

Pathologic Overview of Screening Detected Breast Lesions

공 경 업

울산의대 서울아산병원 병리과

1. 병리과에서는 유방검체를 어떻게 처리하나?

1970대 중반까지 거의 대부분의 유방 생검은 비정상적으로 만져지는 병변만을 대상으로 하였으며, 생검된 조직은 거의 대부분 직경이 1 cm 이상으로 진단하기에도 쉬웠고, 다른 연구를 하기에도 충분하였다. 그 이후 유방촬영술(mammography)이 개발되고, 최근에는 집단 검진의 도입으로 screening mammography의 이용이 보편화되면서 증상이 없거나 만져지지 않는 병변들의 발견이 많아지고 있다. 현재 많은 생검들이 임상적으로는 정상이나 유방 촬영에서 이상소견이 있을 때 시행된다. 이전에는 만져지지 않는 병변의 진단은 침을 이용한 위치 결정(needle localization)에 의해 행해졌으나 최근 들어 세침흡인 세포검사(fine needle aspiration biopsy), 침 생검(core biopsy), 맘모톰 생검(mammotome biopsy) 등이 많이 행해지고 있다. 그러나, 이 병변들 중 악성이 많이 고려되는 병변의 one-stage operation이나 악성으로 진단된 병변의 유방보존술(conservation surgery)을 고려할 경우 수술 전 위치 결정에 따른 수술적 생검(localization biopsy)이 아직도 많이 시행되고 있는데 이들 검체의 적절한 처리가 정확한 진단, 후속되는 치료 방침 및 예후 결정에 중요하므로 이들을 정리해 보고자 한다.

가. 유방촬영술(Mammography)에서 인지된 유방 병변의 육안 검색법

유방 촬영에서 이상소견이란 미세석회화(microcalcification)와 비정상적인 방사선 음영(abnormal density)이다. 석회화는 생검조직의 육안소견에서 이상소견과 함께 동반될 때도 있고, 그렇지 않을 때도 있다. 무엇보다도 검체를 다루기 전에 검체 촬영술(specimen mammography)을 찍는 것이 localization biopsy에는

필수적이다. localization biopsy가 많고 이들을 정확하게 다루는 미국 같은 경우에는 specimen mammography를 찍을 수 있는 장비가 병리과에 갖추어져 있는 경우가 많으나 한국의 현실이 그렇지 못하므로 방사선과에서라도 반드시 사진을 찍고 병변의 위치를 파악한 후 검체를 다루어야 한다. Specimen radiography의 장점은 magnification view를 얻을 수 있고, 검체 압박을 통해 좀 더 나은 해상도의 방사선 이미지를 얻을 수 있어 병변의 위치 파악이 용이하다는 것이다. 그러나 더 나은 질의 specimen radiography를 얻었다 하더라도 원래 찍었던 mammography와의 비교는 필수적이며, 특히 abnormal density에 의한 병변일 경우 더욱 필수적이다. 또한 병리과에 조직이 도착될 때까지 조직이 잘려서는 안되고, 조직의 절제연은 잉크를 칠해서 절제연에 암이 있는지 확인할 수 있는 조치를 취해야 한다. 유방촬영에서 확인된 병변이 1.0 cm 미만인 경우 절대로 동결절편 검사를 시행하지 않는 것을 원칙으로 한다. 그러나 동결절편 검사가 불가피한 경우 병변의 절반 이상은 영구절편 제작을 위하여 반드시 남겨두어야 한다. 유방생검은 정확한 진단을 위한 것이기 때문에 ER, PR 등의 다른 검사는 부수적으로 시행되어야 된다. 조직의 절개로 인해 현미경 검사를 위한 조직의 손실도 초래되지만, 주변조직의 형태가 변형되기도 하고, 이로 인해 침습암종, 반흔, 또는 선증식증 등의 침습암종과 육안으로 구별이 되지 않는 병변의 감별에 방해가 될 수도 있기 때문이다. 작은 병변이 침습암종으로 확인되면, 종양의 등급과 호르몬 수용체의 양성 정도가 서로 비례하는 점을 고려하여, 종양의 등급을 정하고, 고정된 조직으로 호르몬 수용체에 대한 면역조직화학 염색을 시행한다. 동결절편 검사에서 관상피내암종이 의심되면, 특수 연구를 해서는 안 된다. 모든 조직은 영구 절편제작에 사용하는 것을 원칙으로 한다. 석회화 때문에 제거된 조직은 반드시 석회화 병변이 절제되었는지 확인하기 위

