

유방 관상피내암종의 조직학적 분류

영남대학교 의과대학 병리학교실

김 동 석

서 론

유방의 관상피내암종(ductal carcinoma in situ, DCIS로 약함)은 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. 즉, 핵의 분화정도, 면포형 피사의 유무 및 성장유형 등이 병변마다 서로 조금씩 다르며 여러가지 유형들이 혼합되어 나타나는 경우가 많아 분류에 어려움이 있다. 한 연구에 의하면 면포형과 비면포형이 혼재하거나 두가지 이상의 비면포형이 혼재하는 경우는 각각 10%(10/100)와 23%(23/100)로써 모두 33%였다(Lennington 등, 1994). 또한 어느 유형에도 정확히 맞지 않는 경우가 있어 분류에 어려움이 많다. 즉, 핵등급이 낮으며 충실형이지만 면포형 피사가 동반되어 있는 경우, 사상형 또는 미세유두형이면서 핵등급이 높고 면포형 피사가 있는 경우, 그리고 핵등급이 높고 충실형이며 면포형 피사가 없는 경우 등이 이에 해당한다. 연구(Rogers, 1987)에 따라서는 크게 면포형(comedo type)과 비면포형(non-comedo type) 두가지로 나누기도 하나 너무 간단하여 이 역시 정확히 분류할 수 없는 예들이 있다. 따라서 관찰자간

의 의견이 서로 다르며 주관적인 경우가 많아 최근에는 관상피내암종의 분류에 있어서, 특히 예후판정의 측면에서 보다 객관적인 기준을 정립하고자 많은 연구가 이루어져 있다.

저자는 현재 증가 추세에 있는 유방암 특히 관상피내암종의 형태학적 분류법에는 어떤 것이 있는지 그리고 그들이 가지고 있는 장단점은 무엇인지를 문헌고찰을 통하여 알아봄으로서 관상피내암종의 형태학적인 측면에 대한 이해를 높여 관상피내암종에 대한 후향적 또는 전향적인 연구에 도움이 되고자 한다.

관상피내암종의 성장유형

관상피내암종은 유관내에만 국한되어 있고 주위 간질내로의 침윤이 없는 암종으로써 대부분 종말세관소엽단위(terminal duct-lobular unit)에서 발생하는 것으로 이해되고 있으며 다양한 성장유형을 보이나 대체로 면포형(comedo), 사상형(cribriform), 미세유두형(micropapillary) 및 충실형(solid)으로 나눌 수 있다(Azzopardi, 1979; World Health Organization, 1981). 이런 전형적인 성장유형의 형태학적 특징을 살펴보면 아래와 같다.

면포형은 크고 다형성이 심한 종양세포들이 관

내에서 충실성으로 성장하며 관중양부분에 괴사를 동반한다. 유사분열은 자주 관찰되는 편이며 관중양의 괴사된 부분은 흔히 거친 과립상의 석회화를 보이게 된다.

사상형은 관내에 크기가 서로 비슷한 둥근 모양의 소강들을 만들며 이들의 분포는 다양하게 나타난다. 구성하는 종양세포들은 대체로 작거나 중간 크기이며 핵은 과염색성이나 다형성은 심하지 않다. 유사분열과 면포형의 괴사는 흔하지 않다.

미세유두형은 가늘고 긴 유두모양으로 관강을 향하여 돌출된 형태로 자라며 유두끝은 기저부보다 넓어 곤봉모양을 취한다. 미세유두형은 유두형과는 달리 심유혈관성 증기를 가지지 않는다. 종양세포는 사상형과 같이 작거나 중간 크기이며, 핵은 과염색성이며 유사분열은 드물다.

충실형은 종양세포들이 관강을 완전히 채우고 있는 형태로서 소강이나 유두의 형성은 관찰되지 않는다. 종양세포는 작고 균일하거나 중간크기 또는 크고 다형성을 보이는 등 다양하다.

위에서 언급한 유형 이외에도 유두형(papillary), 밀착형(clinging), 낭내 유두형(intracystic papillary), 아포크린형(apocrine), 인환세포형(signet-ring cell), 낭성 과분비형(cystic hypersecretory), 내분비형(endocrine) 및 방추세포형(spindle cell) 등의 드문 유형들도 있다.

