



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



ÉTAT DES CONNAISSANCES

Néoplasies lobulaires intra-épithéliales : hyperplasie lobulaire atypique et cancer lobulaire in situ

Lobular intra-epithelial neoplasia: Atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ

Y. Ansquer^{a,*}, P. Santulli^a, C. Colas^b, M. Jamali^c, C. Tournigand^d,
L. Duperray^a, B. Duperray^e, D. Jannet^a, B. Carbonne^a

^a Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Saint-Antoine, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, université Pierre-et-Marie-Curie—Paris VI, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

^b Laboratoire d'oncogénétique, département de génétique, hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^c Service d'anatomopathologie, hôpital Saint-Antoine, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, université Pierre-et-Marie-Curie—Paris VI, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

^d Service d'oncologie médicale, hôpital Saint-Antoine, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, université Pierre-et-Marie-Curie—Paris VI, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

^e Service de radiologie, hôpital Saint-Antoine, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, université Pierre-et-Marie-Curie—Paris VI, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

Reçu le 24 juin 2009 ; avis du comité de lecture le 26 octobre 2009 ; définitivement accepté le 6 novembre 2009
Disponible sur Internet le 29 janvier 2010

MOTS CLÉS

Néoplasie lobulaire
intra-épithéliale ;
Cancer lobulaire in
situ ;
Hyperplasie lobulaire
atypique ;
Cancer du sein ;
Revue

Résumé

But. — Revue des principales connaissances sur les néoplasies lobulaires intra-épithéliales en insistant sur la prise en charge pratique.

Principaux résultats. — Les néoplasies lobulaires intra-épithéliales du sein (NLI) correspondent à la prolifération non invasive de petites cellules non cohésives qui colonisent l'unité ducto-lobulaire. Comme dans les cancers lobulaires invasifs, une perte d'expression de la molécule d'adhésion E-cadhérine est très fréquemment observée. Les NLI sont des pathologies rares mais dont l'incidence est en augmentation, ce qui est probablement en partie lié à la généralisation du dépistage mammographique. Les NLI sont en effet le plus souvent asymptomatiques et leur diagnostic fortuit suite à un prélèvement histologique pour des microcalcifications indéterminées. Les NLI sont associées à un excès de risque de cancer invasif du sein homolatéral mais aussi controlatéral. Cet excès de risque persiste au-delà de 20 ans après le diagnostic de NLI. Le risque cumulé sur la vie est en moyenne de 4,2% pour le sein homolatéral et 3,5% pour le

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : yan.ansquer@sat.aphp.fr (Y. Ansquer).

KEYWORDS

Lobular
intra-epithelial
neoplasia;
Lobular carcinoma in
situ;
Atypical lobular
hyperplasia;
Breast cancer;
Review

sein controlatéral, mais une grande variabilité est observée selon les études. Le traitement des NLI n'est pas consensuel allant de la biopsie seule à la mammectomie bilatérale. L'évolution actuelle privilégie la zonectomie seule.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

Summary

Objective. – To review main knowledge about lobular intra-epithelial neoplasia with special interest for daily practice management.

Main results. – Intra-epithelial lobular neoplasias (ILN) are non invasive proliferations within the terminal ducto-lobular unit of monomorphic loosely cohesive small cells. A lack of expression of the E-cadherin adhesion molecule is often observed as in invasive lobular breast cancer. ILN are infrequent, however, a rise in incidence partly, due to the generalization of mammographic screening, is observed. Actually ILN are usually asymptomatic and diagnosed after breast biopsy for unspecified microcalcifications. ILN are associated with an increased risk of breast cancer that persists over 20 years after the initial diagnosis. The average risk is 4.2% for the ipsilateral breast and 3,5% for the controlateral breast. However, a great variability in the risk estimation is observed between the studies. There is no consensus on how to treat ILN. Surgical options have varied from biopsy to bilateral mastectomy. Current tendency is favouring lumpectomy.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

En 1941, Foote et Stewart décrivent une forme rare de cancer du sein, le cancer lobulaire in situ [1], plus tard intégré sous le terme de néoplasie lobulaire intra-épithéliale (NLI) [2]. Les auteurs imaginaient que cette lésion était développée à partir du lobule mammaire par opposition au cancer canalaire, supposé se développer à partir des canaux galactophoriques. Il a ensuite été démontré que la plupart des cancers du sein ont pour origine commune l'unité terminale ductolobulaire et que les différences morphologiques entre les différents types de cancer du sein sont liées à leur profil moléculaire [3]. Les néoplasies lobulaires sont ainsi caractérisées par la perte d'expression de la molécule d'adhésion E-cadhérine [4].

L'objectif de ce travail est de faire une revue des principales connaissances sur les NLI en insistant sur leur prise en charge pratique.

Épidémiologie

Les NLI sont le plus souvent diagnostiquées chez la femme de 40 à 50 ans, soit en moyenne dix ans plus tôt que le cancer canalaire in situ. Ainsi moins de 10% des femmes chez qui une NLI est diagnostiquée sont ménopausées [5].

Les NLI sont des pathologies rares puisqu'elles ne représentent que 0,34 à 2,9% des résultats de biopsie mammaire toutes indications confondues [6]. L'incidence réelle est cependant difficile à estimer car les NLI sont fréquemment asymptomatiques et de diagnostic fortuit.

L'incidence des NLI est en forte augmentation au cours de ces dernières décennies. Aux États-Unis une multiplication de l'incidence par 2,6 (intervalle de confiance [IC] à 95% : 2,3–2,9) a été observée entre 1980 et 2001. Cette augmentation n'était pas homogène selon la classe d'âge et concernait principalement les femmes ménopausées pour lesquelles le facteur multiplicatif était de 3,5 (IC 95% : 2,8–4,4) [7]. Des constatations analogues

ont été rapportées en Italie [8] et en Suisse [9]. Deux explications ont été proposées pour cette augmentation d'incidence :

- la généralisation de la mammographie de dépistage et des biopsies mammaires en cas d'anomalie ;
- un effet des hormones exogènes et en particulier du traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) [10].

Les données de la littérature sont en effet concordantes pour montrer que la prescription de THS est associée à un excès de risque de cancer du sein prédominant sur les lobulaires invasifs [11]. Les publications concernant les NLI sont moins nombreuses mais concordantes. Ainsi, dans la Million Women Study, le risque relatif de NLI chez les utilisatrices par rapport aux femmes n'ayant jamais pris de THS était de 2,82 (IC 95% : 1,72–4,63) alors qu'il était de 1,56 (IC 95% : 1,39–1,75) pour les cancers canaux in situ [12]. Il n'a en revanche pas été montré de lien entre NLI et prise de contraceptifs oraux [13,14].