하여 조직을 방사선학적으로 검사하여야 한다. 생검조직은 수술 전 유방촬영 소견과 비교하기 위하여 손상시키지 않아야 한다. 조직을 가능한 얇게(3 mm 내외) 절편으로 자르고, 암으로 의심되는 병변이 없으면, 동결절편 제작을 시행하지 않는다. 일단 석회화된 병변이 확인되면, 병리의사는 따로 이름표를 만들어 석회화된 부분의 절편을 제작하여 유리 슬라이드에서 칼슘을 확인한다. 칼슘이 확인되지 않으면, 그 블록을 방사선학적으로 검사하여 더 깊은 부분에 칼슘이 있는지 확인하고, 남은 조직이 있으면, 역시 방사선으로 검사하여 석회화된 부분이 절편 제작에 포함되지 않고 남아 있는지를 확인한다. 유방촬영술로 확인된 석회화가 H&E 염색에서 확인되는 것은 hydroxyapatite이고 calcium oxalate crystal은 잘 보이지 않는다. 이러한 것은 편광현미경으로 검사하거나 pH 7.0에서 alizarin red S로 염색하여 관찰한다. 드물게 칼슘이 확인되지 않는 경우가 있는데, 이러한 것은 낮은 pH에서 조직이 고정되어, 칼슘이 떨어져 나가거나, 기계적 손상으로 절편 제작 과정에서 없어지거나 아니면 확인되지 않는 다른 원인으로 인해 발생할 수 있다.

나. Mammographic Localization Biopsy for Ductal Carcinoma In Situ: A Simple Mapping Technique for Sampling and Size Estimation By Usha Raju, MD

Localization biopsy를 행하는 이유 중에 하나가 암의 유무를 확인하는 것이고, 암일 경우 진행 정도에 따라 앞으로의 치료 및 예후를 결정하게 되는데 결국 주로 문제가 되는 것이 관상피내암종이다. 특히 관상피내암종의 크기 결정이 최근에 많이 시행되고 있는 conserving operation과 후속되는 방사선 치료 여부를 결정하는 주요 인자가 되므로 병리의사는 이에 대한

보고를 명확히 해야 할 의무가 있다. 특히 mammography만으로 크기를 측정했을 때 1-2 cm 정도 작게 보고되는 경우가 종종 있기 때문에 이에 대한 확인에 있어서는 병리의사의 책임이 무겁다고 할 수 있다. Localization biopsies를 다루는 방법에 대해서 Schnitt와 Connolly 등이 제안한 방법이 있으나 이 방법은 시간이 많이 소요되어 한국 현실에 도입하기는 어렵다고 생각되며, 최근 Raju가 보고한 방법이 비교적 간단하여 도입이 용이하여 본 병원에서 시행하고 있으므로 이 방법을 간단히 소개하고자 한다.

Protocol for Biopsy Evaluation and Sampling

1. The specimen radiograph is reviewed to note the location and extent of calcifications (Fig. 1a).
2. The specimen is oriented according to the specimen radiograph and inked with one or more colors to identify different surfaces if indicated (Fig. 1b). The specimen is fixed intact in buffered formalin at least for a few hours prior to sectioning.
3. A diagram of the specimen is drawn freehand or by tracing it off of the film over a lighted box. The wire and the marker needle placed by the radiologist and any orientation sutures placed by the surgeon are also included in the drawing.
4. The specimen is serially sectioned with attention to the area of the marker needle (Fig. 1c).
5. Sampling:

Small biopsies: Sequential sections of the entire tissue are submitted, up to 10 blocks. Sections are recorded on the diagram. Alternate surfaces are marked or placed face down to be cut sequentially. A section key is included in the report speci-

