

유방의 관상피내암종의 조직학적 분류와 생물학적 표지자

영남의대 일반외과학교실, 병리학교실*

이수정 · 김동석*

= Abstract =

Histologic Grading and Biomarkers of Ductal Carcinoma In Situ

Soo Jung Lee, M.D. and Dong Suk Kim, M.D.*

Department of General Surgery and Pathology*,

College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

We analyzed the clinical features of 30 cases of pure ductal carcinoma in situ (DCIS). And to compare the histologic grading system for DCIS, we graded the DCIS according to the Lagio's, Poller's, Silverstein's and Holland's classification. In order to compare histologic grading and status of biomarkers such as estrogen receptor, progesterone receptor, c-erbB-2, p53 and ki 67, immunohistochemical method for biomarkers was used. The most common pure and mixed type were cribriform and cribriform and micropapillary DCIS, respectively. Distribution of histologic grading according to the Lagio's, Holland's and Silverstein's except Poller's classification were similar, and about 2/3 of cases were high grade. High grade lesions more frequently lack estrogen and progesterone receptors ($p < 0.05$), have overexpression of the c-erbB-2 and p53 ($p < 0.05$). In summary, adequate histologic grading and biomarkers were very important in DCIS. (Korean J of Breast Cancer 1998;1:131~138)

Key Words: Breast carcinoma, DCIS, Histologic grading

서론

유방의 관상피내암은 1893년 Bloodgood¹⁾에 의해 처음 기술된 이래로 조직학적 소견이 예후와 밀접한 관계가 있다는 사실이 알려진 이후 예후적 측면을 고려한 다수의 유사한 분류법들이 나와 있으나 아직 통일된 분류법은 없는 실정이다. 그것은 관상피내암종의 성장형태가 너무나 다양하기 때문이다. 이는 핵의 분화정도, 면포형피사의 유무 및 성장유형 등이 병변마다 서로 조금씩 다르며, 여러 가지 유형들이 혼합되어 존재하거나, 어느 유형에도 정확히 맞지 않는 경우가 있으며 병리학자 간의 의견이 서로

달라서 주관적인 경우가 많아 최근 객관적인 기준을 정립하고자 많은 연구가 이루어지고 있다.

1980년 이후 가장 보편적으로 사용하고 있는 것은 5가지 유형으로서 여기에는 면포형(comedo), 사상형(cribriform), 유두형(papillary), 충실형(solid), 그리고 미세유두형(micropapillary)으로 분류되며 이것은 주로 전형적인 성장유형의 형태학적인 특성에 따른 분류였다^{2,3)}. 이러한 성장유형에 따른 분류로서는 애매한 유형이나 혼합된 유형 또는 너무나 주관적인 판단 등으로 환자의 예후와 관련된 정확한 분류를 할 수 없었다. 그리하여 1980년대 말부터 객관적 분류기준을 위해 종양세포의 핵등급과 면포형 피사소견이 분류기준으로 추가되면서 관상피내암종의 분

류 또는 등급매김이 본격적으로 시작되었다⁴⁻¹¹⁾.

아울러 관상피내암종의 생물학적 특성을 알기 위해 호르몬수용체, 핵염색체 배수성검사, 세포증식능, c-erbB-2 및 p53 단백 등에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다¹²⁻²⁰⁾. 따라서 저자들은 순수 관상피내암 조직을 저자들에 따른 여러 가지 분류법에 따라 조직학적 등급을 매겨 차이점을 조사하고 이들 조직에서 생물학적 표지자를 조사하여 등급에 따른 차이가 있는지를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1988년 6월부터 1997년 2월까지 영남대학교 의과대학 일반외과에서 수술한 관상피내암종 중에서 미세침윤이 있는 것을 제외한 순수 관상피내암종 30예를 재조직 검사하여 임상적인 분석과 함께 조직학적 분류법에 따른 등급을 매겼으며(Fig. 1), 이들 조직에서 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, c-erbB-2, p53, ki67을 면역조직화학적 검사방법으로 측정하며 등급에 따른 차이가 있는지를 분석하였다.