관상피내암종의 조직학적 분류

위에서 언급한 성장유형에 따른 분류로서는 애매한 유형이나 혼합된 유형 또는 너무나 주관적인 판단 등으로 환자의 예후와 관련된 정확한 분류를 할 수가 없었다. 따라서 보다 객관적인 분류기준이 필요하게 되었고 종양세포의 핵등급과 면포형 괴사의 소견이 분류기준으로 추가되었는데 이 두 소견이

관상피내암종의 분류 또는 등급매김에 본격적으로 적용된 것은 1980대 말부터이다. 따라서 Lagios 등(1989), Lagios(1990), Lagios(1995)에 의한 분류부터 대표적인 몇 가지를 살펴 보기로 한다.

Lagios 등(1989), Lagios(1990), Lagios(1995)은 성장유형, 핵등급 및 면포형 괴사의 유무 등의 소견을 종합하여 관상피내암종을 comedo(I형), cribriform/papillary with necrosis(II형), cribriform/intermediate(III형) 및 micropapillary(non-necrotic cribriform)(IV형)의 네가지 유형으로 분류하였다. 이들이 사용한 핵등급의 기준은 Bloom and Richardson(B-R)분류법(Bloom and Richardson, 1957)을 따랐다. Comedo형은 제 I형으로써 종양세포의 핵이 크고 다형성을 보이며 수포성 염색질을 가지고 핵인은 뚜렷하다. 유사분열은 자주 관찰되며 면포형 괴사가 항상 있다. Cribriform/papillary with necrosis형은 제 II형으로써 comedo형과는 성장형태만 다르며 나머지 소견은 동일하다. Cribriform/intermediate형은 제 III형으로써 종양세포들이 사상형으로 성장하며 중등도의 비정형을 보인다. 즉, 핵의 크기는 중간정도이며 염색질은 거칠며 핵인은 작고 불분명하다. 유사분열과 면포형 괴사는 흔하지 않다. Micropapillary/cribriform형은 제 IV형으로써 종양세포가 순한 핵을 가지며 염색질이 미세하다. 핵인, 유사분열 및 면포형 괴사등은 관찰되지 않는다. 유형에 따른 재발율에 있어서는 Type I과 II는 추적기간 26개월내에 25%(9/36)의 높은 재발율을 보인 반면 Type III와 IV는 68개월의 추적기간중 12.6%(10/79)의 낮은 재발율을 보여 Type I과 II를 고등급 병변(high-grade lesion)으로 묶고 Type III와 IV를 저등급 병변으로 묶어서 분류하였다. 실제적으로는 Lagios의 분류에 속하지 않는 유형들이 있는데, 높은 핵등급을 보이면서 면포형 괴사가 없는 경우와 중등도의 핵등급을 보이면서 면포형 괴사가 심한 경

우들은 Lagios의 방법으로는 분류할 수가 없어 앞으로 이에 대한 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각한다.

Tavassoli 등(1992), Tavassoli와 Man(1995)은 초기에는 관상피내암의 등급매김에 있어서 핵의 비정형, 면포형 피사의 유무 및 유사분열 수를 중요하게 생각하였으나 유사분열 수의 측정에 어려움이 있어 곧 이어서는 유사분열 수를 고려하지 않았고 핵의 비정형과 면포형 피사의 경중을 고려하여 Grade 1, 2 및 3의 세등급으로 나누었다. Grade 1은 핵의 비정형과 면포형 피사가 전혀 없는 경우이며, Grade 2는 핵의 비정형과 면포형 피사가 모두 경하거나 둘중 하나만 경한 경우이고, Grade 3는 핵의 비정형이 심한 경우로서 면포형 피사의 유무와는 상관이 없다. 또한 그들은 핵의 비정형과 면포형 피사의 정도에 따라 0점에서 2점의 점수를 부여한 후 각각의 점수의 합이 0이면 Grade 1, 1 또는 2이면 Grade 2, 3 또는 4이면 Grade 3으로 분류하는 방법을 시도중이다. 그리고 특수세포형인 투명세포형(clear cell), 방추세포형(spindle cell), 아포크린형(apocrine) 및 인환세포형(signet-ring cell)등도 핵의 비정형 점수를 2점 또는 3점(인환세포형)으로 부여하고 이 역시 면포형 피사에 해당하는 점수와 합하여 등급을 매긴다. 그러나 그들의 새로운 등급체계에 따른 재발율 등에 관한 연구결과는 아직 없다.

