

# MEMENİN İNTRADUKTAL HİPERPLAZİLERİ (İDH), ATİPİK İNTRADUKTAL HİPERPLAZİLERİ (AİDH) VE İN SİTU DUKTAL KARSİNOMLARININ (DCIS) AYIRICI TANISINDA LMW-CK VE HMW-CK (CK-BetaE12) KULLANIMININ ÖNEMİ

Dr. Süheyla E. GÜLTEKİN\*, Dr. A. Pınar TUZLALI\*\*, Dr. Ayşenur A. İĞDEM\*\*, Dr. Elife ŞAHAN\*\*, Dr. Seza TETİKKURT\*\*, Dr. Nusret ERDOĞAN\*\*

**ÖZET:** İntraduktal hiperplazi, atipik intraduktal hiperplazi ve low grade in situ duktal karsinom alanı içeren 45 ayrı meme olgusuna yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMW-CK) ve düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin (LMW-CK) immun markerlerini uyguladık. İmmun boyanma açısından anlamlı bir fark olup olmadığını irdeledik. LMW-CK ile her 3 grupta birbirine yakın sonuçlar elde edildi. HMW-CK in situ duktal karsinom olgularının büyük bir bölümünde anlamlı olarak negatif immun reaktivite gösterdi. HMW-CK istatistiksel olarak in situ duktal karsinom için özgül ama her zaman duyarlı olmayan bir immun marker olarak değerlendirildi. Çalışmamız intraduktal hiperplazi ile in situ duktal karsinom ayırımına cevap vermekle birlikte atipik intraduktal hiperplazi ile in situ duktal karsinomun ayırımına yönelik ipucu veremedi. Sonuç olarak morfolojinin immunhistokimiyadan daha ön planda olması gerektiğini, problemlili lezyonların tanısında histomorfolojiye ek olarak yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinin kullanımının yararlı olabileceğini düşünüyoruz. Atipik intraduktal hiperplazi ile in situ duktal karsinom ayırımında yaşanan zorlukların ise gelecekte Duktal İntraepitelial Neoplazi (DIN) sınıflamasının yaygın kullanımı ile ortadan kalkacağı kanısındayız.

**ANAHTAR KELİMELEER:** İntraduktal hiperplazi, atipik intraduktal hiperplazi, in situ duktal karsinom, yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin, duktal intraepitelial neoplazi.

**SUMMARY:** THE USE OF LMW-CK AND HMW-CK FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF IDH, AIDH AND DCIS OF THE BREAST. We performed immunohistochemical analysis of 45 cases of intraductal hyperplasia, atypical intraductal hyperplasia and low grade ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast with high molecular weight cytokeratin (HMW-CK) and low molecular weight cytokeratin (LMW-CK) and immunohistochemical features of these three groups of intraductal proliferation were compared. Very similar immunohistochemical staining for LMW-CK was determined for all three groups. All cases of DCIS revealed no staining for HMW-CK. We concluded that absence of HMW-CK immunoreactivity was spesific but not sensitive for DCIS. Results of our study did not contribute to the problem of differential diagnosis of AIDH and DCIS. We believe that the diagnosis of these lesions should primarily be based on histomorphology and HMW-CK can be used as supplementary. We also believe that in the future with the use of DIN terminology, the difficulties in differentiating AIDH from DCIS can be overcome.

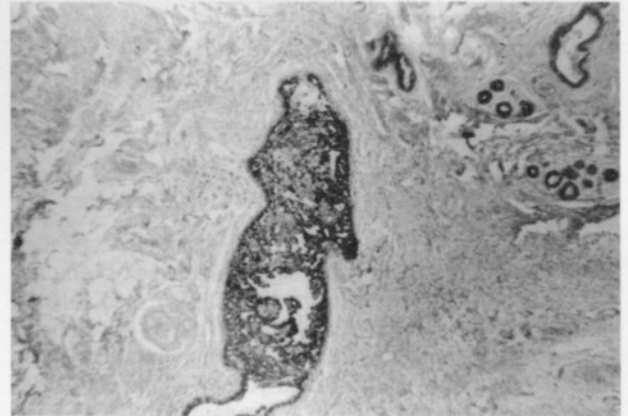
**KEY WORDS:** Intraductal hyperplasia (IDH), atypical intraductal hyperplasia (AIDH), low grade ductal carcinoma in situ (DCIS), high molecular weight cytokeratin (HMW-CK), ductal intraepithelial neoplasia