Définitions, anatomopathologie

Sur le plan morphologique les NLI correspondent à la colonisation partielle ou totale de l'unité ductolobulaire par une prolifération atypique de petites cellules non cohésives avec des noyaux ronds, une chromatine uniforme et un cytoplasme peu abondant parfois vacuolisé.

Les NLI sont classiquement divisées en hyperplasie lobulaire atypique (HLA) et carcinome lobulaire in situ (CLIS). Dans l'HLA, l'unité ductolobulaire colonisée n'est pas distendue par la prolifération et sa lumière n'est pas oblitérée. La prolifération est le plus souvent multifocale et s'étend dans les canaux selon un aspect pagétoïde (les cellules néoplasiques se propagent dans les canaux extralobulaires et remplacent les cellules de l'épithélium du canal) (Fig. 1). Dans le CLIS, la colonisation est due au même type de cellules mais les structures colonisées sont distendues et la lumière des canaux est obstruée (Fig. 2 et 3). En immuno-histochimie HLA et CLIS expriment classiquement

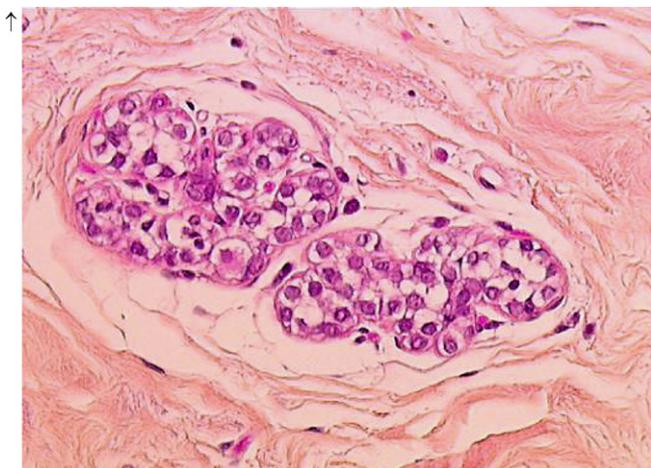


Figure 1 Néoplasie lobulaire intra-épithéliale (NLI) de grade 1. Dans la NLI de grade 1 les lobules sont de taille normale, les acini non distendus, comblés par des cellules néoplasiques monomorphes (coloration HPS).

Grade 1 lobular intra-epithelial neoplasia (LIN). In Grade 1 LIN lobules are of normal size, acini are not distended and are filled with monomorphic neoplastic cells (HPS stain).

des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone et sont négatifs pour HER2 et p53 [15,16].

Le risque de cancer invasif est réputé plus important pour le CLIS que pour l'HLA. Cependant, la différence entre les deux lésions repose non seulement sur des caractéristiques cytologiques mais aussi sur des critères quantitatifs pouvant induire un certain degré de subjectivité. Par ailleurs, les deux types de lésions coexistent fréquemment et ont des caractéristiques génétiques communes, ce qui évoque un continuum entre ces deux formes. Il a donc été proposé de les regrouper sous le terme de néoplasie lobulaire (NL) [17] et plus récemment de NLI pour insister sur le fait que ces lésions n'évoluent pas obligatoirement sur un mode invasif [2]. Les NLI sont classées en trois grades (NLI 1 à 3) en fonction de l'importance de la prolifération et des anomalies cellulaires [2]. L'HLA correspond à une NLI de grade 1, le CLIS à une NLI de grade 2 ou 3.

Le cancer lobulaire in situ pléomorphe (CLISP) fait l'objet d'une description séparée en raison d'une identification plus récente et d'une association plus fréquente au risque de cancer infiltrant. L'aspect est celui d'un CLIS mais avec des noyaux plus pléomorphes. Les nucléoles peuvent être volumineux et une nécrose centrale ainsi que des microcalcifications sont souvent présentes (Fig. 4). L'apparente augmentation d'incidence de cette forme pourrait ainsi être au moins en partie liée au dépistage mammographique. En immuno-histochimie, outre la perte d'expression de l'E-cadhérine, on observe une surexpression d'HER2 dans environ 25 % des cas. Le marquage peut être positif pour p53 (correspondant à l'expression d'une protéine p53 mutée) et l'index de Ki67 est plus élevé témoins de cellules en cycle cellulaire. Dans la classification de Tavassoli et al. [2], le CLISP est désigné NLI de grade 3 de type pléomorphe. D'autres formes de mauvais pronostic sont également classées en NLI de grade 3 : les lésions avec une distension majeure des acini souvent associées à une nécrose centrale

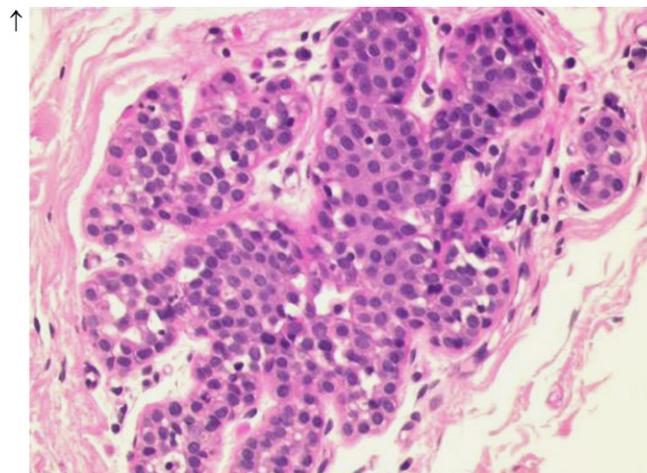


Figure 2 Néoplasie lobulaire intra-épithéliale de grade 2. Dans la NLI de grade 2 les lobules sont élargis, les acini distendus et comblés par des cellules néoplasiques monomorphes (coloration HPS).

Grade 2 lobular intra-epithelial neoplasia. In grade 2, LIN lobules are enlarged, acini are distended and filled by monomorphic neoplastic cells (HPS stain).

ainsi que les formes avec cellules en bague à chaton (qu'il y ait ou non une distension des acini) [2].