4가지 조직학적 분류법은 Lagios분류법, Silver

유방의 관상피내암종의 조직학적 소견 평가서			
환자명(나이):		차트번호:	병리번호:
1. DCIS의 조직학적 등급			
Low	Intermediate	High	분류불가이면 내용기록
Lagios ('90) Poller ('94) Holland ('94) Silverstein ('95) Tavassoli ('95)	IV DCIS-N Well NHG-N Gr 1	III Nonpure Comedo Intermediately NHG+N Gr 2	II, I Comedo Poorly HG Gr 3
2. 전 체: 1) NG: 1, 2, 3 2) NCR: (-), (+), (++) 3) 슬라이드 장수 4) 유형(%)			
3. Histologic pattern 1: 1) %, Predominant or NOT 2) NG: I II III 3) NCR: (+) (-) 4) ER: (+) (-) 5) PR: (+) (-) 6) p53: (+) (-) 7) Her-2 (+) (-) 8) Ki-67 9) p53 and HER-2 동시(+)의 이중염색		4. Histologic pattern 2: 1) % 2) NG: I II III 3) NCR: (+) (-) 4) ER: (+) (-) 5) PR: (+) (-) 6) p53: (+) (-) 7) Her-2 (+) (-) 8) Ki-67 9) p53 and HER-2 동시(+)의 이중염색	
5. Other patterns			
6. Associated with: ADH, Paget's disease, Multiple papillomas Others:			
7. 기 타:			

Fig. 1. The working sheet that the author uses for assessment of histological findings of ductal carcinoma in situ.

Table 1. Age distribution of DCIS

Age	No. of cases
20-29	2
30-39	5
40-49	13
50-59	7
60-69	2
70-79	2

Mean age, 46.9; SD, 11.424; Range of age, 29-72.

Table 2. Clinical symptoms of DCIS

Symptoms	No. of cases (%)
Mass	23(74.2)
Nipple discharge	7(22.6)
Pain	3(9.7)
Paget's disease	4(12.9)
No symptom	2(6.5)

Table 3. Size of DCIS

Size	No. of cases
< 1	6
1-2 cm	6
2-3 cm	4
3-4 cm	7
4-5 cm	0
5 >	4

stein 분류법, Poller 분류법, Holland 분류법을 사용하였으며 low와 intermediate grade는 1군, high grade는 2군으로 분류하여 생물학적 표지자와 비교분석하였다.

결 과

총 30예의 평균연령은 46.9 ± 11.4 세였으며, 40대 이하가 가장 많았고 그 다음이 50대였다. 그리고 폐경기 이전에 발생한 것이 21예로 90%였다(Table 1). 주된 증상으로는 촉진되는 종괴가 23예(74.3%), 혈성유두 분비가 7예(22.6%), 유두궤양이 4예, 동통이 3예였

Table 4. Mammographic findings of DCIS

Finding	No. of cases (%)
Mass only	6
Microcalcification only	10
Mass+Microcalcification	6
Asymmetric density	2

Table 5. Operative procedure of DCIS

Procedure	No. of cases
Breast conserving	5
Modified RM*	25

* Radical mastectomy.

으며 우연히 검진상 발견된 경우도 2예가 있었다(Table 2).

병변의 크기(n=27)는 2 cm 이하가 12예, 2-5 cm가 11예, 5 cm 이상이 4예였으며 다발성분포(multicentricity)는 2예였다(Table 3).

유방촬영술 사진의 분석이 가능하였던 24예 중에서 미세석회화 침착이 10예, 종괴형성이 6예, 전자의 2가지 소견이 모두 관찰된 경우가 6예, 비대칭음영(asymmetric density)이 2예였다(Table 4).

변형근치 유방절제술을 한 경우가 25예, 유방보존술을 한 경우가 5예였으며 액와 림프절 전이가 된 예는 없었다(Table 5).

조직학적 유형상 한가지 형태의 순수형이 13예, 혼합형이 17예였으며 순수형 중 사상형이 9예, 편포형이 3예, 충실형이 1예였으며, 혼합형에는 사상형과 미세유두형이 8예, 사상형과 편포형이 4예 순이었다(Table 6).

Lagios 분류법에 의하면 type I과 II가 18예, type III가 7예였으며 Silverstein (Van Nuys)분류로는 NHG-N (nonhigh grade without necrosis)가 6예, NHG+N가 4예, HG형이 20예였다.

Poller 분류법에 의하면 DCIS-N형이 8예, non-purecomedo형이 18예, comedo형이 4예였다.