Poller 등(1994)은 관상피내암종의 등급매김에 있어서 핵의 비정형이나 성장유형보다 면포형 피사의 유무를 가장 중요하게 생각하여 comedo, non-pure comedo 및 DCIS without necrosis의 세등급으로 나누었다. 그들은 등급에 따른 S-phase fraction을 조사해 본 결과 comedo가 12.46, non-pure comedo가 7.94 그리고 DCIS without necrosis가 4.86으로 고등급일수록 의의있게 높았으며 c-erbB-2의 과표현도 고등급일수록 높아

pure comedo가 보다 더 공격적인 생물학적 특성이 있다고 하였다. 또한 재발율에 있어서도 7년간의 추적조사 기간중 pure comedo는 10.5%(19/181), non-pure comedo는 9.8%(5/51) 그리고 DCIS without necrosis는 3.8%(6/159)으로서 pure comedo가 DCIS without necrosis보다 의의있게 높았다. 그들의 자료를 분석해 보면 S-phase fraction 값이나 c-erbB-2 단백질의 과표현정도는 세등급으로 나누어지나 재발율에 있어서는 pure comedo와 non-pure comedo가 유사하여 저자의 생각으로는 크게 두개의 군으로 나눌 수도 있을 것 같다. 그렇게 되면 역시 면포형 피사의 유무가 재발을 판단하는데 중요하다고 할 수 있을 것으로 생각한다. 그러나 실제로 그들의 분류방법을 보면 몇가지 의문점이 생기게 된다. 첫째, 높은 핵등급을 가지면서 면포형 피사도 있으나 성장유형이 사상형이거나 미세유두형인 경우 non-pure comedo로 분류되므로 순수 면포형 관상피내암종과 다른 예후를 취할 것인지에 대한 의문점이고, 둘째, 이런 유형이 non-pure comedo로 분류될 수밖에 없는 중간 또는 낮은 핵등급을 가지는 사상형 관상피내암종에 면포형 피사가 동반되어 있는 예들과 같은 군으로 분류해도 되는 것인지에 대한 의문점이 생긴다. 셋째, 높은 핵등급을 가지면서 충실형의 성장유형을 보이는 예는 DCIS without necrosis군으로 분류될 수밖에 없는 모순점이 있다는 것이다. 넷째, 그들의 분류방법에 따르면 두가지 이상의 유형이 혼합되어 있는 경우에는 더 많은 유형쪽으로 분류를 하게 되는데, 만약 낮은 등급이 더 많은 분포를 보인다면 이런 경우에는 과연 낮은 등급에 의해 예후가 결정된다고 해석할 수 있을지 의문이 생긴다. 여하튼 이런 문제점은 앞으로 계속적으로 연구되어야 할 과제로 생각한다.