Génétique

Une perte d'expression ou une inactivation du gène CDH1 codant pour la protéine d'adhésion E-cadhérine est très fréquemment observée dans les proliférations lobulaires (invasives ou non) contrairement aux proliférations canalaire [18]. L'E-cadhérine est une protéine transmembranaire présente dans toutes les cellules épithéliales. Ses

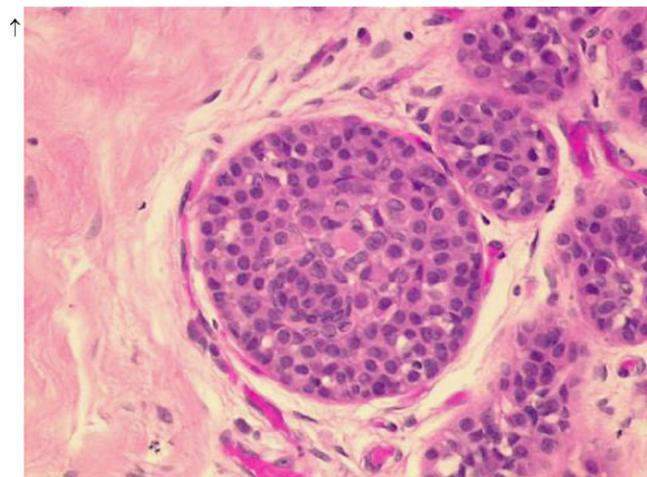


Figure 3 Néoplasie lobulaire intra-épithéliale de grade 3 (coloration HPS). Dans la NLI de grade 3 les acini sont très distendus et totalement comblés par des cellules néoplasiques monomorphes sans lumière résiduelle (coloration HPS).

Grade 3 lobular intra-epithelial neoplasia. In grade 3 LIN, acini are massively distended and obliterated by monomorphic neoplastic (HPS stain).

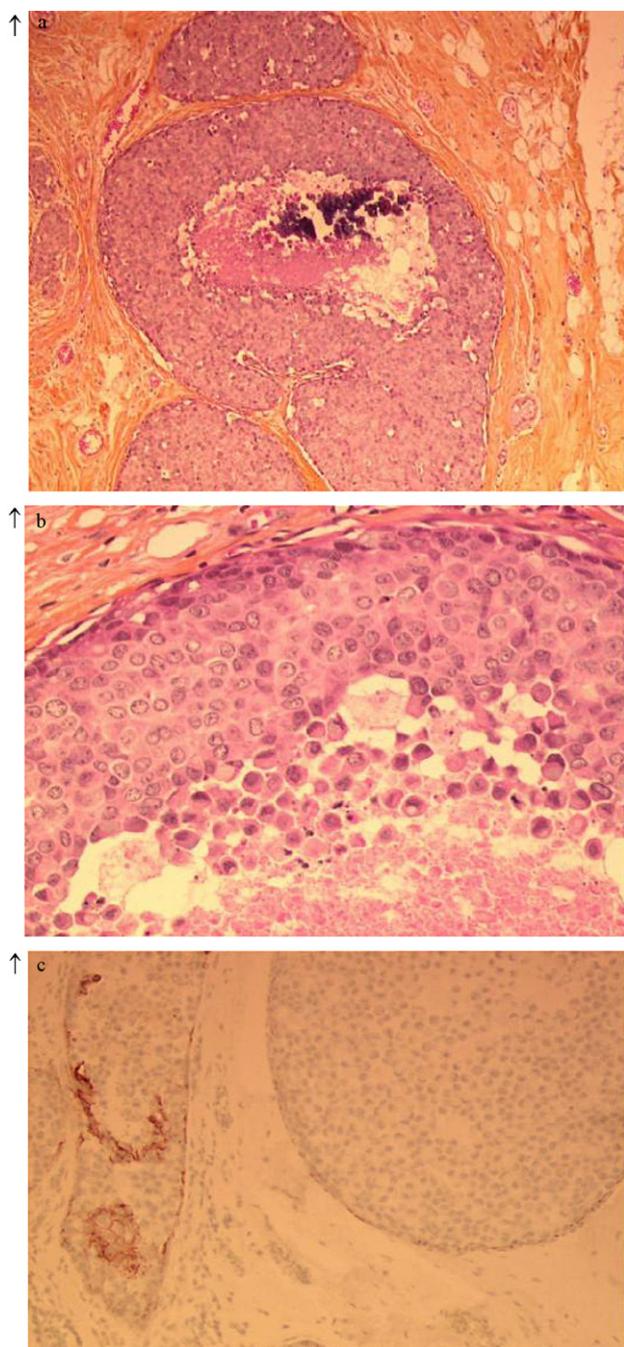


Figure 4 Néoplasie lobulaire intra-épithéliale de grade 3 de type pléomorphe. a : dans la NLI de grade 3 de type pléomorphe les acini sont distendus, comblés par des cellules néoplasiques et centrés par de la nécrose et des microcalcifications (colorations HPS) ; b : au plus fort grossissement les cellules néoplasiques à noyau volumineux ont tendance à se détacher ; c : perte de l'expression de l'E-cadhérine par les cellules néoplasiques (témoins interne positif sur la gauche de l'image). *Pleomorphic grade 3 lobular intra-epithelial neoplasia. a: in pleomorphic grade 3 LIN, acini are distended and filled with neoplastic cells, with central necrosis and microcalcifications (HPS stain); b: with magnification, neoplastic cells with enlarged nuclei are loosely cohesive; c: neoplastic cells are E-cadherin negative (E-cadherin positive normal cells on the left of the picture).*

domaines cytoplasmiques interagissent avec les caténines β et γ qui elles-mêmes interagissent avec le cytosquelette par l'intermédiaire de l' α -caténine. L'ensemble joue un rôle important dans la différenciation cellulaire, la polarité de la cellule ainsi que la cohésion intercellulaire.

La perte d'expression de l'E-cadhérine dans les NLI peut être secondaire à une association de différents mécanismes conduisant à une inactivation des deux allèles du gène : mutation somatique du gène, perte d'hétérozygotie, ou encore hyperméthylation du promoteur [19]. Un déficit héréditaire en E-cadhérine de transmission autosomique dominante, lié à des mutations constitutionnelles du gène CDH1, a également été décrit dans des familles où l'on observe des cancers gastriques diffus et un sur-risque de cancer lobulaire du sein [20,21].

En cytogénétique les NLI ont relativement peu d'anomalies chromosomiques par rapport aux autres types de cancers du sein. Les modifications les plus fréquentes sont la perte de 16q et le gain de 1p. La région 16q22.1 qui contient le gène CDH1 est régulièrement perdue dans les NLI ainsi que dans les cancers lobulaires invasifs, ce qui est en faveur d'une progression possible des NLI vers le cancer lobulaire invasif [22,23].

Circonstances de diagnostic

Les néoplasies lobulaires intra-épithéliales sont cliniquement asymptomatiques : pas de tumeur, pas de modification cutanée, pas d'écoulement mamelonnaire ou d'eczéma du mamelon, même lorsque la prolifération est de type pagétoïde.

Dans les séries de biopsies mammaires toutes étiologies confondues, l'anomalie mammographique la plus souvent associée au diagnostic de NLI est la présence de microcalcifications (Tableau 1). La mammographie peut cependant aussi être normale, le diagnostic est alors fortuit : présence de NLI au voisinage d'une autre lésion ayant justifié d'une biopsie.