Holland 분류법에 의하면 intermediate differentiated type이 10예, poorly differentiated type이 20예

Table 6. Histological subtypes of DCIS

Subtypes	No. of cases (%)
Pure type	13(43.3)
Cribriform	9(69.2)
Comedo	3(23.1)
Solid	1(7.7)
Nonpure type	17(56.7)
Cribriform+Micropapillary	8(47.1)
Cribriform+Comedo	4(23.5)
Micropapillary+Papillary	1
Micropapillary+Papillary+Cribriform	1
Micropapillary+Solid+Cribriform	1
Cribriform+Solid+Papillary	1
Cribriform+Solid+Papillary+Micropapillary	1

Table 7. Histologic grading for DCIS

	Low	Intermediate	High
Lagios ('90)	IV 0	III 7 (28%)	I, II 18 (72%)
Silverstein ('95)	NHG-N 6 (20%)	NHG+N 4 (13.3%)	HG 20 (66.7%)
Poller ('94)	DCIS-N 8 (26.7%)	Nonpurecomedo 18 (60%)	Comedo 4 (13.3%)
Holland ('94)	Well 0	Intermediate 10 (33.3%)	Poorly 20 (66.7%)

Table 8. Biomarkers of DCIS according to the grading

	Group I (n=10)(%)	Group II (n=19)(%)	Total (n=29)(%)
ER	8 (80)	8 (42.1)	16 (15.2)
PR	9 (90)	5 (26.3)	14 (48.3)
P53	2 (20)	13 (68.4)	15 (51.7)
C-erbB-2	1 (10)	11 (57.9)	12 (41.4)
Ki67	6.43%	5.89%	6.05%

였다. 전체적으로 볼 때 Poller 분류법을 제외하고는 등급분포가 일치하였으며 고등급(high grade)의 빈도가 많은 것을 알 수 있었다(Table 7).

에스트로겐 수용체 양성빈도는 1군에서 80%, 2군에서 42%였으며 프로게스테론 수용체 양성율은 1군과 2군에서 각각 90%와 26.3%로서 등급이 낮을수

록 높은 양성율을 나타내었다($p<0.05$).

p53 단백질의 발현은 1군과 2군에서 각각 20%, 68.4%였으며, c-erbB-2는 10%와 57.9%로서 1군에 비해 2군에서 빈도가 높아서 고등급일수록 양성율이 높았다($p<0.05$). 그러나 ki67은 각 군 간의 차이가 없었다(Table 8). 국소재발은 2예에서 있었으며

모두 5 cm 이상의 크기였으며 조직학적으로는 고등급으로서 국소재발시 조직소견은 침윤성 관상암이었다. 그러나 모집단이 적고 사망한 예가 없어서 생존율에 대한 비교는 할 수 없었다.

고 찰

관상피내암종은 선별유방촬영(screening mammography) 등의 도입으로 서구 뿐 만 아니라 우리나라에서도 증가추세에 있어서 미국의 경우 새로 유방암으로 진단되는 환자의 12.5%를 차지한다고 한다²¹⁾. 한국인의 유방암의 평균연령은 47세라고 알려져 있으며²²⁾ 본 연구에서 관상피내암종의 평균연령도 46.9세로서 이와 유사하였다. 대부분의 관상피내암종의 임상증상은 없는 것이 대부분이나 증상이 있다면 종괴가 촉진되거나 혈성분비물 또는 Paget's disease를 가지는 경우가 많다. 증상이 있었던 경우는 이들과 유사하였으나 증상이 없었던 경우는 2예에 지나지 않았으며 이는 아직 서구에 비해 선별유방촬영의 도입이 미비한 때문이라고 생각된다. 관상피내암종의 유방촬영술의 주된 소견은 미세석회화 침착, 미세석회화침착과 종괴소견, 종괴소견 그리고 특별한 소견이 없는 경우라고 알려져 있으며²³⁾, 이번 연구에서도 이와 유사하였다.

