

MEME KARSİNOMLARINDA MULTİFOKALİTE, MULTİSENTRİSİTE VE BİLATERALİTENİN MORFOLOJİK YÖNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ (*)

Olca ÇUBUKÇU (**) • Rıdvan İLHAN (**) • Altan İPLİKÇİ (**)

ÖZET: Meme kansinonlarında multifo­kalite, multisentrisite ve bilateralite tanımlamaları prognoz ve sağkalım açısından önemli sayılan özelliklerdir. Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı 1988 yılı biyopsi materyeli içerisinde yer alan 217 adet meme kansinomu vakası değerlendirme kapsamına alınarak; bunlar yukarıda belirtilen özellikler açısından incelenmiştir.

SUMMARY: Multifocality, multicentricity and bilaterality are considered as important features affecting the prognosis and survival of the patients with mammary carcinoma. In this study 217 breast carcinoma cases seen in 1988 among the files of İstanbul University İstanbul School of Medicine, Department of Pathology are reviewed and evaluated according to the above-mentioned features.

GİRİŞ

Primer tümörün bulunduğu kadranda ya da tümör çevresindeki dokuda tümör varlığı multifo­kalite, aynı memede primer tümörün bulunduğu kadranda dışındaki kadranda ya da kadrantlarda tümör varlığı multisentrisite olarak tanımlanmaktadır (12). Karsinom bulunan memede ve diğer memede kansinonun multisentrik özellik gösterip göstermediği

konusunda çeşitli araştırmalar yapılarak konuya farklı yöntemler ile yaklaşımda bulunulmuştur (6,33).

Tümörün çapı, memebaşı tutulumu ya da kansinoma insitu varlığı da multisentrisiteyi etkileyecek değişikliklerdir (10,20,27,40). Ayrıca ailesinde meme kansinomu anamnezi olan kadınlarda multisentrisite olasılığının daha fazla olduğu (24,39) bilateralite insidensinin ise, iki kat arttığı ileri sürülmektedir (3,19,26,27,28).

Bir memesinde kansinom bulunan hastalarda diğer memede aynı zamanda ya da belli bir zaman sonra malignite gelişmesi multisentrisitenin özel ve klinik ile ilişkili bir tipidir (42) ve bilateralite olarak isimlendirilir (3,17,24).

Bu konuda yapılan araştırmalarda değişik kriterler üze-

* IX. Ulusal Patoloji Kongresi, 31 Ekim-3 Kasım 1990, Çeşme-İzmir'de bildiri olarak sunulmuştur.

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Tablo 1 - Tümör üst-iç kadranda iken (8 vaka)

	Üst iç (%)	Üst dış (%)	Alt iç (%)	Alt dış (%)	Santral (%)
Lezyon yok	25	25	12.5	-	12.5
Proliferatif fibrokistik hastalık	12.5	-	12.5	37.5	12.5
Nonproliferatif fibrokistik hastalık	37.5	50	37.5	25	37.5
Lobuler Ca in situ	-	-	-	-	-
Intraduktal Ca	-	-	12.5	-	-
İnvaziv Ca	12.5	-	-	-	12.5
Bilinmeyen	12.5	25	25	37.5	25

Tablo 2 - Tümör üst dış kadranda iken (68 vaka)

	Üst iç (%)	Üst dış (%)	Alt iç (%)	Alt dış (%)	Santral (%)
Lezyon yok	18	16	16	15	23.5
Proliferatif fibrokistik hastalık	15	23	25	31	18
Nonproliferatif fibrokistik hastalık	31	18	27	21	26.5
Lobuler Ca in situ	-	-	1.5	3	3
Intraduktal Ca	-	-	-	-	-
İnvaziv Ca	3	12	1.5	3	3
Proliferatif FKH+ invaziv Ca	3	3	-	15	-
Proliferatif FKH+LCIS	-	-	1.5	-	-
Proliferatif FKH+ intraduktal Ca	-	-	-	-	1.5
Bilinmeyen	13	18	26	25	23.5