Risques de cancer invasif après NLI

Le risque cumulé sur la vie de développer un cancer invasif pour une femme ayant un diagnostic de NLI est en moyenne de 8% mais il varie de 5 à 32% selon les séries (Tableau 2). Cette grande variabilité invite à la prudence quant à l'estimation réelle du risque. Celle-ci est rendue difficile par la rareté des NLI, la variabilité des traitements locaux réalisés et la nécessité de suivis prolongés.

Pour le sein homolatéral à une NLI, le risque cumulé sur la vie de cancer invasif varie de 3 à 25% selon les séries et est en moyenne de 4,2% (Tableau 2).

Concernant le délai de survenue, seules les études ayant un suivi supérieur ou égal à 20 ans permettent une estimation fiable. Ainsi Chuba et al. rapportent un risque cumulé de cancer invasif de 4% à cinq ans, 7% à dix ans, 11% à 15 ans, 14% à 20 ans et 18% à 25 ans [24]. Les mêmes tendances sont rapportées par Bodian et al. avec des risques cumulés de cancer invasif de 4, 13, 26 et 31% à cinq, dix, 20 et 30 ans [25].

La topographie de la récurrence homolatérale est rarement précisée. Dans l'étude de Fisher et al., les neuf cancers infil-

Tableau 1 Anomalies mammographiques associées au diagnostic de néoplasie lobulaire intra-épithéliale (NLI).
Mammographic abnormalities associated with the diagnosis of lobular intra-epithelial neoplasia.

Auteur, année	Nombre de NLI	Anomalie mammographique			
		Calcifications n (%)	Masse et calcification n (%)	Masse n (%)	Distorsion architecturale n (%)
Philpotts et al., 2000 [51]	5	3	0	2	0
Berg et al., 2001 [31]	25	20	0	5	0
O'Driscoll et al., 2001 [52]	7	4	1	1	1
Shin et Rosen, 2002 [29]	20	18	0	2	0
Irfam et Brem, 2002 [53]	6	5	1	0	0
Crisi et al., 2003 [54]	35	25	2	5	3
Arpino et al., 2004 [16]	45	30	8	6	1
Foster et al., 2004 [55]	35	29	1	4	1
Elskeikh et Siverman, 2005 [56]	33	29	0	4	0
Lavoue et al., 2007 [57]	48	46	0	0	2
Mahoney et al., 2006 [58]	27	19	3	4	1
Hwang et al., 2008 [59]	87	59	0	28	0
Londero et al., 2008 [60]	22	18	2	2	0
Faour et al., 2008 [61]	32	22	0	0	10
Total	427	327 (77)	18 (4)	63 (15)	19 (4)

trants survenus après NLI étaient localisés dans le même quadrant que la NLI initiale [26].

Les cancers invasifs qui se développent après NLI sont le plus souvent de type canalaire sauf dans l'étude de Fisher et al. où huit des neuf cancers homolatéraux (89%) après NLI étaient des lobulaires infiltrants [26]. Une sur-représentation des lobulaires infiltrants est cependant observée dans toutes les études, variant de 23 [24] à 89% [26] alors que les cancers lobulaires infiltrants ne représentent dans population générale que 5 à 15% de l'ensemble des cancers du sein [2].

Le risque cumulé sur la vie de cancer invasif pour le sein controlatéral à une NLI varie de 0 à 16% selon les séries et est en moyenne de 3,5% (Tableau 2). Ce taux est voisin de celui observé pour le sein homolatéral.

Le délai de survenue du cancer infiltrant est plus long pour le sein controlatéral que pour le sein homolatéral. Dans l'étude de Fisher et al., 56% de l'ensemble des cancers invasifs homolatéraux sont diagnostiqués au cours des cinq premières années d'observation contre seulement 30% pour le sein controlatéral [26].

Concernant le type histologique, une sur-représentation des cancers lobulaires infiltrants est également le plus souvent rapportée pour le sein controlatéral, variant de 44 à 75% [26,27]. Cependant, cette sur-représentation est moins importante que pour le sein homolatéral.

Facteurs de risque de cancer invasif après diagnostic de NLI

Peu d'études ont essayé d'identifier ces facteurs car la plupart des séries n'avaient pas une puissance suffisante. De plus, les résultats sont parfois contradictoires d'une étude à l'autre.

Bodian et al., à partir d'une série de 236 NLI ayant développé 62 cancers invasifs dans le suivi, ont rapporté quatre

facteurs significativement liés au risque de cancer invasif [25] :

- l'âge inférieur à 40ans au moment du diagnostic de NLI avec un risque relatif de cancer par rapport à la population générale de 10,5 alors qu'il était de 5,4 pour l'ensemble des NLI ($p < 0,01$) ;
- un antécédent de cancer invasif du sein chez la mère ou la sœur augmentait le risque de cancer invasif après NLI uniquement chez les femmes de moins de 40 ans ;
- l'étendue de la lésion estimée par le pourcentage d'acini atteints par la NLI. Le risque relatif par rapport à la population générale de cancer invasif était de 2 si moins de 90% des acini étaient envahis versus 6 pour plus de 90% ($p = 0,05$) ;
- une réintervention pour NLI ($p < 0,01$), mais seulement 16 patientes entraient dans cette catégorie.

Dans l'étude de Li et al., portant sur 4490 NLI ayant développé 282 cancers invasifs, aucune des variables étudiées : âge, origine ethnique, type de chirurgie (tumorectomie ou mastectomie) n'était liée au risque de développement d'un cancer invasif. La médiane du suivi n'est cependant pas précisée dans cet article [28].

La série de Chuba et al. est la plus importante avec 4853 NLI développant 350 cancers invasifs avec un recul de sept à 31 ans. Trois facteurs étaient identifiés comme liés au risque de développer un cancer invasif [24] :

- l'âge, mais le résultat est opposé à celui de Bodian et al. [25], puisque ici les femmes de moins de 40ans au moment du diagnostic de NLI avaient moins de risque de développer un cancer invasif ;
- le type de chirurgie avec plus de risque de cancer invasif quand un traitement conservateur du sein était réalisé par rapport à une mastectomie ;

Tableau 2 Risque de cancer invasif après néoplasie lobulaire intra-épithéliale (NLI).
Risk of invasive breast cancer after lobular intra-epithelial neoplasia.