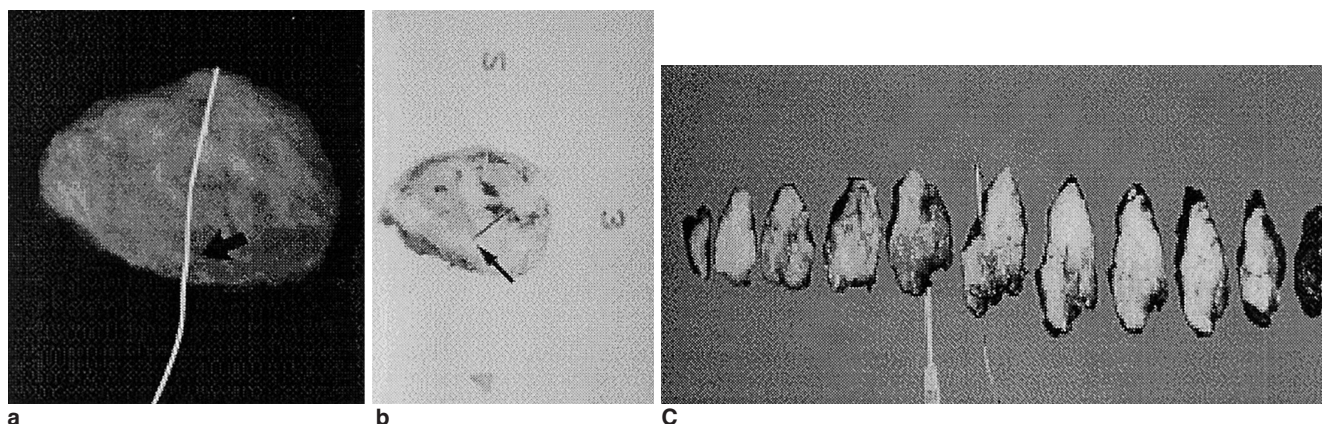


Fig. 1. Sample mapping technique of sampling and size estimation after mammographic localization biopsy.

fying the sections representing the needle - marked area.

Larger biopsies: The sections include the entire area of calcifications and at least one block each of immediately adjacent tissue without apparent calcifications, both ends of the biopsy, and intervening tissue sampled at regular intervals (Fig. 2a, b). The sections are recorded in the gross description and on the diagram. Orientation is maintained on the remainder of the tissue slices saved.

6. The size of the DCIS is estimated after microscopic review, correlating with the specimen radiograph, diagram, and the size of the biopsy (Fig. 2c, d).

2. 유방촬영술(Mammography)에서 인지된 유방 병변의 현미경적 검색

1) 양성 유방 질환의 형태학적 소견 및 임상적 의의 (Benign Breast Lesions: Pathologic findings and Its clinical significance)

유방의 병변은 80 - 90% 정도가 양성이며, 일단 양성으로 판단되면 그 다음으로 외과의사와 환자는 미래에 암이 발생할 위험도가 얼마나 되느냐 하는 것을 가장 궁금해 한다. 검체를 직접 다루게 되는 병리의사로서 고민을 갖게 되는 순서는 정상 유방에서도 정도의 차이는 있지만 형태학적 소견이 다양해서 어디서부터 양성병변이라 일컬어야 하는지, 그 다음으로는 임상 의사에게 그 의미를 어떤 용어를 사용해서 전달해야 그 의미가 잘 전해지는지에 대한 고민이 있다. 여러 가지 다양한 형태의 양성 병변을 예전에는 mammary dys-