Tablo 3 - Tümör alt-iç kadranda iken (5 vaka)

	Üst iç (%)	Üst dış (%)	Alt iç (%)	Alt dış (%)	Santral (%)
Lezyon yok	20	40	20	-	40
Proliferatif FKH	20	20	40	20	20
Nonproliferatif FKH	40	20	20	60	20
Bilinmeyen	20	20	20	20	20

(*) FKH-fibrokistik hastalık; (**) LCIS-lobuler karsinoma in situ

Tablo 4 - Tümör alt dış kadranda iken (20 vaka)

	Üst iç (%)	Üst dış (%)	Alt iç (%)	Alt dış (%)	Santral (%)
Lezyon yok	20	15	10	20	25
Proliferatif fibrokistik hastalık	25	30	30	20	25
Nonproliferatif fibrokistik hastalık	25	30	35	10	20
Lobuler Ca in situ	-	-	-	-	-
Intraduktal Ca	-	-	-	-	5
İnvaziv Ca	5	5	10	25	5
Non proliferatif + invaziv Ca	5	-	-	-	-
Proliferatif FKH + invaziv Ca	-	-	-	1.5	-
Bilinmeyen	15	20	15	20	20

Tablo 5 - Tümör santral kadranda iken (8 vaka)

	Üst iç (%)	Üst dış (%)	Alt iç (%)	Alt dış (%)	Santral (%)
Lezyon yok	45	15	15	30	-
Proliferatif fibrokistik hastalık	15	45	15	30	-
Nonproliferatif fibrokistik hastalık	-	-	15	15	45
Lobuler Ca in situ	-	-	-	-	-
Intraduktal Ca	-	-	15	-	-
İnvaziv Ca	-	-	-	-	30
Proliferatif fibrokistik + invaziv Ca	-	15	-	-	-
Bilinmeyen	45	30	45	30	30

rinde durulmuştur. Bilateraliteyi etkileyecek faktörler içerisinde, zaman, yaş ve primer tümörün histopatolojik yapısı önemli olarak kabul edilmektedir (7,10,12,13,14,35,39,42).

Çalışmamızda yukarıda belirtilen özellikler yönünde ve bizim önemli bulduğumuz değerlendirmeler ışığında elde edilen veriler kaynak bilgiler ile karşılaştırılmıştır.

MATERYEL-METOD

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1 Ocak-31 Aralık 1988 tarihleri arasında incelenip tanı konulan, 11'inde tümör biopsi sırasında çıkartıldığından mastektomi piyeslerinde tümör bulunmayan toplam 217 meme karsinomu vakası incelendi. Mastektomi piyesi şeklindeki vakalarda rutin makroskopik inceleme sırasında üst-iç, üst-dış, alt-iç, alt-dış ve santral kadranslardan körleme parça alınarak kadranslardaki meme dokusunun özellikleri incelendi. Vakalara ait yaş, makroskopik özellikler (meme ve tümör boyutları, tümörün çeşitli özellikleri), cinsiyet, tümörün bulunduğu meme ve primer kadrans, varsa memede daha önceden geçirilmiş biopsi anamnezi, nüks, bilateralite ve diğer birçok bilgiler vakalara ait biopsi protokol raporlarından derlendi. Mikroskopik incelemede tüm vakalara ait toplam 2710 adet hematoksilen eozin ile boyanmış preparat yeniden değerlendirildi. Çeşitli özelliklere göre elde edilen bulgular toplam 106 parametre olarak kodlanarak İstanbul Üniversitesi Bilgi İşlem Merkezi'nde değerlendirilerek sonuçlar alındı.