한편, Holland 등(1994)은 새로운 분류법을 소개하면서 세포핵의 분화정도(cytonuclear different-

iation)를 주소견으로 하고 구조의 분화정도 (architectural differentiation)를 부주소견으로 하여 관상피내암종을 고분화(well differentiated), 중분화 (intermediately differentiated) 및 저분화 (poorly differentiated)로 분류하였다. 실제로는 거의 대부분 핵등급에 따라 분류를 하게 되고 분류가 어려운 경우에 보조수단으로 구조의 분화정도로써 cellular polarization의 정도를 판단하여 최종등급을 부여하게 되는데, 이들이 세포핵의 분화정도를 가장 중요시한 것은 Second EORTC(The European Organization for Research and Treatment of Cancer-DCIS) Consensus Meeting(Dongen 등, 1992)에서 합의된 내용을 그대로 수용했기 때문으로 생각한다. 세포핵의 분화정도를 평가할 때 한가지 특이한 점은 단지 핵의 크기로 평가하는 것이 아니라 다형성의 정도로써 평가한다는 점이다. 따라서 높은 핵등급의 세포핵들은 거의 대부분 크기가 크지만 핵의 크기가 작더라도 크기나 모양의 다양성이 있다고 판단되면 높은 등급을 부여한다는 의미가 되어 핵의 크기를 중요하게 생각하는 Lagios 등(1989)의 의견과는 크게 상반된다고 할 수 있다. 또한 관상피내암종의 국소재발을 예견할 수 있는 조직소견으로서 핵등급이 중요하다는 것은 Lagios 등(1989)에 의해서 이미 보고되어 있어 전혀 새로운 사실은 아니다. Holland 등(1994)에 의한 분류법에는 종양의 세포와 구조의 분화정도가 관상피내암종에서 항상 관찰되므로 관상피내암종의 분류에 좋은 지표가 된다고 하였으며 피사의 유무를 분류기준에 넣지 않았다. 또한 면포형 피사의 소견을 단지 관상피내암종에 있어서 흔히 동반되는 소견으로만 생각하였고 이를 분류의 기준에 넣지 않은 것은 쉽게 이해가 가지 않는 부분으로서 Lagios(1995)는 면포형 피사의 유무가 관상피내암종의 국소재발을 예견하는데 중요한 소견으로 생각하는 Lagios 등(1989), Solin 등(1993),

Ottesen 등(1992) 및 Zafrani 등(1994)의 보고를 인용하면서 Holland 등(1994)의 주장을 반박하였다. 여하튼 Holland 등(1994)의 분류에 있어서 면포형 피사를 분류의 기준에 포함시키지 않은 것은 약간의 문제점으로 지적될 수 있을 것으로 생각하며 또한 그들의 분류법에 따른 예후에 대한 결과는 아직 없으므로 계속적으로 연구해 봐야할 것으로 여겨진다.

최근에 Sliverstein 등(1995)에 의해서 예후를 고려한 새로운 분류법이 소개되었는데 그들은 이 분류법을 Van Nuys 분류법이라고 하였다. Van Nuys분류에서는 고핵등급과 면포형 피사의 두 소견을 종합하여 등급을 부여하여 non-high grade without necrosis(Group 1), non-high grade with necrosis(Group 2) 및 high grade(Grade 3)의 세군으로 나누었다. 여기서 non-high grade와 high grade의 의미는 B-R 핵등급 기준에 따라 3등급에 해당하느냐 아니냐로 결정하게 되어 비교적 적용하기가 쉬우나 핵등급 3에 해당하는 세포가 차지하는 비율에 대한 정의는 없다. 또한 피사의 유무는 면포형 피사의 유무로 결정하나 피사의 유무를 판단하는 양적기준은 없다. 그들에 의하면 총 238명의 관상피내암종중 Group 1, 2 및 3가 각각 3.8%(3/80), 11.1%(10/90) 및 26.5%(18/68)의 국소재발을 보여 등급간의 분명한 차이가 있었다고 하였다. 이들의 분류의 특징은 고핵등급을 가지는 경우 면포형 피사의 유무를 따지지 않는다는 점인데, Zafrani 등(1994)은 고핵등급군 중에서도 중등도 이상의 피사를 보이는 군과 없거나 미약한 피사를 보이는 군간에 Ki-67 표지수치가 각각 90%와 53%로 심한 차이를 보여 고등급군에 있어서도 피사의 유무가 중요함을 강조하였다. 따라서 저자의 생각으로는 관상피내암종을 크게 고핵등급군과 저핵등급군으로 나누고 또 이것을 각각 면포형 피사가 있는 군과 없는 군으로 나누어서 조사해

보는 것이 바람직하리라고 생각한다. 이와같이 연구자들간의 분류의 기준이 서로 다르고, 통일된 방법이 없으므로 저자는 나름대로의 working sheet를 만들어 기록하고 있으며, 호르몬 수용체

상태, p53단백 및 c-erbB-2 단백질의 결과를 함께 기록해 두어 장차 한국인의 관상피내암종의 특성을 연구하는데 필요한 기초자료로 제공하고자 하며 이를 사진 1에 소개한다.