Auteur, année	Suivi (années)	Nombre total de NLI	Patientes développant un cancer invasif (CCIS exclu) n (%)	Cancers invasifs homolatéraux		Cancers invasifs controlatéraux	
				Nombre de femmes à risque	Cancers n (%)	Nombre de femmes à risque	Cancers n (%)
Hutter et Foote, 1969 [62]	4–27 ^c	46	14 (30)	40	10 (25)	46	4 (9)
Wheeler et al., 1974 [40]	16 ^a	38	4 (11)	25	1 (4)	32	3 (9)
Andersen, 1977 [63]	16 ^a	47	11 (23)	44	9 (20)	47	4 (8)
Haagensen et al., 1978 [17]	14 ^a	211	30 (14)	—	—	—	—
Rosen et al., 1978 [34]	24 ^a	99	32 (32)	99	17 (17)	99	16 (16)
Rosen et al., 1981 [37]	16–29 ^c	101	7 (7)	17	2 (12)	101	5 (5)
Ciatto et al., 1992 [64]	65,3 ^a	60	6 (10)	37	5 (14)	60	1 (2)
Carson et al., 1994 [65]	7 ^b	65	3 (5)	51	3 (6)	60	0 (0)
Zurrida et al., 1996 [66]	3,8 ^b	157	8 (5)	135	4 (3)	157	6 (4)
Habel et al., 1997 [67]	4–23 ^c	—	—	—	—	282	10 (4)
Ottesen et al., 2000 [35]	10 ^b	100	13 (13)	100	11 (11)	100	2 (2)
Goldstein et al. 2001 [68]	22 ^a	82	15 (18)	82	13 (16)	82	7 (9)
Claus et al., 2003 [27]	5,2 ^b	—	—	—	—	692	25 (4)
Page et al., 2003 [36]	18–53 ^c	161	24 (15)	161	18 (11)	161	6 (4)
Fisher et al., 2004 [26]	12 min ^d	180	19 (11)	180	9 (5)	180	10 (6)
Chuba et al., 2005 [24]	7–31 ^c	4853	350 (7)	3141	93 (3)	4422	171 (4)
Li et al., 2006 [28]	5–18 ^c	4490	282 (6)	4490	165 (4)	4490	116 (3)
Total		10 690	818 (8)	8602	360 (4,2)	11 011	386 (3,5)

NLI : néoplasie lobulaire intra-épithéliale ; CCIS : cancer canalaire in situ

^a Selon les publications, le suivi est donné en moyenne

^b Selon les publications, le suivi est donné en médiane

^c Selon les publications, le suivi est donné par un intervalle correspondant au recul par rapport aux dates d'inclusion

^d Selon les publications, le suivi est donné par le nombre X minimum d'années de recul noté Xmin.

- la période d'étude. Pour une raison incomplètement comprise, peut être en partie du fait de l'amélioration du dépistage mammographique, les femmes chez lesquelles une NLI a été diagnostiquée entre 1973 et 1985 avaient un risque cumulé de cancer invasif à cinq ans de 2,9% versus 4,7% pour les NLI diagnostiqués entre 1986 et 1998.

En conclusion, les données actuelles de la littérature ne permettent pas une évaluation fiable des facteurs de risque de développer un cancer invasif du sein après diagnostic de NLI. L'identification de ces facteurs est cependant fondamentale pour guider la prise en charge thérapeutique.

Prise en charge des NLI

NLI isolée sur une biopsie mammaire

Il s'agit d'une éventualité rare représentant de 0,34 à 2,9% des biopsies mammaires [6]. La rareté de cette situation explique que la prise en charge soit discutée. Certains auteurs proposent une exérèse [29], alors que d'autres la considèrent inutile [30]. D'autres proposent une exérèse uniquement lorsque la NLI est associée à une masse ou à des calcifications [31,32]. Pour un autre groupe, l'exérèse serait indiquée uniquement lorsqu'il y a une discordance entre la mammographie et l'histologie ou si l'étude histologique doute avec un contingent canalaire [33].

Le [Tableau 3](#) donne une évaluation du risque de diagnostiquer un cancer canalaire in situ ou un cancer invasif lorsqu'une zonectomie est réalisée après un diagnostic de NLI sur biopsie mammaire. Le risque d'observer un cancer invasif est en moyenne de 5% pour les hyperplasies lobulaires atypiques (NLI de grade 1) et de 10% pour les cancers lobulaires in situ (NLI de grade 2 et 3). La plupart des auteurs s'accordent donc actuellement pour proposer une zonectomie lorsqu'une biopsie mammaire retrouve pour principale anomalie une NLI.

NLI isolée sur pièce de zonectomie

Traitement chirurgical

Il n'y a pas de consensus sur le traitement chirurgical des NLI. Dans la littérature, celui-ci va de la biopsie plus ou moins large [17,34–36] à la mastectomie uni-, voire bilatérale [37,38]. L'absence de consensus est liée à la rareté de cette pathologie et au long délai d'apparition des cancers infiltrants, rendant les études épidémiologiques difficiles. Historiquement, le choix du traitement a été lié à la controverse de savoir si la NLI est un simple facteur de risque de cancer invasif ou un précurseur non obligatoire.

Historique du traitement chirurgical. Lorsque Foote et Stewart ont décrit le CLIS celui-ci était considéré comme une lésion cancéreuse relevant du même traitement que les autres formes de cancer du sein, à savoir la mastectomie [1]. Cette attitude a été prédominante pendant les 30 années suivantes [5].

Cependant, au cours des années 1970–1980, plusieurs séries de patientes traitées par simple biopsie et avec des suivis supérieurs à 20 ans ont été publiées [17,34,39]. Ces études ont montré que les cancers apparaissant après NLI

étaient le plus souvent de type canalaire et que le risque de cancer pour le sein controlatéral était proche de celui du sein homolatéral [39,40]. La NLI a alors été considérée comme un facteur de risque de cancer du sein, avec pour seul traitement radical logique la mastectomie bilatérale. Celle-ci était cependant inutile pour plus de 75% des patientes et difficile à accepter pour les femmes alors que le traitement conservateur se développait pour le cancer invasif. La simple surveillance a donc été proposée.

Les données récentes remettent en question la notion de simple facteur de risque de cancer invasif pour les NLI et montrent que dans certains cas la NLI est un précurseur du cancer invasif avec les arguments suivants :

- le cancer invasif se développe le plus souvent dans le même quadrant que la NLI [26] ;
- même si, quantitativement, les cancers qui se développent après NLI sont le plus souvent de type canalaire il y a une sur-représentation des lobulaires invasifs, faisant évoquer une transformation de la néoplasie lobulaire atypique en cancer lobulaire invasif. L'hyperplasie canalaire atypique, souvent associée à l'hyperplasie lobulaire, pourrait rendre compte des cancers canaux observés [41] ;
- NLI et cancer lobulaire infiltrant sont tous deux caractérisés par la perte d'expression de la protéine d'adhésion E-cadhérine [42,43]. D'autres arguments issus de la génétique étayaient la thèse de la transformation comme la constatation d'une inactivation par méthylation des mêmes gènes dans la néoplasie lobulaire intra-épithéliale et le cancer lobulaire associé [44].