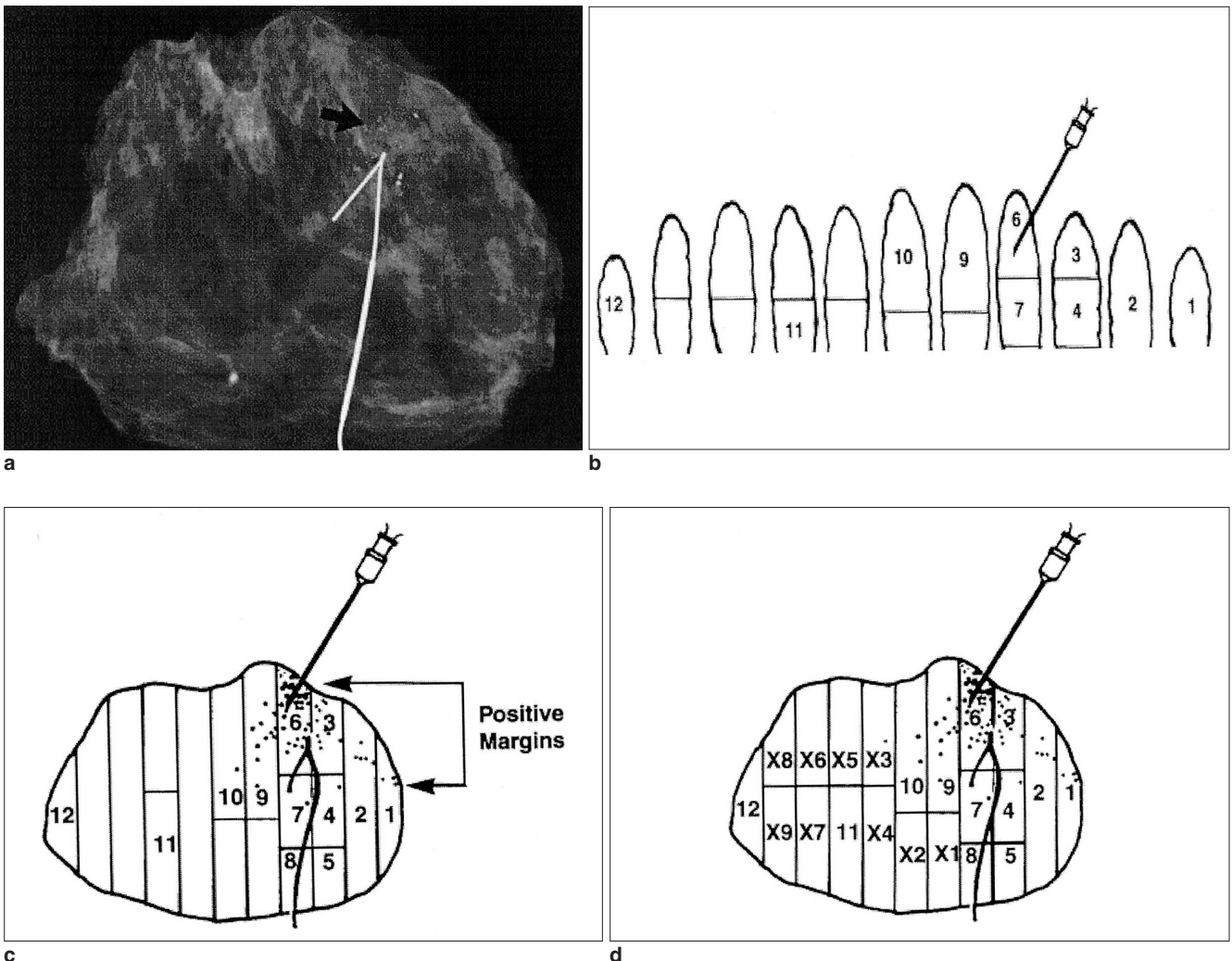


Fig. 2. Mapping technique for sampling and size estimation (larger biopsies).

plasia, fibrocystic disease, chronic cystic mastitis 로 부르기도 했다. 그러나 최근 양성 병변의 암 발생 위험도에 대한 연구가 행해지면서 이런 질병군은 임상적 의미가 없으며 정상인의 절반 이상에서 관찰될 수 있는 병변이므로 더 이상 병이 아니라는 개념의 도입으로 최근에는 fibrocystic change라는 용어로 일컬어진다. 최근에 받아들여 지고 있는 fibrocystic change의 개념은 “a heterogenous group of processes, some physiologic and some pathologic, with widely varying cancer risks”이다. 따라서 fibrocystic change라는 용어의 과도한 사용은 그 의미가 적절하게 전달되기 어려운 경우를 초래할 수 있으므로 이 병명의 남용은 자제하는 것이 바람직하다고 생각된다. 최근 들어 Dupont, Page 등은 양성 병변을 크게 Non-proliferative lesions, Proliferative lesions without atypia 및 Atypical hyperplasia로 나누고 암 발생 위험도와의 상관관계를 연구하여 이들을 잘 정리하고 보고한 바, 그 분류를 도입하는 것이 임상적 의의 전달이 명확하다고 생각되어 그 분류에 따라 기술해 보고자 한다. 이들의 보고에 따르면 non-proliferative lesion의 암 발생 위험도를 1로 간주했을 때, proliferative lesion without atypia는 상대적 위험도가 1.9(1 - 2.3)이고 atypical hyperplasia는 5.3(3.1 - 8.8)이었다. 흔히 이들의 연구를 Nashville study라 일컫고 이외에도 Nurses Health study 등 몇몇 보고들이 있으나 수치에 차이는 있어도 그 흐름은 일맥상통한다. 물론 이들의 결과에 가족력을 감안한 보고도 있는데 그 위험도는 배가가 되었다. 그 이외에도 폐경 유무 등도 위험도의 변화를 초래할 수 있는 인자 중의 하나이다.

가. 비증식성 병변(Non-proliferative lesions)

예전에 fibrocystic disease, 최근에는 fibrocystic change로 흔히 부르는 병변들이 이에 많이 포함된다. fibrocystic change 안에 속하는 병변으로는 fibrosis, cyst 및 adenosis를 들 수 있다. Page 등에 의하면 이 병변에는 cyst, papillary apocrine change, epithelial related calcifications 및 mild hyperplasia 등이 이에 속한다. Cyst는 그 크기가 다양할 수 있는데 미세한 것은 호르몬에 대한 반응성 변화로 간주하고 2 mm 이상일 경우를 낭종 병변으로 여기며 내부는 장액성 물질이 고여 있는 경우가 많다. 그 벽이 대개 두 층의 세포로 이루지나 크기가 커지면 세포층이 눌러져 안 보일 경우도 종종 있다. Papillary apocrine change는 대개 양성 병변에서 잘 관찰되는데 상피세포의 증식이 있으면서 이 세포에서 apocrine change가 관찰된다.

