15. Masood S, Frykberg ER, McLellan GL, et al. Cytologic differentiation between proliferative and nonproliferative breast disease in mammographically guided fine needle aspirates. *Diagn Cytopathol*. 1991; 7: 581-90.
16. Zhao C, Raza A, Martin SE, et al. Breast fine-needle aspiration samples reported as "proliferative breast lesion": clinical utility of the subcategory "proliferative breast lesion with atypia". *Cancer Cytopathol*. 2009 117(2):137-47.
17. Tavassoli FA, Hoeffler H, Rosai J, et al. Intraductal Proliferative Lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology & Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, France: IARC Press; 2003: 63-73.
18. Robbins Basic Pathology, 8th Edition, by V. Kumar, R. Cotran and S. Robbins, Saunders, 2007.
19. Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. *Am J Surg Pathol* 2003;27: 836-41.
20. 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.
21. Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, et al. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 297-301.
22. 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; 340:430-36.

23. Goehring C, Morabia A. Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types. *Epidemiol Rev* 1997;19: 310-27
24. López-Medina A, Cintora E, Múgica B, et al. Radial scars diagnosed at stereotactic core-needle biopsy: surgical biopsy findings. *Eur Radiol* 2006; 16: 1803-10
25. Cawson JN, Malara F, Kavanagh A, et al. Fourteen-gauge needle core biopsy of mammographically evident radial scars: is excision necessary? *Cancer* 2003; 97: 345-51
26. Brenner RJ, Jackman RJ, Parker SH, et al. Percutaneous core needle biopsy of radial scars of the breast: when is excision necessary? *AJR* 2002; 179:1179-84
27. Resetkova E, Edelweiss M, Albarracin CT, et al. Management of radial sclerosing lesions of the breast diagnosed using percutaneous vacuum-assisted core needle biopsy: recommendations for excision based on seven years' of experience at a single institution. *Breast Cancer Res Treat* 2008; Jul 15 (Epub ahead of print)
28. Gendler LS, Feldman SM, Balassanian R, et al. Association of breast cancer with papillary lesions identified at percutaneous image-guided breast biopsy. *Am J Surg* 2004;188: 365-70.
29. Skandarajah AR, Field L, Yuen Lam Mou A, et al. Benign papilloma on core biopsy requires surgical excision. *Ann Surg Oncol* 2008;15: 2272-7
30. Page DL, Salhany KE, Jensen RA, et al. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer* 1996;78: 258-66.
31. Arpino G, Laucirica R, Elledge RM. Premalignant and in situ breast disease: biology and clinical implications. *Ann InternMed* 2005;143: 446-57.
32. Pinder SE, Ellis IO. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: ductal carcinoma in situ (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH)--current definitions and classification. *Breast Cancer Res* 2003;5: 254-7
33. Webb PM, Byrne C, Schnitt SJ et al. Family history of breast cancer, age, and benign breast disease. *Int J Cancer* 2002;100: 375-8.
34. Page DL, Dupont WD, Rogers LW et al. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985;55: 2698-708.
35. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990;65: 518-29.
36. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, et al. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer*. 2007;109:180-7.
37. Renshaw AA, Cartagena N, Schenkman RH, et al. Atypical ductal hyperplasia in breast core needle biopsies. Correlation of size of the lesion, complete removal of the lesion, and the incidence of carcinoma in follow-up biopsies. *Am J Clin Pathol*. 2001 Jul;116(1): 92-6.
38. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, et al. Lobular neoplasia (so called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978;42: 737-69.

39. O'Neil M, Madan R, Tawfik OW, et al. Lobular carcinoma in situ/atypical lobular hyperplasia on breast needle biopsies: does it warrant surgical excisional biopsy? A study of 27 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2010 Aug;14(4):251-5.
40. Page DL, Kidd TE, Dupont WD, et al. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol.* 1991;22: 1232-9.
41. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, et al. Second cancers following in situ carcinoma of the breast. *Int J Cancer.* 1998;77: 392-5.
42. Frykberg ER, Santiago F, Betsill WL, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1987;164:285-301
43. Newman L. Lobular carcinoma in situ: clinical management. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al, eds. *Diseases of the Breast.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
44. 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: 428-32.
45. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90: 1371-88.
46. Barnes R, Masood S. Potential value of hormone receptor assay in carcinoma in situ of breast. *Am J Clin Pathol.* 1990;94: 533-7.
47. Zhao C, Raza A, Martin SE, et al. Breast fine-needle aspiration samples reported as "proliferative breast lesion": clinical utility of the subcategory "proliferative breast lesion with atypia" *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2009;117:137-47.
48. Graf O, Helbich TH, Fuchsjaeger MH, et al. Followup of palpable circumscribed noncalcified solid breast masses at mammography and US: can biopsy be averted? *Radiology* 2004; 233:850-6
49. Sickles EA. Probably benign breast lesions: when should follow-up be recommended and what is the optimal follow-up protocol? *Radiology* 1999;213: 11-14.
50. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis.* 4th ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Serap EREL  
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
4.Genel Cerrahi Kliniği  
Cebeci/Ankara

Tel: 0 312 595 30 00