## GİRİŞ

Memenin intraduktal proliferasyonları terminal duktal lobüler ünitten kaynaklanır ve benign lezyonlarla başlayıp malignite ile sona eren geniş bir spektruma sahiptir. İDH bu spektrumun başındadır ve memenin en iyi tanımlanmış lezyonlarından biri olmasına rağmen bazen low grade DCIS ile karışabilir. Bazen bunun tam tersi de söz konusu olabilir. DCIS tanısı için yeterli kriterleri taşımayan ancak İDH sınıfına da sokamadığımız lezyonları ifade edebilmek amacıyla AİDH terimini kullanmaktayız. Ancak bu terimi kullanmaktaki zorluk AİDH'nin İDH ve DCIS gibi belirgin tanı kriterlerine sahip olmamasından kaynaklanmaktadır. Lezyonun İDH, AİDH veya DCIS olması hastaya uygulanacak tedavi etkinliği açısından önemlidir. Bu lezyonların ayırımında morfolojik kriterler dışında objektif ve somut metodlara ihtiyaç vardır. İmmunhistokimyasal çalışmalar bu metodlardan biridir. Bu çalışmada Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi (TEAH) Patoloji bölümündeki 45 intraduktal proliferasyonlu meme olgusunda HMW-CK ve LMW-CK ekspresyonu açısından anlamlı bir fark olup olmadığını araştırdık.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

TEAH Patoloji Laboratuvarında 1996 ile 2000 yılları arasındaki tüm meme olguları gözden geçirildi. Bu olguların içinden 15 Low grade DCIS, 15 AİDH ve 15 Florid İDH alanı içeren parafin blok seçildi. Seçicilikteki esas kriter, bu 3 proliferasyondan her hangi birinin alan olarak bir olguda varlığıydı, dolayısıyla olguların tanıları dikkate alınmadı. Örneğin invaziv karsinom tanısı almış bir olgunun tümör



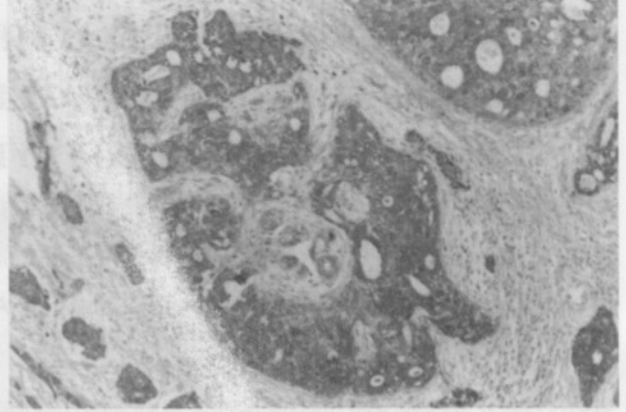
**Resim 1:** Florid tipte İDH' de HMW-CK ile çok yüksek skorlu boyanma (HMW-CK X125)

\* Lüleburgaz Devlet Hastanesi Patoloji Kliniği, Kırklareli

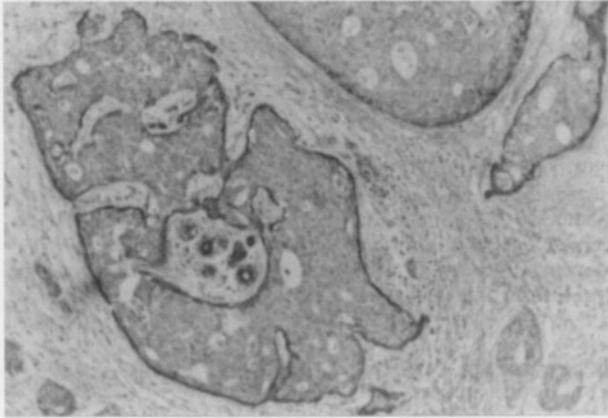
\*\* Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi (TEAH) Patoloji Kliniği, İstanbul