Epithelial-related calcification은 실제 정상적인 선관, 소엽뿐만 아니라 병적인 상태에서도 관찰되므로 의미는 크지 않다. Mild hyperplasia는 상피세포의 증식이 네 층 미만일 경우를 일컬으며, 이 때는 대개 상피증식이 내강을 가로지르지 않는다.

나. 비정형성을 동반하지 않은 증식성 병변 (Proliferative lesions without atypia)

이 군에 속하는 병변에는 moderate-florid hyperplasia, intraductal papilloma, sclerosing adenosis 및 fibroadenoma 등이 들어간다. Intraductal papilloma와 sclerosin adenosis는 다음 과정을 맡으신 선생님께서 준비하신 관계로 그 것을 제외한 부분만 다루고자 한다. Moderate-florid hyperplasia는 관내 상피세포증식이 네 층 이상일 경우이며, 내강을 가로 질러 세포로 이루어진 다리를 만들기도 하며, 이들의 구조가 복잡해져 증식된 세포들 내부에 새로운 강을 만들기도 한다. 이런 종류의 세포증식은 자주 atypical hyperplasia 및 low grade DCIS와 감별이 문제가 될 경우가 많은데 이들의 형태학적 소견을 요약하면 polymorphous population of small cells, irregular gland-like spaces, longitudinally oriented nuclei in the bridges, no restrictions on extent and distribution으로 정리해 볼 수 있다. 섬유선종은 우리 나라에서 가장 흔한 양성 병변으로 젊은 여성에게서 호발하며 간질조직과 선관의 증식을 특징으로한다. 임상적으로나 병리학적으로 문제 없는 경우가 많으나 그 크기가 5 cm 이상되는 giant fibroadenoma, juvenile fibroadenoma, cellular fibroadenoma 등이 문제가 될 수 있다.

다. 비정형성 증식증(Atypical Hyperplasia)

Atypical ductal hyperplasia(ADH)는 증식성 상피성 병변으로 이론적으로 low grade ductal carcinoma in situ의 형태학적 소견 중 세포학적 소견이 이에 충족되면서 구조적 소견이 usual hyperplasia에 합당한 소견을 보이거나, 세포 및 구조적 소견이 다 충족되는 양상이 한 선관 내에서 일부에 국한되어 관찰될 경우를 말한다. 여기에 양적인 개념을 고려했을 때는, 선관 전체가 DCIS의 소견을 보인다 하더라도 하나의 선관에만 국한되든지(by Page), 그 크기가 2 mm를 넘지 않을 경우(by Tavassoli)를 말한다. 기술한 내용들을 살펴보면 형태학적 소견 자체의 판단도 주관적인 점이 많이 개입될 소지가 있고 양적인 개념도 검체의 대표성, 특히 core biopsy인 경우, 측정 방법에 따라 주관적인 점이 개재될 소지가 크다. Rosai 등이 이런 bor-

derline epithelial lesion의 진단 일관성에 관한 조사를 했는데 소위 5 명의 유방 전문 병리의사 사이의 진단 일치율이 18%였던 보고를 한 적이 있다. 비슷한 시기에 Schnitt 등도 유사한 연구를 했는데, 동일한 진단 criteria를 사용해서 진단하기를 권고하여 시행했더니 6 명의 병리의사에서 조사에 이용되었던 증례의 58%에서 완벽한 진단일치를 보고하였다. 따라서 이러한 통일된 진단 criteria의 사용이 진단 일치율을 높이는 데 도움이 됨을 시사하였다. 참고로 이들이 사용하였던 guidelines의 요약은 Table 1에 정리하였다. 용어면에 있어서 일부에서는 자궁경부암의 CIN 개념과 같은 맥락에서 MIN(mammary intraepithelial neoplasia) 혹은 DIN(ductal intraepithelial neoplasia)의 사용을 제안하기도 하지만 아직은 전반적으로 받아들여지는 개념은 아닌 것 같다. Table 2에 DIN과 기존에 사용되고 있는 용어를 정리하였다.

형태학적 한계를 넘어서기 위한 노력이 분자병리학적인 측면에서 이루어지고 있지만 불행하게도 ADH와 low grade DCIS는 분자생물학적 특성을 공유하는 경우가 많다. 현재까지 알려져 있는 유용한 표지자로 cyclin D1 mRNA overexpression인데, ADH에서 18%인 반면 low grade DCIS에서는 76%로 침윤성암과 비슷한 양상을 보인다고 한다. 그렇지만 실제 병리의사가 쉽게 이용할 수 있는 cyclin D1 protein expression에서는 큰 차이가 없는 것으로 알려져 있다. 따라서 분자병리분야에서도 더 많은 연구 필요성의 여지가 있다.

