

MEMENİN İNVAZİV DUKTAL KARSİNOMUNDA STROMAL ÖZELLİKLERİN ÖNEMLİ PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE KORELASYONU*

Dr. Şafak ATAHAH (*), Dr. Banu BİLEZİKÇİ (**), Doç. Dr. Hüseyin ÜSTÜN (***)

ÖZET: 1987-1994 tarihleri arasında S.B. Ankara Hastanesi Patoloji Bölümü'nde klasik infiltratif duktal karsinom tanısı alan 60 olgu değerlendirildi. Bu olgularda yaş, tümör lokalizasyonu, elastozis derecesi ve lokalizasyonu, konakçının hücresel yanıtı ve yaygınlığı, tümör sınırları, stromal fibrozis, mikrokalsifikasyon, nekroz ile endotelial boşluklara ve perinöral alana invazyon meme karsinomlarında en önemli prognostik kriterlere olan lenf nod durumu, tümör volümü ve histolojik grade ile karşılaştırıldı. Sonuçta lenf nod metastaz varlığı, büyük tümör volümü ve yüksek histolojik grade gibi risk faktörlerine eşlik eden nekroz, belirgin hücresel yanıt, endotelial boşluk invazyonu ve perinöral invazyonun prognozu olumsuz yönde etkileyen parametreler oldukları düşünüldü.

ANAHTAR KELİMELEER: Meme kanseri, Stromal reaksiyon.

SUMMARY: The Correlation of Stromal Reactions with Important Prognostic Factors in Invasive Ductal Carcinoma. Sixty patients with invasive ductal carcinoma in Ankara Hospital between the years 1987-1994, were analyzed retrospectively. In these patients, age, localization of tumor, degree and localization of elastosis, degree and localization of cell reaction, tumor border, degree of stromal fibrosis, degree of tumor necrosis, microcalcification, endotelial space invasion and perineural extension were evaluated and then, these findings were compared with lymph node status, histologic grade and tumor size. In conclusion, it has been suggested that, necrosis, prominent cell reaction, endotelial space invasion and perineural extension associated with lymph node metastases, increasing tumor size and high grade were parameters that influence prognosis negatively.

KEY WORDS: Breast cancer, Stromal reaction.

GİRİŞ

Günümüzde kadınlar arasında en sık görülen ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan meme karsinomlarının tedavisinde çok çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir. Buna paralel olarak temel tedaviye karar vermede yön verici olan prognostik parametrelerin saptanması da artarak önem kazanmaktadır (1).

Bu çalışmada, stromada değerlendirilen 10 histopatolojik parametre meme kanserlerinde prognozu belirlemede en önemli kriterler olan lenf nod durumu, tümör volümü ve histolojik grade ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca parametrelerin birbiriyle ilişkisi değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 1987-Şubat 1994 tarihleri arasında SB. Ankara Hastanesi Patoloji Bölümü'nde radikal mastektomi sonucu meme karsinomu tanısı alan olgulara ait arşiv lamaları WHO tarafından önerilen histolojik klasifikasyon esas alınarak yeniden değerlendirildi (2). Sonuçta klasik invaziv duktal karsinom tanısı alan 60 olgu seçilerek çalışma grubu oluşturuldu.

Tümör volümü hesaplanırken taze spesimende en büyük tümör çapı dikkate alındı. Histolojik grade'leme Bloom ve Richardson'ın önerdiği şekilde yapıldı (3). Mitoz sayısı hesaplanırken; 10x oküler kullanılarak 40x alanda ve her fazdaki mitozlar dahil edildi.

Elastozisi değerlendirmek için tümör ve çevre dokuyu birlikte temsil eden preparatlara ait bloklar seçildi. Kesitler Verhoeff-Van Gieson ile boyandı. Elastozisde derecelendirme Glaubits (4) ile Tamura'nın (5) kullandığı kriterlere göre 4 grade'e ayırarak yapıldı. Ayrıca lokalizasyona göre periduktal, perivasküler ve stromal olarak değerlendirildi (6).