BULGULAR

Mastektomi piyesi şeklinde gönderilen 146 vakada kadranslardan doku örneği alınarak tümörün bulunduğu kadrans ve bunun dışındaki kadranslarda saptanan değişiklikler tablo halinde gösterildi (Tablo 1,2,3,4,5). Tümör 18 vakada mastektomi piyesinde multisentrik özellik göstermektedir (Tablo 6). Tüm vakalar içinde % 8, mastektomi şeklindeki vakalarda % 12.5 vakada bir memeye habis tümör nedeniyle mastektomi uygulandıktan sonra diğer memede karsinom saptanmıştır (Tablo 7). Tüm vakalar içinde % 2.

Tümörün bulunduğu kadrans ve bunun dışındaki kadranslarda saptanan değişiklikler: (Tablo 1-5).

TARTIŞMA

Meme karsinomlarında multisentrisitenin varlığı ya da yokluğu hastaya uygulanacak cerrahi girişimin saptanmasında oldukça önemli bir konudur. Son yıllarda tümörün lokal eksizeyonu (lampektomi) ya da

Tablo 6 - Tümörün multisentrik özellik gösterdiği vakaların değerlendirilmesi

18 vakada tümör mastektomi piyesinde multisentrik özellik göstermektedir (tüm vakalar içinde % 8, mastektomi piyesi olarak incelenen 146 vaka içinde % 12).

Bu vakalarda:

- Yaş: Sıklıkla 6., 5. yaş dekadında
- Meme: % 47 sağ, % 53 sol
- Meme boyutları: % 65 20 cm'den ≤, % 29 21-25 cm, % 6 26 cm'den ≥
- Primer kadran: Üst dış % 22, alt dış % 17, üst iç + üst dış % 11, diğer kadrarlarda 1'er vaka var.
- Tümör tipi: % 76 duktal, % 18 duktal+lobuler, % 6 lobuler
- Tümü invaziv: % 59'u saf, % 41'i kombine yapıda.
- Baskın olan duktal özellik: Klasik
- Intraduktal komponent vakaların % 83'ünde var. Baskın olan intraduktal komponent solid, kribriiform, komedo.
- Kan damarı invazyonu: % 33
- Lenfatik invazyon: % 28
- Perinöral invazyon: (-)
- Makroskopik tümör sınırları: % 26 düzenli, % 74 düzensiz
- Tümör boyutları: % 11 20 mm'den ≤, % 50 21-40 mm, % 39 41 mm'den ≥
- Hücre reaksiyonu: % 33 belirgin
- Memebaşı tutulumu: % 11
- Tümör üstü deri tutulumu: % 11
- Tümör çevresinde doku bulunan vakaların % 94'ünde değişiklik var. Bunların % 82'sinde proliferatif fibrokistik hastalık, % 47'sinde nonproliferatif FKH, % 29'unda Ca in-situ, % 25'inde intraduktal Ca bulunmakta.
- Diğer kadrarlarda saptanan değişiklikler:
 - Üst iç: % 17 invaziv Ca, % 39 nonpro FKH, % 5 Pro FKH+Ca= Pro FKH
 - Alt iç: % 22 nonpro FKH, % 17 pro FKH, % 11 invaziv Ca, % 5 LCIS
 - Alt dış: % 22 invaziv Ca= nonpro FKH, % 11 invaziv Ca, % 5 LCIS
 - Santral: % 44 pro FKH, % 11 nonpro FKH, % 5 invaziv Ca= intraduktal Ca.

tektomi) oldukça sık uygulanan bir cerrahi yöntemdir (2,5,36). Bu yöntemin sakıncası geride kalan meme dokusunda başka tümör odak ya da odaklarının kalmış olma olasılığı ile bunların saptanmasının güçlüğünden kaynaklanmaktadır. Bu konuda yapılan çok sayıda primer tümör ekizyonu değil de mastektomi yapılan vakalarda mastektomi piyesinin histopatolojik olarak incelenmesi sonucu multisentrisitenin vakaların yaklaşık olarak % 25-50'den fazlasında bulunabileceği saptanmıştır (6,22,29,30).