Tendance actuelle du traitement chirurgical. Dans les publications postérieures à 2000 que nous avons identifiées, le traitement était majoritairement conservateur [24,26–28,36]. Dans l'étude de Page et al., seule une biopsie était réalisée [36] et dans celle de Fisher et al., le traitement a toujours été une tumorectomie [26]. Dans les trois autres études, la tumorectomie représentait 68 à 86% des cas, la mastectomie 12 à 28% et la simple biopsie 4 à 8% des indications thérapeutiques [24,27,28].

Le problème des marges chirurgicales n'est pas résolu, aucune étude n'ayant pu évaluer leur impact. Pour beaucoup d'auteurs, il n'y a pas d'indication de reprise chirurgicale, le CLIS étant souvent multifocal. De plus, l'expérience issue des séries de patientes traitées par biopsie simple et suivies au-delà de 20 ans a montré une absence d'évolution chez plus de 75% des femmes, laissant supposer une régression spontanée de certaines lésions [5]. Cependant, beaucoup d'auteurs recommandent d'avoir des marges saines en cas de NLI de grade 3 et notamment de type pléomorphe [45].

Il n'y a pas d'indication de curage axillaire dans le traitement d'une NLI qui est une lésion non invasive.

Pour le sein controlatéral, la biopsie systématique a été le standard pendant de nombreuses années, associée à la mastectomie homolatérale [37]. De façon évidente, cette biopsie n'a de valeur que positive et sa réalisation conduit à augmenter le nombre de mastectomies bilatérales. Elle a donc été progressivement abandonnée et n'est plus mentionnée dans les publications postérieures à 2000.

Tableau 3 Risque d'observer un cancer canalaire in situ ou un cancer invasif lorsqu'une zonectomie est réalisée après une biopsie mammaire ne retrouvant qu'une néoplasie lobulaire intra-épithéliale.
Risk of ductal carcinoma in situ or invasive breast cancer on subsequent lumpectomy when lobular intraepithelial neoplasia is diagnosed on core needle biopsy.

Auteur, année	HLA à la biopsie (NLI grade 1)			CLIS à la biopsie (NLI grade 2 et 3)		
	n	CCIS à la chirurgie n (%)	Cancer invasif à la chirurgie n (%)	n	CCIS à la chirurgie n (%)	Cancer invasif à la chirurgie n (%)
Burak et al., 2000 [69]	6	1 (17)	0 (0)	—	—	—
Berg et al., 2001 [31]	6	1 (17)	0 (0)	8	0 (0)	0 (0)
O'Driscoll et al., 2001 [52]	—	—	—	7	0 (0)	1 (14)
Renshaw et al., 2002 [30]	6	0 (0)	0 (0)	9	0 (0)	0 (0)
Shin et Rosen, 2002 [29]	6	0 (0)	1 (17)	14	1 (7)	2 (14)
Irfam et Brem, 2002 [53]	7	1 (14)	0 (0)	—	—	—
Dmytrasz et al., 2003 [70]	6	2 (33)	1 (17)	—	—	—
Crisi et al., 2003 [54]	3	0 (0)	0 (0)	13	0 (0)	2 (15)
Middleton et al., 2003 [32]	6	0 (0)	4 (67)	9	0 (0)	2 (22)
Yeh et al., 2003 [71]	12	1 (8)	0 (0)	3	0 (0)	0 (0)
Bauer et al., 2003 [72]	—	—	—	7	0 (0)	1 (14)
Arpino et al., 2004 [16]	—	—	—	21	1 (5)	2 (10)
Foster et al., 2004 [55]	14	2 (14)	0 (0)	12	2 (17)	2 (17)
Elskeikh et Siverman, 2005 [56]	20	4 (20)	1 (5)	13	0 (0)	4 (31)
Mahoney et al., 2006 [58]	10	0 (0)	1 (10)	10	2 (20)	2 (20)
Margenthaler et al., 2006 [73]	19	0 (0)	3 (16)	16	1 (6)	3 (19)
Renshaw et al., 2006 [74]	40	0 (0)	1 (3)	52	1 (2)	1 (2)
Karabakhtsian et al., 2007 [76]	63	3 (5)	2 (3)	29	2 (7)	3 (10)
Cangiarella et al., 2008 [6]	18	0 (0)	1 (6)	20	1 (5)	1 (5)
Hwang et al., 2008 [59]	48	0 (0)	0 (0)	39	5 (13)	4 (10)
Sohn et al., 2008 [75]	11	0 (0)	0 (0)	8	0 (0)	0 (0)
Total	301	15 (5)	15 (5)	290	16 (6)	30 (10)

CCIS: cancer canalaire in situ; HLA: hyperplasie lobulaire atypique; CLIS: cancer lobulaire in situ; NLI: néoplasie lobulaire intra-épithéliale.

Traitements non chirurgicaux

La radiothérapie ne fait pas partie du traitement standard d'une NLI [26].

L'hormonothérapie (anti-estrogènes) est plus intéressante puisque ces tumeurs expriment dans la grande majorité des cas des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone. L'étude NSABP P-1 a évalué la prise de 20 mg de Tamoxifène® par jour pendant cinq ans versus placebo chez des femmes à risque de développer un cancer du sein. Mille trois cent trente-huit femmes ont été randomisées. Après sept ans, le risque cumulé de cancer invasif était de 42,5/1000 dans le groupe placebo et 24,8/1000 dans le groupe Tamoxifène® (RR=0,57; IC 95%: 0,46–0,70) [46]. Les anti-estrogènes pourraient ainsi être envisagés pour les NLI de grade 2 ou 3, la surveillance simple étant proposée pour les grades 1 [26]. En France et dans cette indication, les anti-estrogènes ne sont autorisés que dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Dépistage du cancer invasif

Les femmes ayant une NLI constituent une population à risque de cancer invasif du sein. Les modalités du dépistage ne sont cependant pas codifiées, en particulier, concernant

l'imagerie. L'IRM peut paraître attractive en raison de sa sensibilité supérieure à celle de la mammographie mais les faux positifs générateurs de biopsies inutiles et coûteuses sont fréquents [47].

NLI associée à un autre contingent histologique sur pièce de zonectomie

Le traitement est guidé par la prise en charge de l'autre contingent histologique. Dans la plupart des études [48,49], mais avec quelques exceptions [50], la présence de NLI ne modifie pas le risque de récurrence locale ni la survie après tumorectomie et radiothérapie. La présence de NLI n'est donc pas non plus dans cette situation un argument pour pratiquer une mammectomie [26].