**Resim 2:** AİDH'de HMW-CK ile düşük skorlu boyanma (HMW-CK x 310)



**Resim 4:** Yüksek telomerez aktivitesi ve nükleer noktasal boyanma paterni (İmmunperoksidaz x 500)



**Resim 3:** Low Grade DCIS'da HMW-CK ile orta skorlu boyanma (HMW-CK x 310)

dışı dokusundan florid İDH alanı içeren parafin bloğu alındı ama bu olgudan başka bir alan çalışmaya dahil edilmedi. Her olguya HMW-CK (Scytek Laboratories, Logan, Utah 84323, USA. Cat. no: A00071) ve LMW-CK (NeoMarkers Fremont, CA, USA. Cat.no: 749-So, 749-S1, 749-S, 749-R7) boyaları immunhistokimyasal olarak uygulandı. Boyanma şiddeti 0, +1, +2, +3 ve duktus içindeki hücrelerin boyanma yüzdesi 0 ile %100 arasında değerlendirildi. Her iki değer çarpılarak 0 ile 300 arası bir immun skor verildi. Yapılan bu skorlamaya göre 4 grup belirlendi. 0 ile 60 arası skor: negatif veya düşük skor, 61-100 arası skor: orta, 101-200 arası skor: yüksek, 201-300 arası skor: çok yüksek olarak değerlendirildi. İstatistiksel yöntem olarak 'Özünü geçirelilik ölçütleri' kullanıldı.

## BULGULAR

Florid tipte İDH'li 10 olgu (İDH'li olguların %66.6'sı) HMW-CK ile yüksek skorlu, 5 olgu çok yüksek skorlu boyanma özelliği gösterdi (Resim 1). AİDH'li 7 olgu (AİDH'li olguların %46.6'sı) HMW-CK ile negatif ya da düşük skorlu olarak değerlendirildi (Resim 2). Aynı immun marker ile AİDH'li 5 olgu orta skorlu, 3 olgu yüksek skorlu olarak değerlendirildi. Low grade DCIS'li olguların 11'i (DCIS'li olguların %73.3'ü) HMW-CK ile negatif ya da düşük skorlu saptandı. Bunlardan 2'sinde myoepitelial hücre tabakası

dışında luminal epitelde boyanma gözlenmedi. Dört low grade DCIS'li olgu HMW-CK ile orta skorlu gruba girdi (Resim 3). DCIS'li olguların hiçbirinde HMW-CK ile yüksek ve çok yüksek skorlu immun pozitivite görülmedi.

Her 3 grupta da LMW-CK ile yüksek veya çok yüksek skorlu boyanma görüldü (Resim 4) ve anlamlı bir fark tesbit edilmedi. Bununla birlikte LMW-CK kullanımı HMW-CK immun reaktivitesinin değerlendirilmesinde karşılaştırma olanağı sağladığından faydalı bulundu. HMW-CK immunprofili ile ilgili gruplar arası farklılık tabloda özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

İnvaziv meme kansinomlarının gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olarak duktus ve lobülüslerin içerisindeki epitelial hiperplaziler düşünülmektedir (1,2,3). Epitelial hiperplazinin şiddeti ve atipisi ile orantılı olarak invaziv kansinom gelişim riski de artmaktadır (3). Hiperplazik değişikliklerden atipik intraduktal hiperplazi (AİDH) ve nadir de olsa florid tipte intraduktal hiperplazi (İDH) bazen low grade in situ duktal kansinom (DCIS) ile karışabilir (3, 4,5). Çok yakın benzerlikler görünen durumlarda morfolojik kriterler yetersiz kalabilir. Lezyonların ayrımı önemlidir, çünkü farklı risk oranları ve farklı tedavi protokolleri vardır (1,3,6,7). Tanı zorluğu yaşanan bu durumlarda proliferatif duktal lezyonların ayırımında, histopatolojik kriterler yanında daha objektif kriterlere ihtiyaç vardır.