Çalışmamızda mastektomi piyeslerinde tümörün bulunduğu kadran dışındaki kadrarlardan parça alınarak incelendiğinde vakaların % 12'sinde tümörün bulunduğu kadran dışındaki kadran ya da kadrarlarda karsinom varlığı saptanmıştır. Bu oran kaynaklarda bildirilen (36) oranlardan düşük

21-40 mm. arasındadır. Bu bulgumuz kaynak bilgiler ile çelişkilidir. Multisentrisite gösteren tümörlerde intraduktal komponentin belirgin olacağı belirtilmekte ve bunun nedeninin meme dokusunda duktal sistemin geniş kısmının karsinojenik uyarı almış olabileceği ve bu şekilde karsinomun multisentrisite gösterebileceği ileri sürülmektedir (1,4,9,29,30,37,41). Kaynak bilgilerinde belirtildiği şekilde, multisentrisite gösteren vakalarda % 83 oranında intraduktal komponent bulunmaktadır. Multisentrisite gösteren vakalarda primer tümör çevresindeki dokuda in situ karsinomun sıklıkla bulunacağı belirtilmektedir (4,15,16,17,22,23,37). Bu tür vakalarımızın % 29'unda lobuler karsinoma in situ, % 25'inde ise intraduktal karsinomun tümör çevresindeki dokuda saptanması bu yöndeki bilgilerimizi desteklemektedir.

Multisentrisite gösteren vakalarımızın % 82'sinde tümör çevresindeki dokuda proliferatif fibrokistik hastalık, % 47'sinde nonproliferatif fibrokistik hastalık bulunması da kaynak bilgiler (10,11,22,31,32,34) ile uyumlu bir özelliktir. Memebaşı tutulumu multisentrik tümörlerde üzerinde durulan bir özelliktir. (11, 13). Bu görüşe benzer şekilde bu tür vakalarımızın % 11'inde memebaşı tutulumu saptanmıştır. Histopatolojik olarak tümör tipi multisentrik özellikteki vakalarımızın % 76'sında duktal, % 18'inde duktal ve lobuler (ikili kombine tip), % 6'sında ise lobulerdir. Oysa, bazı araştırıcı-

Tablo 7 - Bilateral karsinom saptanan vakalar

5 vakada herhangi bir memede habis tümör nedeniyle mastektomi uygulandıktan sonra diğer memede karsinom saptanmıştır (tüm vakalar için % 2).

Bu vakalarda:

- Yaş: % 40.7., % 40.8. ve % 20 6. dekalarda sıklıkla bulunmakta
- Primer kadran: Üst dış: % 60, alt dış: % 40
- Lezyon süresi: 1 yıldan fazla % 33, 15 gün % 33, 1-3 ay % 33.
- Tümör boyutları: % 20-20 mm'den ≤, % 40 21-40 mm, % 40 41 mm'den ≥
- Tümör nekrozu: % 40'ında belirgin, % 20'sinde orta-hafif, % 40'ında yok
- Tümör tipi: % 80 duktal, % 20 lobuler olup tümü invaziv % 60'ı saf, % 40'ı kombine yapıdadır.
- Baskın olan duktal özellik: Tubuler
- Nükleer grad: I: % 40, II: % 60
- Histolojik grad: I: % 20, II: % 80
- Lenf ganglionu metastazi: % 40'ında
- Diğer memedeki tümör tipi hiçbir vakada bilinmemektedir.

lar, multisentrik vakalarda lobuler tipin daha sık görüldüğü nü belirtmektedir (16,23,37). Tümörün bulunduğu kadranda dışındaki kadrarlarda saptanan özellikler prognozu etkileyebilecek değişikliklerdir şeklindeki görüş ile yaklaşımda bulunarak vakalarımızı değerlendirdiğimizde önemli histopatolojik özellikler saptanmamış ve bunlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bu yönde yapılan araştırmalar da bulgularımız ile uygunluk göstermektedir (10,21).