Atypical lobular hyperplasia에 있어서는 ADH에서보다 좀 더 주관적인 요소가 많다. 이제까지 인정되고 있는 정의는 lobular carcinoma in situ의 형태학적 소

견과 유사하나 완전한 조건을 충족시키지 못하는 형태학적 소견이다. 좀 더 쉽게 이 개념을 표현하면 LCIS와 세포학적 소견이 같은 균일한 세포가 한 소엽 단위내 선방들 중 일부를 채우고 약간 확장되어 보이는 경우, 혹은 한 소엽 단위 전체가 비정상 세포로 차 있지만 확장 정도가 50% 미만일 경우를 얘기하는데, 실제 진단에 적용했을 때 용이하지는 않다.

2) 관상피내암종(Intraductal Carcinoma)

유방촬영술에서 인지된 암 중 관상피내암종이 차지하는 비율이 증가하고 있다는 사실은 이미 잘 알려져 있다. 관상피내암종은 생물학적 다양성을 나타내며 거기에 따라 치료방법이 다양해진다. 관상피내암종은 현재까지 수많은 예후인자가 발견되어 있으나, 국내의 경우 관상피내암종을 진단할 때 예후와 관련된 어떤 소견을 기술해야할 지에 대한 통일된 안이 없는 실정이다. 관상피내암종은 비침습적이긴 하지만 치료하지 않을 경우 침습암종으로 발전할 가능성이 있기 때문에 유방절제술이 표준적인 치료방법이었다. 그러나 단순절제나 lumpectomy만 시행하여도 단지 일부에서만 침습암종으로 발전하였으므로, 최근에는 단순절제나 단순절제+방사선치료, lumpectomy, lumpectomy+방사선치료 등 유방절제술보다 유방을 보존하는 치료법이 많이 발전하게 되었다. Van Nuys Prognostic Index(VNPI)로서, 이 방법은 조직학적 소견과 종양의 크기, 절제연의 폭(margin width) 등의 3가지 기준을 각각 1-3 점으로 정량화하여 합산하는 방법이다. 이 방법을 사용하면 국소재발과 관련된 객관적 자료를 공유할 수 있는 장점이 있다.

VNPI는 3점에서 9점까지 7군으로 나뉘며, 이는 다

Table 1. Summary of Breast Cancer Risk Related to Histologic Findings in Benign Breast Biopsies

Histologic Category	Relative risk 95%	Confidence Interval	P-value
Nonproliferative			
All patients	0.89	0.62-1.3	0.51
No family hx	0.86	0.59-1.3	0.43
Family hx	1.2	0.43-3.1	0.78
Proliferative without atypia			
All patients	1.6	1.3-2.0	0.0001
No family hx	1.5	1.2-1.9	0.0002
Family hx	2.1	1.2-3.7	0.0007
Atypical hyperplasia			
All patients	4.4	3.1-6.3	<0.0001
No family hx	3.5	2.2-5.5	<0.0001
Family hx	8.9	4.8-17	<0.0001

Dupont WD, Page DL : Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 312:146-151, 1985

시 3-4점과 5-7점, 8-9점의 예후가 서로 유사한 3 군으로 나뉘고, 3-4점은 완전절제술, 5-7점은 절제술 및 방사선치료, 8-9점유방절제술을 표준치료법으로 하고 있다. 최근에는 나이도 한 인자로 다루고 있지만 여기서는 고전적인 개념만 다루고자 한다.

- 종양의 크기: 관상피내암종의 크기는 유방촬영술 상 인지된 경우, 육안으로 확인이 어려울 때가 많으므로 앞서 기술한 방법대로 3 mm 간격으로 연속적으로 잘라 현미경으로 확인한다.

- 절제연의 폭: 정확한 절제연의 폭을 측정하기 위해서는 표본이 절제연과 수직으로 채취되어야 하며, '절제연의 폭'은 절제연에서 가장 가까이 위치한 종양과 절제연 사이의 거리가 된다. 절제연이 'clear'하다고 판단하는 기준은 연구에 따라 모두 다르나, 일반적으로 절제연의 폭이 10 mm 이상이면 'clear'하다고 판단한다. 물론 절제연이 10 mm라고 해서 종양이 모두 절제되었다는 의미는 아니다.