관상피내암종을 크게 면포형과 비면포형으로 구분하였을 때 면포형이 25%, 비면포형이 75%를 차지한다고 한다. 이 중 면포형의 42%가 비면포형과 혼재해 있었으며 비면포형의 30%가 여러가지 조직형태와 혼재하여 있으며, 이 중 가장 많은 것이 사상형과 미세유두형이 혼재한 것이었다고 보고하였다²⁴⁾. 저자들의 경우에는 면포형이 7예(23%)였으며 이 중 비면포형의 하나인 사상형과 혼재해 있었던 경우가 4예 있었다. 한가지 형태만 존재하는 순수형이 13예(43.3%)였고 2가지 이상의 유형이 존재한 것이 17예(56.7%)였으며 이 중 사상형과 미세유두형이 혼재한 것이 가장 많았던 것은 이들과 유사하였다.

이러한 성장유형에 따른 분류로서는 애매한 유형이나 혼합된 유형 또는 주관적인 판단 등에 의해 환자의 예후와 관련된 정확한 분류를 할 수가 없었다. 따라서 객관적인 분류를 위한 기준으로 Lagios 등

1989년 중앙세포의 핵등급과 면포형피사의 소견을 추가하여 관상피내암종을 면포형(1형), 피사를 동반하는 사상형이나 유두형(II형), 사상형이면서 핵은 중등도의 비정형(III형), 미세유두형이거나 피사를 동반하지 않는 사상형(IV형)으로 분류하였다^{4,6)}. 이들이 분류한 유형에 따른 재발율에 있어서는 1형과 2형은 26개월 추적기간에서 25%의 재발율을 보인 반면 제3형과 4형은 68개월 추적기간 중 12.6%의 낮은 재발율을 보여 제1형과 2형을 고등급으로, 제3형과 4형을 저등급으로 묶어서 분류하였다^{4,6)}. 그러나 높은 핵등급을 보이면서 면포성피사가 없는 경우와 중등도의 핵등급을 보이면서 면포성피사가 심한 경우들은 Lagios의 방법으로는 분류할 수 없다는 단점이 있다.

1994년 Poller 등⁹⁾은 핵의 비정형이나 성장유형보다는 면포형피사의 유무를 가장 중요하게 생각하여 면포형, 순수면포형이 아닌형, 피사가 없는 관상피내암종으로 분류하였다. 그들은 등급에 따른 S-phase fraction을 조사한 결과 면포형이 12.46%, 순수면포형이 아닌 경우가 7.94%, 그리고 피사가 없는 관상피내암이 4.86%로 고등급일수록 높아서 순수면포형이 예후가 나쁘다고 하였다. 또한 재발율에 있어서도 7년간의 추적조사에서 순수면포형은 10.5%, 순수면포형이 아닌 경우는 9.8%, 그리고 피사가 없는 관상피내암은 3.8%로서 등급이 높을수록 재발율도 높았다. 재발율에 있어서 순수면포형이나 순수면포형이 아닌 경우가 비슷하므로 크게 두군으로 분류할수도 있으며, 그렇게 되면 면포형 피사의 유무가 재발을 판단하는데 중요하다고 생각된다.

또한 1994년 Holland 등¹⁰⁾은 세포핵의 분화정도를 주소견으로 하고 구조의 분화정도를 부소견으로 하여 관상피내암종을 고분화, 중분화, 저분화로 분류하였다. 이들은 세포핵의 분화정도를 평가할 때 핵의 크기로 평가하는 것이 아니라 다형성의 정도로서 평가했다는 점이 특이하다. 따라서 높은 핵등급의 세포핵들은 거의 대부분 크기가 크지만 핵의 크기가 작더라도 크기나 모양의 다양성이 있으면 높은 등급을 부여하므로 핵의 크기를 중요하게 생각하는 Lagios 등^{4,6)}의 의견과는 크게 상반된다.

Holland 등¹⁰⁾은 중앙의 세포와 구조의 분화정도가

관상피내암종에는 항상 관찰되므로 이들을 분류하는데 좋은 지표가 된다고 하였으나 면포형 피사의 유무를 분류기준에 넣지 않은 것은 쉽게 이해가 가지 않는 부분이다.

Lagios는 면포성피사의 유무가 관상피내암종의 국소재발을 예견하는데 가장 중요한 소견이라고 주장하는 Lagios 등⁴⁾, Solin 등²⁵⁾, Ottessen 등²⁶⁾, 그리고 Zafrani 등²⁷⁾의 보고를 인용하면서 Holland의 주장을 반박하였다. 그러나 아직 그들의 분류법에 따른 예후에 대한 결과는 아직 없으므로 계속적으로 지켜봐야 할 것으로 생각된다.