TABLO1: LENF NOD DURUMU İLE PERİNÖRAL İNVAZYON ARASINDAKİ İLİŞKİ.

Perinöral invazyon	LN Negatif Olgu S.	%	LN Pozitif Olgu S.	%
Pozitif	0	.00	7	15.22
Negatif	14	100.00	39	84.78
Toplam	14	100.00	46	100.00

Konakçının hücresel yanıtı; yok, hafif, orta ve belirgin olarak değerlendirildi. Ayrıca yerleşim yerlerine göre perivas-küler, peritümöral ve diffüz olarak incelendi.

Tümör nekrozu yok, hafif (tümör dokusunda % 25'den az nekroz), orta (tümör dokusunda % 25-50 oranında nekroz), belirgin (tümör dokusunda % 50'den fazla nekroz) olarak derecelendirildi.

Her bir parametre için olgular gruplandırılarak kodlandı. Verilerin istatistiksel analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Ayrıca iki ya da daha çok parametre arasında ilişki olup olmadığını göstermek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubumuzu oluşturan en genç hasta 25, en yaşlı hasta 75 yaşında olup olguların büyük kısmı 40-49 yaş arasında dağılım göstermektedir. % 45 olguda tümör sağ memede lokalize iken, % 55 olguda sol meme tutulumu gözlenmiştir.

Histolojik olarak, 31 (% 51.67) olgu grade 1, 23 (% 38.33) olgu grade II, 6 (% 10) olgu ise grade III olarak değerlendirilmiştir. Ortalama tümör volümü 5.108 ± 1.925 cm³'dir.

14 (% 23.33) olguda lenf nodlarında metastaz gözlenmemektedir. 46 (% 76.67)'sında ise lenf nod metastazı bulunmaktadır. Lenf nodlarında metastaz gözlenen olguların büyük kısmında tümör sınırları infiltratif tipte gelişim göstermekte ve elastozisin derecesi artmaktadır ($p < 0.05$).

Perinöral invazyon izlenen tümörlerin hepsinde lenf nod

* SB. Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi patoloji Uzmanı

* SB. Ankara Hastanesi Patoloji Uzmanı

* SB. Ankara Hastanesi Patoloji Şefi

TABLO 2: GRADE İLE ENDOTELYAL BOŞLUK İNVAZYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ.

Endotelial Boşluk İnvazyonu	Grade I		Grade II		Grade III	
	Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%
Pozitif	5	16.13	7	30.43	5	83.33
Negatif	26	83.87	16	69.57	1	16.67
Toplam	31	100.00	23	100.00	6	100.00

TABLO 3: GRADE İLE ELASTOZİS LOKALİZASYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ.

Elastozis Lokalizasyonu	Grade I		Grade II		Grade III	
	Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%
Yok	10	32.26	11	47.83	4	66.67
Perivasküler	5	16.13	2	8.70	1	16.67
Periduktal	9	29.03	0	.00	0	.00
Stromal	7	22.58	10	43.48	1	1.67
Toplam	31	100.00	23	100.00	6	100.00

TABLO 4: GRADE İLE STROMAL FİBROZİS ARASINDAKİ İLİŞKİ.

Stromal fibrozis	Grade I		Grade II		Grade III	
	Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%
Yok-Hafif	3	9.68	1	4.35	3	50.00
Orta	10	32.26	10	43.48	1	16.67
Belirgin	18	58.06	12	52.17	2	33.33
Toplam	31	100.00	23	100.00	6	100.00

metastazı bulunmaktadır (Tablo 1). Lenf nodlarında metastaz varlığı ile hasta yaşı, tümör lokalizasyonu, mikrokalsifikasyon, endotelial boşluk invazyonu, hücrel yanıt derecesi ve lokalizasyonu, elastozis lokalizasyonu ve stromal fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Histolojik grade arttıkça sınırları infiltratif tipte olan olgu sayısında azalma nekrozun derecesinde ise artma izlenmiştir. Ayrıca belirgin hücrel yanıt yüksek histolojik grade'e eşlik etmektedir. Histolojik grade arttıkça endotelial boşluk invazyonun görülme oranında artma mevcuttur (Tablo 2).