- 병리학적 등급 분류: 관상피내암종의 병리학적 등급에 대한 분류는 각 연구마다 사용한 기준이 서로 달라 저자 간의 연구결과를 정확히 비교하기가 어려울 정도로 그 종류가 많고 다양하다. 그러나 Silverstein 등이 개발한 'Van Nuys DCIS classification' 분류법이 간단하여 재현성이 높고, 치료법과 관련이 있는 VNPI를 정할 때 사용되므로 최근 많이 쓰이고 있다. 아래 그림에 나와 있듯이, Group 3에서 1까지(high grade, intermediate grade, low grade) 세 군으로 나누고, 핵등급이 3에 해당하면 괴사의 유무와 관계없이 group 3 (high-grade)로 분류하며, 핵등급이 1-2에 해당할 경우 괴사가 있으면 group 2(intermediate grade), 없으면 group 1(low grade)으로 분류한다.

3. TNM stage 결정시 병리과에서 고려되는 중요한 사항들.

Primary tumor

The clinical measurement used for classifying the primary tumor (T) is the one judged to be most

accurate for that particular case (e.g., physical examination or imaging such as a mammogram). The pathologic tumor size for classification (T) is a measurement of only invasive component. For example, of there is a 4.0 cm intraductal component and a 0.3 cm invasive component, the tumor is classified T1a. The size of the primary tumor is measured for T-classification before any tissue is removed for special studies, such as for estrogen receptors.

Microinvasion of Breast Carcinoma

Microinvasion is the extension of cancer cells beyond the basement membrane into the adjacent tissue with no focus more than 0.1 cm in greatest dimension. When there are multiple foci of microinvasion, the size of only the largest focus is used to classify the microinvasion. (Do not use the sum of all the individual foci.) The presence of multiple foci of microinvasion should be noted, as it is with multiple larger invasive carcinomas.

Multiple Simultaneous Ipsilateral Primary Carcinomas

The following guidelines are used when classify-

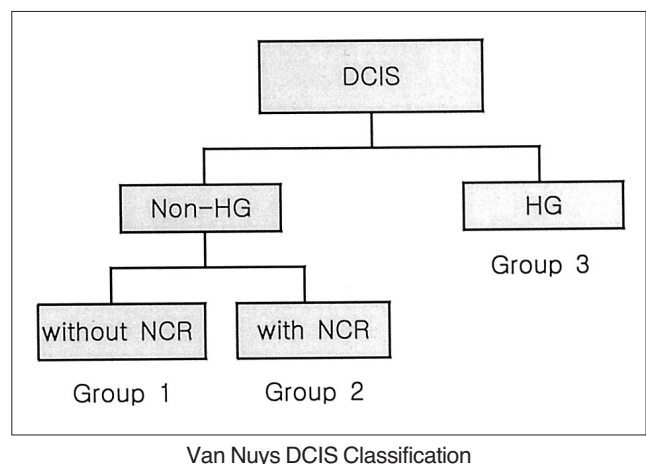


Table 2. The Van Nuys Prognostic Index (VNPI) Scoring System

Score	1	2	3
Size (mm)	≤15	16 - 40	≥41
Margin width (mm)	≥10	1 - 9	<1
Pathologic classification	Non-HG s NCR (NG 1 or 2)	Non-HG c NCR (NG 1 or 2)	HG c / s NCR (NG 3)

ing multiple simultaneous ipsilateral primary (infiltrating, macroscopically measurable) carcinomas. These criteria do not apply to one macroscopic carcinoma associated with multiple separate microscopic foci.

1. Use the largest primary carcinoma to classify T.
2. Enter into the record that this is a case of multiple simultaneous ipsilateral primary carcinomas. Such cases should be analyzed separately.

Simultaneous Bilateral Breast Carcinomas

Each carcinoma is staged as a separate primary carcinoma in a separate organ.

Inflammatory Carcinoma

Inflammatory carcinoma is a clinicopathologic entity characterized by diffuse brownish induration of the skin of the breast with an erysipeloid edge, usually without an underlying palpable mass. Radiologically there may be a detectable mass and characteristic thickening of the skin over the breast. This clinical presentation is due to tumor embolization of dermal lymphatics. The tumor of inflammatory carcinoma is classified T4d.

Paget's Disease of the Nipple

Paget's disease of the nipple without an associated tumor mass (clinical) or invasive carcinoma (pathologic) is classified according to the size of the tumor mass of invasive component.

Skin of Breast

Dimpling of the skin, nipple retraction, or any other skin change except those described under T4b and T4d may occur in T1, T2, or T3 without changing the classification.

Chest Wall

Chest wall includes ribs, intercostal muscles, and serrator anterior muscle but not pectoral muscle.