Conclusion

De nombreuses inconnues persistent sur l'histoire naturelle des NLI. L'identification des facteurs de risque de développer un cancer invasif après un diagnostic de NLI reste une priorité afin de guider la prise en charge thérapeutique.

Compte tenu de leur rareté, seules des études multicentriques permettront de mieux comprendre les NLI, et en particulier ses liens avec les CCIS de bas grade. Nous proposons la création d'un observatoire national des pathologies à risque de cancer invasif du sein.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Foote FWJ, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ. A rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941;17:491–6.
- [2] Tavassoli FA, Millis RR, Boecker W, Lakhani SR. Lobular neoplasia. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs*. Lyon: IARC Press; 2003. p. 60–2.
- [3] Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. Atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible cancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:231–73.
- [4] Vos C, Haar NT, Rosenberg C, Peterse JL, Cleton-Jansen AM, Cornelisse CJ, et al. Genetic alterations on chromosome 16 and 17 are important features of ductal carcinoma in situ of the breast and are associated with histologic type. *Br J Cancer* 1999;81:1410–8.
- [5] Goldschmidt RA, Victor TA. Lobular carcinoma in situ of the breast. *Semin Surg Oncol* 1996;12:314–20.
- [6] Cangiarella J, Guth A, Axelrod D, Darvishian F, Singh B, Simsir A, et al. Is surgical excision necessary for the management of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ diagnosed on core needle biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:979–83.
- [7] Li CI, Daling JR, Malone KE. Age specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1008–11.
- [8] Barchielli A, Paci E, Giorgi D. Recent trends of in situ carcinoma of the breast and mammographic screening in Florence area, Italy. *Cancer Causes Control* 1999;10:313–7.
- [9] Levi F, Te VC, Randimbison L, La Vecchia C. Trends of in situ carcinoma of the breast in Vaud, Switzerland. *Eur J Cancer* 1997;33:903–6.
- [10] Li CI, Wiss NS, Stanford JL, Daling JR. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer* 2000;88:2570–7.
- [11] Biglia N, Mariani L, Sgro L, Mininanni P, Moggio G, Sismondi P. Increased incidence of lobular breast cancer in women treated with hormone replacement therapy: implications for diagnosis, surgical and medical treatment. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:549–67.
- [12] Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D. Hormonal therapy for menopause end breast cancer risk by histological type a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:910–8.
- [13] Claus EB, Stowe M, Carter D. Breast carcinoma in situ: risk factors and screening patterns. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1811–7.
- [14] Gill JK, Press MF, Patel AV, Bernstein L. Oral contraceptive use and risk of breast carcinoma in situ (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17:1155–62.
- [15] Bratthauer GL, Moifar F, Stamatakis MD, Mezzetti TP, Shekitka KM, Man YG, et al. Combined E-cadherin and high molecular weight cytokeratin immunoprofile differentiates lobular, ductal, and hybrid mammary intraepithelial neoplasias. *Hum Pathol* 2002;33:620–7.
- [16] Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004;6:R149–56.
- [17] Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978;42:737–69.
- [18] Hanby AM, Hughes TA. In situ and invasive lobular neoplasia of the breast. *Histopathology* 2008;52:58–66.
- [19] Droufakou S, Deshmane V, Roylance R, Hanby A, Tomlinson I, Hart IR. Multiple ways of silencing E-cadherin gene expression in lobular carcinoma of the breast. *Int J Cancer* 2001;92:404–8.
- [20] Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Hara-wira P, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392:402.
- [21] Keller G, Vogelsang H, Becker I, Hutter J, Ott K, Candidus S, et al. Diffuse gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation. *Am J Pathol* 1999;155:337–42.
- [22] Lu YJ, Osin P, Lakhani SR, Di Palma S, Gusterson BA, Shipley JM. Comparative genomic hybridization analysis of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia and potential roles for gains and losses of genetic material in breast neoplasia. *Cancer Res* 1998;58:4721–7.
- [23] Green AR, Krivinskas S, Young P, Rakha EA, Paish EC, Powe DG, et al. Loss of expression of chromosome 16q genes DPEP1 and CTFC in lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:59–66.
- [24] Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2005;23:5534–41.
- [25] Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia: long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996;78:1024–34.
- [26] 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;100:238–44.
- [27] Claus EB, Stowe M, Carter D, Holford T. The risk of a contralateral breast cancer among women diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ: data from the Connecticut cancer registry. *Breast* 2003;12:451–6.
- [28] Li C, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1998-2001. *Cancer* 2006;106:2104–12.
- [29] Shin SV, Rosen PP. Excisional biopsy should be performed if lobular carcinoma in situ is seen on needle core biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:697–701.
- [30] 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.
- [31] Berg WA, Mrose HE, Ioffe OB. Atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ at core needle breast biopsy. *Radiology* 2001;18:503–9.
- [32] Middleton LP, Grant S, Stephens T, Stelling CB, Sneige N, Sahim AA. Lobular carcinoma in situ diagnosed by core needle biopsy: when should it be excised? *Mod Pathol* 2003;16:120–9.
- [33] Liberman L, Sama M, Susnik B, Rosen PP, La Trenta LR, Morris EA, et al. Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: surgical biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:291–9.
- [34] Rosen PP, Liberman PH, Braun DW, Kosloff C, Adair F. Lobular carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg Pathol* 1978;2:225–51.