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

핵등급과 면포형 피사의 기준

관상피내암종의 분류기준으로 가장 중요한 조직학적 소견은 종양세포의 핵등급과 면포형 피사의 유무이다. 이중 핵등급은 국소재발과 밀접한 관련이 있어 일반적으로 고등급일수록 재발율이 높다고 알려져 있다. 그러나 각 연구마다 그들이 사용한 핵등급의 기준이 서로 같지 않은 경우가 있어 연구끼리 서로 비교할 때 반드시 확인하여야 한다. 관상피내암종에 있어서 핵등급의 기준은 침윤성 관상피내암종에서 흔히 사용되는 B-R 등급체계를 준용하는데 Bellamy 등(1993)은 B-R 등급체계를 따르기는 하나 핵등급 2와 3을 모두 고등급으로 분류하므로 핵등급 3을 고등급으로 분류하는 다른 연구(Lagios 등, 1989; Lagios, 1990; Solin 등, 1993; Silverstein 등, 1995; Lagios, 1995)와는 직접 비교할 수 없다. Holland 등(1994)은 핵등급을 가장 중요하게 다루면서 나름대로 정의한 핵등급 기준을 기술하고 있으나 한가지 특이한 점은 핵등급에 있어서 일차적으로 핵의 크기보다 핵의 다형성을 더 중요하게 생각하고 있어 핵의 크기가 작더라도 다형성이 있으면 고등급으로 분류하였다. 이 부분은 쉽게 이해할 수 없는 부분이며 앞으로 검증을 받아야 할 부분으로 생각한다. 한편, 핵등급의 판정에 있어서 높은 핵등급을 나타내는 종양세포의 비율에 대한 정의는 없으나 전체 종양세포의 5%이상을 차지하면 의의있다고 판정하는 것이 바람직할 것으로 생각한다.

면포형 피사는 관상피내암종의 분류에 있어서 매우 중요한 소견으로서 Poller 등(1994)의 경우 핵등급은 전혀 고려하지 않고 일차적으로 면포형 피사의 유무만을 따지며 그 다음으로 성장유형을 중요하게 생각하고 있다. 그러나 면포형 피사를 정의하는 피사의 양적 기준은 없다. 단, 몇몇 종양 세포들이 피사를 일으켰으나 몇 개씩 흩어져 있는

모습이면 면포형으로 취급하지 않는다. Solin 등(1993)은 면포형 피사의 정도에 따라, 전혀 없는 경우를 "absent", 면포형 피사가 종양성 변화를 보이는 관구조의 반이하에서 보이던 "focal" 그리고 50%이상에서 관찰되면 "marked"라고 정의하여 분석해 본 결과 "focal"과 "marked"가 각각 5%와 13%의 국소재발을 보여 분명한 차이가 있다고 하여 면포형 피사의 양도 예후판단에 중요함을 주장하였다. Bellamy 등(1993)은 침범된 세관구조내에서 피사가 차지하는 면적이 종양세포보다 많아야 면포형 관상피내암종이라고 하였으며 그렇지 않은 경우는 "solid DCIS with necrosis"으로 분류하였다. 그러나, Holland 등(1994)은 면포형 피사를 관상피내암종의 분류기준에 넣지 않고 단지 흔히 동반될 수 있는 소견으로 생각하고 있어 이는 Lagios(1995)에 의해 크게 반박당하고 있다. 저자의 경우 면포형 피사의 유무는 한 개의 관구조에서라도 관의 중앙부에 분명한 피사의 집단이 형성되어 있으면 면포형 피사가 있는 것으로 판정하고 있다.

생물학적 표지자 (biological markers)

관상피내암종의 생물학적 특성을 추정하기 위한 방법으로써 조직학적 소견이외에 호르몬 수용체를 비롯하여 핵염색체 배수성 검사, 세포증식능, Her-2/neu(c-erbB-2) 및 p53 단백질에 대한 연구가 많이 이루어져 있으며, 고등급이거나 면포형이 저등급이나 비면포형에 비해 에스트로젠 및 프로그스테론 수용체 양성율이 낮으며, 증식능이 높고 p53이나 c-erbB-2의 발현율이 높다고 알려져 있다 (Lagios, 1995; Tavassoli and Man, 1995).