최근에 Silverstein 등¹¹⁾이 예후를 고려한 새로운 분류법을 소개하였는데 그들은 이 분류법을 Van Nuys분류법이라고 하였다. 이 분류법에서는 고핵등급과 면포형피사의 두 소견을 종합하여 등급을 부여하여 non-high grade without necrosis (Group 1), non-high grade with necrosis (Group 2) 및 high grade (Group 3)의 세 군으로 나누었다. 여기서 non-high grade와 high grade의 의미는 Bloom과 Richardson²⁸⁾의 핵등급 기준에 따라 적용하므로 쉬우나 핵등급 3에 해당하는 세포가 차지하는 비율이 없는 점과 면포형피사의 유무를 결정할 때 양적인 기준이 없다는 점이다. 이들의 분류의 특징은 고핵등급을 가지는 경우 면포형피사의 유무를 따지지 않는다는 점인데 이는 고핵등급군에서도 피사의 유무를 중요하게 생각하는 Zafrani 등²⁷⁾과는 상반되는 점이다.

위에서 언급한 보고자들에 따른 분류법이 각기 달라서 저자들은 각각의 분류법에 따라 등급을 매긴 후 저등급과 중간등급을 1군으로 하고 고등급을 2군으로 하였을 때, Poller 분류법을 제외한 나머지 3가지 분류법에 의한 분포가 등급 거의 비슷함을 알 수 있었으며 조사된 대상 중 1군 보다는 2군에 속하는 것이 많아서 고등급의 관상피내암이 많은 것을 알 수 있었다. 위에서 언급한 최근의 분류법들을 종합하면 성장유형은 무사하고 핵등급과 면포형피사만을 중요시하는 것으로 생각된다.

관상피내암종의 생물학적 특성을 추정하기 위한 방법으로 여러 가지 생물학적 표지자가 사용되어 왔다. 고등급의 면포형의 경우 에스트로겐 수용체의 양성빈도가 낮으며, 증식 속도는 빠르며, 이수성

(aneuploidy)을 보이는 경우가 많고, c-erbB-2 유전자 발현이 높고, p53단백 발현이 높거나, 혈관형성(angiogenesis)이 활발하다는 보고가 많다¹²⁻²⁰⁾. 저자들의 경우에도 고등급일수록 에스트로겐과 프로게스테론 양성율이 낮은 것과, p53단백발현이 높았던 것은 이들의 결과와 유사하였다. 따라서 관상피내암이라도 예후가 나쁜 고등급의 조직학적 유형일수록 생물학적 표지자도 예후가 나쁜 경향이 있음을 알 수 있었다. 향후 관상피내암이 증가되고 유방보존술식 등과 같이 수술방법을 결정하는데 있어서 관상피내암의 병리학적 소견과 생물학적 표지자가 매우 중요한 역할을 하므로 우리나라에서도 통일된 분류법을 사용한 공동연구가 필요하다고 생각된다.

결 론

관상피내암의 임상소견은 기왕의 보고들과 유사하였다. 관상피내암 중 사상형이 가장 많았으며 순수형 보다는 혼합형이 많았고 혼합형 중에는 사상형과 미세유두형이 가장 많았다. 30예의 관상피내암을 여러가지 분류법에 따라 분류하였을 때 Poller분류법을 제외한 Silverstein분류법, Lagios분류법, 그리고 Holland분류법에 의한 등급은 대체로 일치하였으며, 저등급의 관상피내암 보다는 고등급인 경우가 많았다. 고등급일수록 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 양성율이 낮았으며 c-erbB-2와 p53의 양성율은 높았다.