Grade ile elastozis lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tümör volümü ile de hiçbir klinik ve stromal parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yalnızca tümör volümü arttıkça endotelial boşluk invazyonu gözlenen olgu sayısında hafif artma gözlenmiştir.

Parametreler birbirleri ile karşılaştırıldığında; stromal fibrozis derecesinin 40 yaş ve üzerindeki olgularda belirgin olarak arttığı, perivasküler ve diffüz hücrel yanıtın infiltratif sınırlı tümörlerde sık olduğu, peritümöral lokalizasyonda hücrel yanıt izlenen olgularda tümörün itici tipte gelişim gösterdiği, perinöral invazyon ve endotelial boşluk invazyonunun birarada görülme eğiliminde olduğu dikkati çekmiştir.

TARTIŞMA

Meme kanseri, Batı Avrupa ülkeleri, ABD ve Avustralya'da kadınlarda en sık görülen malign tümördür. Türkiye'de yapılan çalışmalarda da kadınlarda % 22.4-28.33 arasında değişen oranlarda ilk sıralarda yer almaktadır (7). Gö-

rülme sıklığındaki artış ve kanserden ölüm nedenleri arasında yavaş fakat giderek artan oranlarda yer alması meme kanserlerinde prognoza yönelik çok sayıda araştırmayı beraberinde getirmektedir.

Meme kanserlerinde elastozis insidansı değişik çalışmalarda % 38-86 olarak bildirilmiştir (5, 8, 9). Bizim çalışmamızda olguların % 58.33'ünde elastozis gözlenmektedir.

Tamura ve ark.(5), noninvaziv ve invaziv duktal karsinomali 585 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarda, kanser hücrelerinin stromayı infiltrate etme derecelerine paralel olarak elastozisin arttığını bildirmiştir.

Lundmark (8) elastozisin derecesi ile tümörün differansiasyonu arasında korelasyon saptamamıştır. Bunun yanında elastozisin daha çok grade I ve II tümörlere eşlik ettiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (4, 6, 10). Joensuu ve ark (11) kuvvetli bir prognostik belirleyici olmamakla beraber, elastik lif yokluğunun kötü prognozla birlikteliğini gözlemiştir. Benzer şekilde Tamura ve ark (5) orta ya da belirgin derecede elastozis gözlenen olgularda elastozis gözlenmeyen olgulara göre 5-10 yıllık yaşam oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Glaubitze ve ark (4) elastozisin tümör grade'i ile negatif, lenf nod pozitifliği ile ise pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Buna rağmen elastozisin prognozu belirlemede direkt marker olmadığına dikkati çekmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde grade arttıkça elastozis gözlenme oranında azalma, lenf nodlarında metastaz varlığında ise artma saptanmıştır. Ayrıca perivasküler ve periduktal elastozisin daha çok düşük grade'li tümörlere eşlik ettiği gözlenmiştir.