요 약

관상피내암종의 조직학적 분류에 있어서 그 기

준으로써 공통적으로 사용된 소견은 핵등급, 면포형 피사 및 성장유형이었다. 그러나 최근의 분류(Tavassoli, 1992; Tavassoli and Man, 1995; Poller 등, 1994; Holland 등, 1994; Silverstein 등, 1995; Millis, 1996)에서는 핵등급과 면포형 피사만을 분류의 기준으로 사용하고 있고 성장유형은 포함시키지 않는 경향이 있는 것 같다. 이는 관상피내암종의 성장유형은 너무나 다양하고 혼합형으로 자라는 경우가 많아 관찰자간의 재현성이 떨어지고, 이와 반대로 핵등급이나 면포형 피사는 관찰자간의 재현성이 비교적 높을 뿐만 아니라 여러 가지 생물학적 표지자와도 관련이 잘 지워지기 때문으로 생각한다. 관상피내암종의 분류나 등급매김에 있어서는 연구자마다 사용하는 용어가 다르고 그들이 정한 등급의 기준이 서로 다르나 대체로 세 등급으로 나뉘어짐을 알 수 있었다. 한편, 국내에서는 유방의 관상피내암종에 대한 연구가 미흡한 실정이므로 이에 대한 지속적인 자료의 축적과 연구가 필요하리라 생각한다.

참 고 문 헌

Azzopardi J: Problems in breast pathology. W.B. Saunders, Philadelphia, 1979, p 128.

Bellamy COC, McDonald C, Salter DM, Chetty U, Anderson TJ: Noninvasive ductal carcinoma of the breast: The relevance of histologic categorization. *Hum Pathol* 24: 16-23, 1993.

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.

Dongen JA, Holland R, Peterse JL, Fentiman IS, Lagios MD, Millis RR, Recht A: Ductal

carcinoma in-situ of the breast; Second EORTC consensus meeting. *Eur J Cancer* 28(213): 626-629, 1992.

Holland R, Peterse JL, Millis RR, Eusebi V, Faverly D, van de Vijver MJ, Zafrani B: Ductal carcinoma in situ: A proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 11(3): 167-180, 1994.

Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR: Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 63: 618-624, 1989.

Lagios MD: Ductal carcinoma in situ. *Pathology and treatment. Surg Clin North Am* 70(4): 853-871, 1990.

Lagios MD: Ductal carcinoma in situ: Controversies in diagnosis, biology, and treatment. *Breast J* 1(2): 68-78, 1995.

Lennington WJ, Jensen RA, Dalton LW, Page DL: Ductal carcinoma in situ of the breast. Heterogeneity of individual lesions. *Cancer* 73: 118-124, 1994.

Millis RR: Classification of ductal carcinoma in situ of the breast. *Adv Anat Pathol* 3(2): 114-129, 1996.

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.

Poller DN, Silverstein MJ, Galea M, Locker AP, Elston CW, Blamey RW, Ellis IO: 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.
- Rogers LW: Carcinoma in situ(CIS). In Page DL, Anderson TJ: *Diagnostic histopathology of the breast*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987, p 157.
- Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, Lewinsky B et al.: Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 345: 1154-1157, 1995.
- Solin LJ, Yeh I, Kurtz J, Fourquet A, Recht A, 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.
- Tavassoli FA, Man Y: Morphofunctional features of intraductal hyperplasia, atypical intraductal hyperplasia, and various grades of intraductal carcinoma. *Breast J* 1(3): 155-162, 1995.
- Tavassoli FA: *Pathology of the breast*. Appleton & Lange, Norwalk, 1992, p 229.
- World Health Organization: *Histological typing of breast tumors*. 2nd ed, World Health Organization, Geneva, 1981.
- Zafrani B, Leroyer A, Fourquet A, Laurent M, Trophime D, Validire P, Sastre-Garau X: 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.