따라서 관상피내암의 조직학적 등급과 생물학적 표지자는 수술방법 및 예후를 알 수 있는 중요한 소견이라고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Bloodgood JC: Comedo carcinoma (or comedo adenoma) of the female breast. *Am J Cancer* 22: 842-853, 1934
- 2) Azzopardi J: Problems in breast pathology. W.B. Saunders, Philadelphia, 128, 1979
- 3) World Health Organization: Histological typing of breast tumors. 2nd ed, World Health Organization,

Geneva, 1981

- 4) Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR: Mammographically detected ductal carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 63:618-624, 1989
- 5) Lagios MD: Ductal carcinoma in situ. Pathology and treatment. *Surg Clin North Am* 70(4):853-871, 1990
- 6) Lagios MD: Ductal carcinoma in situ: controversies in diagnosis, biology, and treatment. *Breast J* 1(2): 68-78, 1995
- 7) Taviassoli FA, Man Y: Morphofunctional features of intraductal hyperplasia, atypical intraductal hyperplasia, and various grades of intraductal carcinoma, *Breast J* 1(3):155-162, 1995
- 8) Tavassoli FA: Pathology of the breast. Appleton & Lange, Norwalk, 229, 1992
- 9) Poller DN, Silverstein MJ, Galea M, Locker AP, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a proposal of a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erbB-2 protein expression. *Mod Pathol* 7(2):257-262, 1994
- 10) Holland R, Peterse JL, Millis RR, Eusebi V, et al: Ductal carcinoma in situ: A proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 11(3):167-180, 1994
- 11) Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, et al: Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 345:1154-1157, 1995
- 12) Bur ME, Zimarowski MJ, Schnitt SJ, Baker S, et al: Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 69:1174, 1992
- 13) Meyer JS: Cell kinetics of histologic variants of in situ breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 7: 171, 1986
- 14) Killeen JL, Namiki H: DNA analysis of ductal carcinoma in situ of the breast: a comparison with histologic features. *Cancer* 68:2602, 1991
- 15) van de Vijver MJ, Peterse JL, Mooi WJ, Wisman P et al: Neu-protein overexpression in breast cancer: association with comedo-type ductal carcinoma in situ and limited prognostic value in stage II breast cancer. *N Engl J Med* 319:1239, 1988
- 16) Bartkova J, Barnes DM, Millis RR, et al: Immunohistochemical demonstration of c-erbB-2 protein in mammary ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol* 21:1164, 1990
- 17) Lodato RF, Maguire HC Jr, Greene MI, et al: Immunohistochemical evaluation of c-erbB-2 oncogene expression in ductal carcinoma in situ and atypical ductal hyperplasia of the breast. *Mod Pathol* 3:449, 1990
- 18) Poller DN, Roberts EC, Bell JA, Elston CW, et al: p53 protein expression in mammary ductal carcinoma in situ: relationship to immunohistochemical expression of estrogen receptor c-erbB-2 protein. *Hum Pathol* 24:463, 1993
- 19) O'Malley FP, Vnencak-Jones CL, Dupont WD: p53 mutations are confined to comedo type ductal carcinoma in situ of the breast: immunohistochemical and sequencing data. *LabInvest* 71:67, 1994
- 20) Guidj AJ, Fischer L, Harris JR, Schmitt SJ: Microvessel density and distribution in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 85:614, 1994
- 21) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program public use CD-ROM (1973-1992). Bethesda, MD: National Cancer Institute, DCPC, Surveillance Program, Cancer Statistics Branch, 1995
- 22) Lee CH, Lee SJ, Kwun KB, Kang KJ, et al: Characteristics of distant metastasis according to the location of the breast cancer. *JKSS* 52(6):932-939
- 23) Stomper PC, Connolly JL: Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic calcifications and tumor subtype. *AJR* 159:483-485, 1992
- 24) Lenington WJ, Jensen RA, Dalton LW, Page DL: Ductal carcinoma in situ of the breast: heterogeneity of individual lesions. *Cancer* 73:118, 1994
- 25) Kuske R, McCormick B, et al: Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation: correlation of pathologic parameters with outcome of treatment. *Cancer* 71:2532-2542, 1993

- 26) Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Zedeler K, Andersen JA: Ductal carcinoma in situ of the female breast: short-term results of a prospective nationwide study. *Am J Surg Pathol* 16(12):1183-1196, 1992
- 27) Zafrani D, Leroyer A, Fourquet A, Laurent M, et al: Mammographically-detected ductal in situ carcinoma of the breast analyzed with a new classification. a study of 127 cases: correlation with estrogen and progesterone receptors, p53 and c-erbB-2 proteins, and proliferative activity. *Semin Diag Pathol* 11(3): 208-214, 1994
- 28) Bloom HJG, Richardson WW: Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years, *Br J Cancer* 11:369-377, 1957
-