- [35] Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Christensen IJ, Andersen JA. Carcinoma in situ of the female breast, 10 years follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:197–210.
- [36] Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WDJr, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003;361:125–9.
- [37] Rosen PP, Braun DW, Lyngholm B, Urban JA, Kinne DW. Lobular carcinoma in situ of the breast: preliminary results of treatment by ipsilateral mastectomy and contralateral breast biopsy. *Cancer* 1981;47:813–9.
- [38] Walt AJ, Simon M, Swanson GM. The continuing dilemma of lobular carcinoma in situ. *Arch Surg* 1992;127:904–9.
- [39] McDivitt RW, Hutter RV, Foote FWJr, Stewart FW. In situ lobular carcinoma: a prospective follow-up study indicating cumulative patient risks. *JAMA* 1967;201:82–6.
- [40] Wheeler JE, Enterline HT, Roseman JM, Tomasulo JP, McIlvaine CH, Fitts WTJr, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast, Long term follow-up. *Cancer* 1974;34:554–63.
- [41] 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;9:127–31.
- [42] Vos CB, Cleton-Jansen AM, Berx G, de Leeuw WJ, ter Haar NT, van Roy F, et al. E-cadherin inactivation in lobular carcinoma in situ of the breast: an early event in tumorigenesis. *Br J Cancer* 1997;76:1131–3.
- [43] Sarrio D, Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sanchez-Estevéz C, Guo M, Herman JG, et al. Epigenetic and genetic alterations of APC and CDH1 genes in lobular breast cancer: relationships with abnormal E-cadherin and catenin expression and microsatellite instability. *Int J Cancer* 2003;106:208–15.
- [44] Fackler MJ, McVeigh M, Evron E, Garrett E, Mehotra J, Polyak K, et al. DNA methylation of RASSF1A, HIN-1, RAR-beta, Cyclin D2 and twist in situ and invasive lobular breast carcinoma. *Int J Cancer* 2003;107:970–5.
- [45] Chi-Shern Ho B, Hoon Tan P. Atypical hyperplasia and in situ breast carcinoma. *Pathology* 2009;41:28–35.
- [46] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, 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;97:1652–62.
- [47] Port ER, Park A, Borgen PI, Morris E, Montgomery LL. Results of MRI screening for breast cancer in high risk patients with LCIS and atypical hyperplasia. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1051–7.
- [48] Abner AL, Connolly J, Recht A, Bornstein B, Nixon A, Hetelekidis S, 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;88:1072–7.
- [49] Bear HD, Carter WHJr, Grimes MM. Despite limited data, coexistent lobular carcinoma in situ should not be a contraindication to breast cancer conservation for women with invasive breast cancer. *Cancer* 2000;88:982–3.
- [50] Sasson AR, Fowble B, Hanlon AL, Torossian MH, Freedman G, Boraas M, et al. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stage I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer* 2001;91:1862–9.
- [51] Philpotts LE, Shaheen NA, Jain KS, Carter D, Lee CH. Uncommon high risk lesions of the breast diagnosed at stereotactic core needle biopsy: clinical importance. *Radiology* 2000;216:831–7.
- [52] O'Driscoll D, Britton P, Bobrow L, Wishart GC, Sinnatamby R, Warren R. Lobular carcinoma in situ on core biopsy, What clinical significance. *Clin Radiol* 2001;56:216–20.
- [53] Irfan K, Brem RF. Surgical and mammographic follow up of papillary lesions and atypical lobular hyperplasia diagnosed with stereotactic vacuum assisted biopsy. *Breast* 2002;8:230–3.
- [54] Crisi GM, Mandavilli S, Cronin E, Ricci A. Invasive mammary carcinoma after immediate and short term follow-up for lobular neoplasia on core biopsy. *Am J Surg Pathol* 2003;27:325–33.
- [55] Foster MC, Helvie MA, Gregory NE, Rebner M, Nees AV, Paramagul C. Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core needle biopsy: is excisional biopsy necessary. *Radiology* 2004;231:813–9.
- [56] Elsheikh TM, Siverman JF. Follow up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ. *Am J Surg Pathol* 2005;29:534–43.
- [57] Lavoué V, Graesslin O, Classe JM, Fondrinier E, Angibeau H, Levêque J. Management of lobular neoplasia diagnosed by core needle biopsy: study of 52 biopsies with follow-up surgical excision. *Breast* 2007;16:533–9.
- [58] Mahoney MC, Robinson-Smith TM, Shaughnessy EA. Lobular neoplasia at 11-gauge vacuum assisted stereotactic biopsy: correlation with surgical excisional biopsy and mammographic follow-up. *AJR* 2006;187:949–54.
- [59] Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol* 2008;813–9.
- [60] Londero V, Zuiani C, Linda A, Vianello E, Furlan A, Bazzocchi M. Lobular neoplasia: core needle biopsy underestimation of malignancy in relation to radiologic and pathologic features. *Breast* 2008;17:623–30.
- [61] Faour I, Al Salam S, El Terifi H, El Taji H. The use of vacuum assisted biopsy device (mammotome) in the early detection of breast cancer in the united Arab Emirates. *Ann NY Acad Sci* 2008;1138:108–13.
- [62] Hutter RV, Foote FW. Lobular carcinoma in situ: long term follow up. *Cancer* 1969;24:1081–5.
- [63] Andersen JA. Lobular carcinoma in situ of the breast: an approach to rational treatment. *Cancer* 1977;39:2597–602.
- [64] Ciatto S, Cataliotti L, Cardona G, Bianchi S. Risk of infiltrating breast cancer subsequent to lobular carcinoma. *Tumori* 1992;78:244–6.
- [65] Carson W, Sanchez-Forgach E, Stomper P, Penetrante R, Tsangaris TN, Edge SB. Lobular carcinoma in situ: observation without surgery as an appropriate therapy. *Ann Surg Oncol* 1994;1:141–6.
- [66] Zurrida S, Bartoli C, Galimberti V, Raselli R, Barletta L. Interpretation of the risk associated with the unexpected finding of lobular carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 1996;3:57–61.
- [67] 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;225:69–75.
- [68] Goldstein NS, Kestin LL, Vicini FA. Clinicopathologic implications of E-cadherin reactivity in patients with lobular carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2001;92:738–47.
- [69] Burak WE, Owens KE, Tighe MB, Kemp L, Dinges SA, Hitchcock CL, et al. Vacuum assisted stereotactic breast biopsy. *Arch Surg* 2000;135:700–3.
- [70] Dmytrasz K, Tartter PI, Mizrachy H, Chimitz L, Rosenbaum Smith S, Estabrook A. The significance of atypical lobular hyperplasia in percutaneous breast biopsy. *Breast* 2003;9:10–2.
- [71] Yeh IT, Dimitrov D, Otto P, Miller AR, Kahlenberg MS, Cruz A. Pathologic review of atypical hyperplasia identified by image guided breast needle core biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:49–54.
- [72] Bauer VP, Ditkoff BA, Schnabel F, Brenin D, El-Tamer M, Smith S. The management of lobular neoplasia identified on percutaneous core breast biopsy. *Breast* 2003;9:4–9.
- [73] Margenthaler JA, Duke D, Monsees BS, Barton PT, Clark C, Dietz JR. Correlation between core needle biopsy and exci-

- sonal biopsy in breast high risk lesions. *Am J Surg* 2006;192:534–7.
- [74] Renshaw AA, Derhagopian RP, Martinez P, Gould EW. Lobular neoplasia in breast core needle biopsy specimens is associated with a low risk of ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2006;126:310–3.
- [75] Sohn VY, Arthurs ZM, Kim FS, Brown TA. Lobular neoplasia? Is surgical excision warranted? *Am Surg* 2008;72:172–7.
- [76] Karabakhtsian RG, Johnson R, Sumkin J, Dabbs DJ. The clinical significance of lobular neoplasia on breast core biopsy. *Am J Surg Pathol* 2007;31:717–23.