Diğer memede karsinom görülmesi meme karsinomlarının karşılaşılan en önemli sorunlardan biridir (3,13,19,42). Diğer memenin tutulması, birinci memedeki primer karsinomun lenfatikler ya da kan damarları yolu ile diğer memeye metastaz yapması sonucu olabilir (24,35,36). Ayrıca, bilateralite, multisentrisitenin bir türü olarak birinci tümör ile aynı zamanda ya da farklı bir zamanda diğer memede ikinci bir karsinom oluşması ile karşımıza çıkabilir (7,13,36). Diğer memedeki karsinomun birinci memedeki primer tümörden intramammaryel yayılım sonucu ya da primer olarak geliştiğini ayırtetmede kullanılan bazı kriterler mevcuttur. Bunlar şu şekilde sıralanabilir (7):

- diğer memedeki tümörde saptanan in situ değişikliklerin varlığı, o memedeki lezyonun ikinci bir primer olduğunu gösterir.

- eğer ikinci memedeki tümör histopatolojik olarak birinci tümörden farklı yapıda ise, yeni bir primer tümör olarak kabul edilir.

- eğer ikinci memedeki karsinomun histopatolojik diferansiasyonu kesin olarak birinci memedeki lezyondan yüksek ise, ikinci memedeki tümör yeni bir primer olarak değerlendirilir.

- eğer aynı memedeki karsinomdan lokal, bölgesel ya da uzak metastaz varlığının söz konusu olmadığı kanıtlanırsa, aynı histopatolojik görünümdeki ikinci tümörün de yeni bir primer olduğu kanısına varılır.

Bu bilgiler ışığında vakalarımız değerlendirildiğinde, bunların 5'inde karsinom nedeniyle herhangi bir memeye mastektomi uygulandıktan sonra diğer memede karsinom saptandığı görülmüştür. Çalışmamızda vakalarımız hakkındaki bilgilerimiz materyel gönderme formundaki bilgiler ile sınırlı olduğundan ve klinik ile sağlıklı bir iletişim kurulamadığından bu vakalarda primer tümörün histopatolojik tipi ve hastaların aile anamnezi hakkında bilgi edinilmemiştir. Oysa, bilateralite vakalarında aile anamnezinin önemi vardır. Çünkü, birinci dereceden akrabalarında meme karsinomu bulunan kadınlarda bilateralite sıklığının iki kat arttığı vurgulanmaktadır (3). Bu oran, birinci tümörün görüldüğü yaş küçüldükçe daha da yükselmektedir (7,38). Ayrıca ilk tümör histopatolojik olarak lobuler ya da tubuler tipte ise bilateralite olasılığı artmaktadır (7,8,19,35). Primer tümör çapının 2 cm.'den büyük oluşu, tümör çevresinde lobuler karsinoma in situ varlığı, memebaşı tutulumu ve lenf ganglionlarında sinüzal histiositozis bulunmaması da bilateral meme karsinomlarında saptanan diğer özelliklerdir (13).

Bilateralite gösteren vaka sayımız oldukça kısıtlı olmasına karşın, bunların yaşlarının sıklıkla 7., 8., ve 6. dekalarda bulunması kaynak bilgiler ile çelişkili bir bulgu olarak kabul edilebilir. Bu tip vakalarda nükleer ve histolojik grad intramammaryel yayılım varlığını araştırmada önem kazanmaktadır (7). Ancak, bilateralite gösteren vakalarımızda birinci primer tümörün histopatolojik tipi ve grad'ı bilinmediğinden bu yönde bir değerlendirme yapılmamıştır.

Tümör çapı değerlendirildiğinden vakaların ancak % 20'sinde tümör çapının 20 cm.'den küçük olması da kaynak bilgilere (27,35) uygunluk göstermektedir.