참고문헌

1. Alle KM, Henshall SM, Field AS, Sutherland RL. Cyclin D1 protein is

- overexpressed in hyperplasia and intraductal carcinoma of the breast. Clin Cancer Res 4:847, 1998
2. Arnesson LG, Smeds S, Fagerburg G, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in-situ of the breast. N Eng J Med 1999; 340:1455-61
3. Bianchi S, Palli D, Ciatto S, et al. Accuracy and reliability of frozen section diagnosis in series of 672 nonpalpable breast lesions. Am J Clin Pathol 103:199-205, 1995
4. Connolly JL, Schnitt SJ, London S, Dupont W, Colditz G, Page D. Both atypical lobular hyperplasia (ALH) and atypical ductal hyperplasia (ADH) predict for bilateral breast cancer risk. Lab Invest 66: 13A, 1992
5. Dupont WD, Page DL. Relative risk of breast cancer varies with time since diagnosis of atypical hyperplasia. Hum Pathol 20:723, 1989
6. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 312:146, 1985
7. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. Cancer 71:1258, 1993
8. Dupont WD, Plummer WD. Understanding the relationship between relative and absolute risk. Cancer 77:193, 1996
9. Fisher ER, Constantino J, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17: Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). Cancer 1995; 75:1310-9
10. Graham RA, Homer MJ, Sigler CJ, et al. The efficacy of specimen radiography in evaluating the surgical margins of impalpable breast carcinoma. AJR 162:33, 1994
11. Holland PA, Gandhi A, Knox WF, et al. The importance of complete excision in the prevention of local recurrence in ductal carcinoma of the breast. Br J Cancer 1998;77:110-4
12. Haagensen CF. Mammary duct ectasia. A disease that may simulate carcinoma. Cancer 4:749, 1951
13. Hutter RVP. Goodbye to fibrocystic disease. N Engl J Med 312: 179, 1985
14. Jorgensen MB, Nielsen DM. Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis. Am J Med 93:97, 1992
15. Kasami M, Vnencak-Jones CL, Manning S, et al. Loss of heterozygosity and microsatellite instability in breast hyperplasia. No obligate correlation of these genetic alterations with subsequent malignancy. Am J Pathol 10:1925, 1997
16. Kessler EL, Katavaz JA. Lobular granulomatous mastitis. Surg Pathol 3:115, 1990
17. Morgan MA, Weaver MG, Crowe JP, Abdul-Karim FW. Diabetic mastopathy; a clinicopathologic study in palpable and nonpalpable breast lesions. Mod Pathol 8:349, 1995
18. Owings DV, Hann L, Schnitt SJ. How thoroughly should needle localization breast biopsies be sampled for microscopic examination? A prospective mammographic-pathologic correlative study. Am J Surg Pathol 14:578, 1990
19. Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. Hum Pathol 23:1095, 1992
20. Raju U. Mammographic Localization Biopsy for Ductal Carcinoma In Situ: A Simple Mapping Technique for Sampling and Size Estimation. Breast J 6:379, 2000
21. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. Am J Surg Pathol 15:209, 1991
22. Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. Am J Surg Pathol 16:1133, 1992
23. Sibbering DN, Robertson JSR, Blamey RW, et al. Local excision with a 10-mm margin as sole treatment for ductal carcinoma in situ of the

- breast. Eur J Cancer 1997;33
24. Silverstein MJ, Barth A, Waisman JR, et al. Predicting local recurrence in patients with intraductal breast carcinoma (DCIS). Proc Am Soc Clin Oncol 1995a;14:117
25. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for breast ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 1996;77:2267-74
26. Silverstein MJ, Poller DN. Van Nuys ductal carcinoma in situ classification. In: Ductal carcinoma in situ. Silverstein MJ, ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997a:247-57
27. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. Lancet 1995b;345:1154-7
28. Silverstein MJ. Van Nuys prognostic index. In: Ductal carcinoma in situ. Silverstein MJ, ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997b: 491-501
29. Steeg PS, Clare SE, Lawrence JA, Zhou Q. Molecular analysis of premalignant and carcinoma in situ lesions of the human breast. Am J Pathol 149:733, 1996
30. Tavassoli FA, Norris HF. A comparison of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. Cancer 65:518, 1990
31. Tomaszewski JE, Brooks JSJ, Hicks D, LiVolsi VA. Diabetic mastopathy: a distinctive clinicopathologic entity. Hum Pathol 23:780, 1992
32. Weinstat-Saslow D, Merino MJ, Manrow RE, et al. Overexpression of cyclin D1 mRNA distinguishes invasive and in situ breast carcinomas from non-malignant lesions. Nature Med 1:1257, 1995