Meme kanserlerinde ilk olarak 1925 yılında Greenhough lenfositik infiltrasyon ile nekrozun birlikteliğine dikkat çekerek, tümörlerdeki genel kanının aksine, yoğun infiltrasyonun daha kötü prognozla seyrettiğini söylemiştir (12). Buna karşılık hem perivasküler hem diffüz hücrel infiltrasyonu tümöre karşı konakçının rezistansı olarak kabul ederek, nükleer differansiasyon ve iyi prognozla birlikteliğini savunan görüşler de bulunmaktadır (12, 13). Bilik ve ark (14) se tümör çevresinde lenfoid aktivite varlığının yüksek rekürrens oranı ile birlikteliğini göstermiştir. NSABP'den yapılan çalışmalarda lenfositik infiltrasyonunun derecesi ve tipi ile yaşam süresi arasında ilişki bulunmadığı (15) bildirilmekle birlikte, hiç lenfositik infiltrasyon gözlenmeyen ve lenf nod metastazı negatif olan grupta 5 yıllık yaşam süresinin belirgin olarak uzadığı gözlenmiştir (16). Ayrıca meme kanserlerinde stromada hücrel infiltrasyonun, stage ve lenf nod metastazı ile ilişkisinin olmadığı da savunulmaktadır (17). Serimizde, hücrel yanıt histolojik grade arttıkça daha belirgin ve diffüz olma eğilimi göstermektedir. Ancak lenf nodlarının tutulumu ve tümör volümü ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Mikroskopik tümör sınırlarının prognoz üzerine etkisi ve metastazlarla ilişkisi de tartışmalı bir diğer noktadır. Birçok malign tümörde infiltratif veya tek tek hücreler halinde stromanın tutulumu daha yüksek metastaz riski ve doğal olarak da daha kötü prognozla birliktedir. Meme kanserlerinde de benzer durum vardır (18). NSABP'den yapılan 15 yıl süre ile prognoz değerlendirildiği bir çalışmada, tümör sınırlarının tek başına prognoza etkisinin olmadığı, ancak lenf nod metastazı, tümör volümü, endotelial boşluk invazyon, deri tutulumu, histolojik grade ve nodal sinüs histiositozis ile birlikte ele alın-

diğında anlam taşıdığı bildirilmiştir (19). Çalışmamızda, tümörün yayılım paternini bugün en önemli prognostik faktör olarak kabul edilen lenf nod pozitifliği ile karşılaştırdığımızda lenf nodu metastazı gözlenen grupta tümör sınırlarının büyük oranda infiltratif tipte olduğu görülmektedir. Bunun yanında, histolojik grade arttıkça tümör sınırları infiltratif tipte olan olgu sayısında azalma dikkati çekmektedir. Serimizde infiltratif tipte gelişim gösteren grupta hücresel yanıt, perivasküler ve diffüz yerleşimli iken, sınırları itici tipte olan grupta peritümöral lokalizasyonda gözlenmektedir.

Anastassiades ve ark. (20) tümör fibrozisinin tümörün yaşı ile arttığını gözlemiş ve skirröz tümörlerde metastaz riskinin daha yüksek oranda olduğunu belirtmiştir. Ancak birçok çalışmada da stromal fibrozis ile prognoz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (515, 19). Fisher ve ark. (21) stromal fibrozis arttıkça histolojik grade'in azaldığını gözlemişlerdir.

Bizim serimizde de stromal fibrozis ile histolojik grade arasında ters ilişki bulunmuştur. Lenf nodu metastazı ve tümör volümü ile arasında ise ilişki saptanmamıştır. Fisher ve ark. (21) stromal yanıtın ileri yaştaki hastalarda daha belirgin olduğunu gözlemişlerdir. Serimizde de stromal fibrozis 40 yaş ve üzerindeki olgularda belirgin olarak artış göstermektedir.

Nekrozun yaşam süresi ve rekürrens üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, kuvvetli bir prognostik belirleyici olmadığı, ancak lenf nod durumu, tümör volümü ve histolojik grade'den bağımsız olarak tedavi sonrası başarısızlık üzerine belirgin etki gösterdiği bildirilmiştir (19, 21). Joensuu ve ark. (11) çalışmalarında tümörde nekrozun yaygınlığının, lenf nod durumu, histolojik ve nükleer grade, tümör volümü, steroid reseptör pozitifliği ve S-faz fraksiyonu kadar önemli bir faktör olduğunu gözlemişlerdir. Sonuçta tümörde nekroz bulunmayan ve lenf nodları negatif olan hastaların iyi prognozla seyreden bir subgrubu oluşturdukları bildirilmiştir. NSABP'den yapılan son çalışmalarda ise nekrozun yaşam süresi üzerine tek başına bağımsız bir belirleyici olmadığı görülmektedir (15, 19). Çalışmamızda nekroz ile histolojik grade arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Nekroz düşük grade'li tümörlerde yok ya da hafif derecede izlenirken grade arttıkça belirginleştiği gözlenmiştir. Lenf nod pozitifliği ve tümör volümü ile ilişkisi ise saptanmamıştır.