Bilateralite vakalarında her iki tümörün de primer olduğu-

nun saptandığı durumlarda prognozun, diğer memedeki tümörün birinci memedeki tümörden intramammaryel yayılım ya da kan yoluyla metastaz sonucu oluştuğu durumlara kıyasla daha iyi olduğu belirtilmektedir (13,33,36).

KAYNAKLAR

1. Alpers CE, Wellings SR: The prevalence of carcinoma in situ in normal and cancer-associated breasts. *Hum Pathol* 16: 796-807 (1985).
2. Altuğ K, Bozfakioğlu Y, Aren A, Tezelman S: Kliniğimizde meme kanseri cerrahi tedavisi. *Tıp Fak Mec* 46: 623-628 (1983).
3. Anderson DE, Badzioch MD: Bilateralite in familial breast cancer patients. *Cancer* 56: 2092-2098 (1985).
4. Betsill WL, Rosen PP, Lieberman PH, Robbins GF: Intraductal carcinoma. Long term follow-up after treatment by biopsy alone. *JAMA* 239: 1863-1867 (1978).
5. Bozfakioğlu Y, Şaşmaz O: Meme kanserlerinde güncel yaklaşımlar. *Tıp Fak Mecm* 51: 481-490 (1988).
6. Carter D: Margins of "lumpectomy" for breast cancer. *Hum Pathol* 17: 330-332 (1986).
7. Chaudry MA, Millis RR, Hoskins EOL, Harder M, Bulbrook RD, Cuzick J, Hayward JL: Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence. *Br J Surg* 71: 711-714 (1983).
8. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Buffy SW, Stewart HJ: Infiltrating lobular carcinoma of the breast: An evaluation of the incidence and consequence of bilateral disease. *Br J Surg* 70: 513-516 (1983).
9. Erhan Y, Kandiloğlu AR, Okten T, Başdemir G: İnvasiv meme kanserlerinde intraduktal komponentin tipi ve derecesi, *Ege Ün Tıp Fak Der* 26: 1121-1127 (1987).
10. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, with the assistance of Redmond C, Vellios F, Sommers SC and Cooperating Investigators: The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no 4). *Cancer* 36: 1-85 (1975).
11. Fisher ER, Gregorio R, Redmond C, Vellios F, Sommers SC, Fisher B: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no: 4) I. Observations concerning the multicentricity of mammary carcinoma. *Cancer* 35: 247-254 (1975).
12. Fisher ER: The impact of pathology on the biologic, diagnostic and therapeutic considerations in breast cancer. *Surg Clin North Am* 64: 1073-1093 (1984).
13. Fisher ER, Fisher B, Sass R, Wickerham L and Collaborating NSABP investigators: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no 4). XI. Bilateral breast cancer. *Cancer* 54: 3002-3011 (1984).
14. Fisher ER, Sass R, Fisher B, Gregorio R, Brown R, Wickerham L and Collaborating NSABP Investigators: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no 6). II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 57: 1717-1724 (1986).
15. Fisher ER, Sass R, Fisher B, Wickerham L, Paik SM and Collaborating NSABP Investigators: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no 6). I. Intraductal carcinoma (DCIS). *Cancer* 57: 197-208 (1986).
16. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C: Lobular neoplasia (So-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 42: 737-769 (1978).
17. Haagensen CD, Lane N, Bodian C: Coexisting lobular neoplasia and carcinoma of the breast. *Cancer* 51: 1468-1482 (1983).
18. Haagensen CD: Diseases of the Breast. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 3rd ed. (1986).
19. Hislop TG, Elwood JM, Coldman AJ, Spinelli JJ, Worth AJ, Ellison LG: Second primary cancers of the breast: Incidence and risk factors. *Br J Cancer* 49: 79-85 (1984).
20. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, Hendricks JHCL: Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications

- for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 56: 979-990 (1985).
21. Huston SW, Cowen PN, Bird CC. Morphometric studies of age related changes in normal human breast and their significance for evaluation of mammary cancer. *J Clin Pathol* 38: 281-287 (1985).
22. Hutter RVP: The management of patients with lobular carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 53: 798-802 (1984).
24. İlhan R, İplikçi A: Bilateral meme karsinomları. *Türk Patoloji Dergisi* 1: 64-68 (1985).
25. İplikçi A: Kadın Genital Sistem ve Meme Hastalıkları Patolojisi. İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Yayınları, Sanal Matbaası, İstanbul (1983).
26. Lagios MD, Rose MR, Margolin FR: Tubular carcinoma of the breast. Association with multicentricity, bilaterality and family history of mammary carcinoma. *Am J Clin Pathol* 73: 25-30 (1980).
27. Lagios MD, Westdahl PR, Rose MR: The concept and implications of multisentricity in breast carcinoma. *Pathol Annu* 16(2): 83-102 (1981).
28. Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, Rose MR: Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failure. *Cancer* 50: 1309-1314 (1982).
29. McCarty KS, Kesterson GHD, Wilkinson WE, Georgiade N: Histopathologic study of subcutaneous mastectomy specimens from patients with carcinoma of the contralateral breast. *Surg Gynecol Obstet* 147: 682-688 (1978).
30. Neelsen M, Jensen J, Andersen J: Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and at autopsy, A study of 83 women. *Cancer* 54: 612-615 (1984).
31. Öz F, Özbay G, Aksoy F, Grişken G, Erdoğan N, Kaner G: Meme karsinomlarına eşlik eden meme lezyonları. Serbest bildiri, 7. Ulusal Patoloji Kongresi, İstanbul, 14-16 Mayıs (1986).
32. Page DL, Zwaag RV, Rogers LW, Williams LT, Walker WE, Hartmann WH: Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 61: 1055-1063 (1978).
33. Page DL, Anderson TJ, Connolly JL, Schnitt SJ: Miscellaneous features of carcinoma. "Diagnostic Histopathology of the Breast. Eds DL Page, TJ Anderson, Churchill-Livingstone Co, Edinburgh, 1st ed, 1987" kitabından, Bölüm 16.
34. Potter JF, Slimbauch WP, Woodward SC: Can breast carcinoma be anticipated? A follow-up of benign breast biopsies. *Ann Surg* 167: 829-838 (1968).
35. Robbins GF, Berg JW: Bilateral primary breast cancers. A prospective clinicopathologic study. *Cancer* 17: 1501-1527 (1964).
36. Rosai J: Breast. "Ackerman's Surgical Pathology, CV Mosby Co, St Louis, Toronto, Washington DC, 7th ed, 1987, Vol II" kitabından Bölüm 20.
37. Rosen PP, Braun DW, Kinne DE: The clinical significance of preinvasive breast carcinoma. *Cancer* 46:919-925 (1980).
38. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DE: Breast carcinoma at the extremes of age. A comparison of patients younger than 35 years and older than 75 years. *J Surg Oncol* 28: 90-96 (1985).
39. Rosen PP: The pathology of breast carcinoma. "Breast Diseases. Eds. JR Harris, IC Henderson, S Hellman, DW Kinne, JB Lippincott Co, Philadelphia, 1st ed, 1987" kitabından, Bölüm 7.
40. Schwartz GF, Patchesfsky AS, Feig SA, Shaber GS, Schwartz AB: Multicentricity of non-palpable breast cancer. *Cancer* 45: 2913-2916 (1980).
41. Silverberg SG, Chitale AR: Assessment of significance of proportions of intraductal and infiltrating tumor growth in ductal carcinoma of the breast. *Cancer* 32: 830-837 (1973).
42. Wanebo HJ, Senofsky GM, Fechner RE, Kaiser D, Lynn S, Paradies J: Bilateral breast cancer risk reduction by contralateral biopsy. *Ann Surg* 201: 667-677 (1985).