Mikrokalsifikasyon özellikle mammografi ile meme kansinonlarının tanısında değer taşımaktadır (23). Histolojik olarak meme kanserlerinde kalsifikasyon görülme sıklığı % 30-75 arasında değişmektedir. Bu farklılık mikrokalsifikasyonun tümöre komşu benign dokuda sıklıkla gözlenmesi, kanserli alana sınırlı olmaması ve H.E ile boyalı kesitlerde gözden kaçabilmesi sonucudur (23, 24). Çalışmamızda % 38.33 olguda kalsifikasyon görülmüştür. NSABP'den yapılan 917 olgulu bir seride mikrokalsifikasyonun komedokarsinom histolojik tipinde, belirgin elastosis varlığında ve histolojik grade 2 olgularda daha sık izlendiği bildirilmiştir. Prognoz üzerine etkisi ise gözlenmemiştir (21). Çalışmamızda mikrokalsifikasyon ile ele aldığımız prognostik açıdan önem taşıyan 3 parametre arasında ilişki saptanmamıştır.

Endotelyal boşluk invazyonu meme kanserlerinde % 21-46 oranında bildirilmiştir (25). Bizim olgularımızın % 28.33'ünde gözlenmekte olup literatür ile uyumludur. Meme kansinonlarında endotelyal boşluk invazyonunun genellikle bölgesel ve uzak metastazla ve kötü prognozla birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiştir (15, 19, 21, 25). Serimizde literatürle uyumlu olarak, endotelyal boşluk invazyonunun büyük tümör volümü ve yüksek histolojik grade ile birlikteliği

dikkati çekmektedir. Clayton ve ark. (26) aksiller lenf nodlarında metastaz gözledikleri 399 hastada vasküler invazyon ile lenf nod pozitifliği ve prognoz arasında ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızda lenf nodlarında metastaz varlığı ile endotelyal boşluk invazyonu arasında ilişki saptanmamıştır.

Meme kanserlerinde perinöral alana invazyon özellikle meme başı tutulumu, endotelyal boşluk invazyonu ve aksiller lenf nod pozitifliği ile birliktedir (21). Serimizde de perinöral alana invazyon gösteren olguların tümünde lenf nodlarında metastaz varlığı gözlenmektedir. Ayrıca endotelyal boşluk invazyonu ile perinöral invazyon çoğunlukla birarada görülmektedir.

Meme kansinonlarında lenf nod metastaz varlığı, büyük tümör volümü ve yüksek histolojik grade prognostik risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (1, 15, 17). Çalışmamızda bu risk faktörlerine eşlik eden nekroz, belirgin hücresel yanıt, endotelyal boşluk invazyonu ve perinöral invazyonun prognozu olumsuz yönde etkileyen parametreler oldukları düşünülmektedir. Ayrıca stromal elastosis derecesi arttıkça lenf nod pozitifliğinin artması belirgin elastosisin daha kötü prognozla seyredeceği sonucunu beraberinde getirmektedir. Ancak tümör sınırları infiltratif tipte olan olguların lenf nod pozitifliği gösteren ama daha düşük histolojik grade'li tümörlerde gözlenmesi de dikkat çekicidir.

Meme kanserlerinde stromal parametrelerin prognozla ilişkileri günümüzde hâlâ tartışmalıdır. Bu nedenle değişik hasta gruplarında, geniş serili ve uzun süreli izleme dayanan çalışmaların gerekliliği önemini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Elston CW and Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow up. *Histopathology* 1991; 19:403-10.
2. The World Health Organization: The World Health Organization histologic typing of breast tumors-Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982; 78:806-16.
3. Bloom HJG and Richardson WW: Histological grading and prognosis in breast cancer: A study of 1709 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11:359-377.
4. Glaubitz LC, et al.: Elastosis in human breast cancer. Correlation with sex steroid receptors and comparison with clinical outcome. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 27-30.
5. Tamura S and Enjoji M: Elastosis in neoplastic and non-neoplastic tissues from patients with mammary carcinoma. *Acta Pathol Jpn* 1988; 38: 1537-46.
6. Bogmeitz WV: Elastosis in Breast Cancer. *Pathol Annu* 1986; 21:347-66.
7. Başak K ve Aksoy F: Ankara Numune Hastanesi'nde 1984-1992 yılları arasındaki kanser dağılımının değerlendirilmesi: Deskriptif epidemiyolojik bir çalışma. *Patoloji Bülteni* 1993; 10:62-7.
8. Lundmark C: Breast cancer and elastosis. *Cancer* 1972; 30: 1195-1201.
9. Martinez-Hernandez A, Francis DJ, and Silverberg SG: Elastosis and other stromal reaction in benign and malignant breast tissue. An ultrastructural study. *Cancer* 1977; 40: 700-706.
10. Pak I, Buruk F ve Sağlıcan Y: Meme kansinonlarında histolojik grade ve elastosis ilişkisi patoloji bülteni 1991; 8:28-32.
11. Joensuu H and Toikkanen S: Identification of subgroups with favorable prognosis in breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 31: 293-301.
12. Berg JW: Morphological evidence for immune response to breast cancer. *Cancer* 1971; 28: 1453-56.
13. Black MM, Barclay THC and Hankey BF: Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary Tumor. *Cancer* 1975; 36: 2048-55.
14. Bilik R, Mor C, Wolloch Y and Dinntzman M: Histopathologic high risk factors influencing the prognosis of patients with early breast cancer (T1N0M0). *Am J Surg* 1986; 151:460-64.
15. Fisher ER, et al.: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project Protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 71: 2507-14.
16. Fisher ER, et al.: Types of tumor lymphoid response and sinus histiocytosis. Relationship to five-year, disease-free survival in patients with

- breast cancer. Arch Pathol Lab Med 1983; 107:222-27.
17. Chadha M, Chabon AB, Friedmann P and Vikram B: Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. Cancer 1994; 73: 350-353.
 18. Crissman JD: Tumor-host interactions as prognostic factors in the histologic assesment of carcinomas. Path Annu 1986; 21: 29-51.
 19. Fisher ER, et. al.: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4) discriminants for 15-year survival. Cancer 1993;71:2141-50.
 20. Anastassiades OTH and Pryce DM: Fibrosis as an indication of time in infiltrating breast cancer and its importance in prognosis. Br J Cancer 1973; 232-39.
 21. Fisher ER, et al.: The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the national Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol no. 4). Cancer 1975; 36:1-85.
 22. Shek LLM and Godolphin W: Model for breast cancer survival: Relative prognostic roles of axillary nodal status, TNM stage, estrogen receptor concentration, and tumor necrosis. Cancer Research 1988; 48: 5565-69.
 23. Tavassoli FA: Benign Lesions. In Tavassoli FA, editor. Pathology of the Breast. First edition. Appleton& Lange, nonwalk, Connecticut, 1992; 132-39.
 24. Tornos C, et al.: Calcium oxalate crystals in breast biopsies: The mising microcalcifications. Am J surg Pathol 1990; 14:961-68.
 25. Bettelheim R, Penman HG, Thornton-Jones H and Neville AM: Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. Br J Cancer 1984; 50:771-77.
 26. Clayton F and Hopkins CL: Pathologic correlation of prognosis in lymph node-positive breast carcinomas. Cancer 1993; 71:1780-90.