Meme dokusu ve kansinomunda en çok araştırılan immunhistokimyasal belirleyicilerden biri sitokeratin (CK)'dir (7-23). Sitokeratin veya keratinler suda çözülmeyen sitoplazmik intermedier filamentlerdir (24). Moinfar ve ark. (16) ile, Raju ve ark. (20) tarafından yapılan çalışmalarda spesifik olarak memenin epitelial hiperplazilerinin ayırımı için CK ekspresyonu immunhistokimyasal olarak incelenmiştir. Her iki çalışmada da HMW-CK (CK-34Beta E12) yani CK-1, CK-5, CK-10, ve CK-14 den oluşan kokteyl kullanılmıştır. Biz de bu çalışmamızda memenin epitelial hiperplazilerinin ayırımında LMW-CK (CK-8) ve HMW-CK (CK-34 Beta-E12) markerlarını immunhistokimyasal olarak kullandık.

Çalışmamızda florid İDH'li tüm olgularda HMW-CK ekspresyonu görüldü. Moinfar ve ark. tarafından yapılan benzer çalışmada da aynı sonuç görülmektedir (16). İDH'nin HMW-CK için immunprofili temel olarak DCIS'inkinden farklıdır. İDH'nin tersine 15 low grade DCIS olgumuzun 11'in-



**TABLO 1: HMW-CK (CK-34 Beta E12) İMMÜN REAKSİYONUN İDH, AİDH ve Low Grade DCIS KARŞILAŞTIRILMASI (OLGU SAYISI)**

SKOR	İDH	AİDH	DCIS
(0-60) Düşük veya negatif	0	7	11
(61-100) Orta	0	5	4
(101-200) Yüksek	10	3	0
(201-300) Çok Yüksek	5	0	0

de (%73.3), HMW-CK immun markeri ile proliferatif epitelde tamamıyla negatif veya yalnızca fokal hafif pozitiflik (0-60=Düşük skor) görüldü. Myoepitelyal hücre tabakası tüm DCIS'li olgularda belirgin bir şekilde boyandı.

Moinfar ve ark. tüm grade'lerden DCIS'ları örneklen-dirmişlerdir (16). Biz çalışmamızda yalnızca tanı zorluğu yaşayabileceğimiz DCIS grubunu yani low grade DCIS'i örneklendirdik. Moinfar ve arkadaşlarının çalışmasında 70 low grade DCIS olgusunun 61 (%87)'i düşük skorlu, 5 (%7) olgu orta skorlu, 4 (%7) yüksek skorlu gruptaydı (16). Böcker ve ark. DCIS olgularının %85'inde (26/30), bir HMW-CK kombinasyonu olan CK-5/14 ile immun reaksiyon olmadığını saptamışlardır (27). Raju ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 40 DCIS'li olgunun %88'inde (35 olguda) HMW-CK ile hiç immunreaktivite saptanmamıştır (20). Dairkee ve ark. ile Gown ve ark. tarafından yapılan farklı 3 çalışmada ise çelişkili sonuçlar vardır. Bu çalış-malarda, invaziv meme karsinomunda HMW-CK ile %95 uniform pozitif immunreaktivite bulunmuştur (9,12,13).

Farklı CK ekspresyonunun yalnızca farklı evrelerdeki neoplazilerin hücre diferansiyasyon derecesi ile ilişki ola-bileceği söylenmektedir (16). 34Beta E12 kombine bir preparattır ve 4 ayrı CK alt tipi içermektedir. Dairkee ve ark. ile Gown ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda meme karsinomundaki pozitif HMW-CK varlığında kulla-nılan HMW-CK kokteylinin komponentleri her 3 çalışmada da belirtilmemektedir (9,13,14). Bizim çalışmamızda kul-lanılan HMW-CK, Moinfar ve ark. (16) ile Raju ve ark. (20) tarafından yapılan benzer çalışmadaki immun markerla aynıdır. Moinfar ve ark. (16) ile Raju ve ark. (20) yapmış olduğu çalışmaların sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçları karşılaştırıldığında her 3 çalışmada da İDH ve DCIS'in HMW-CK immunprofili birbirine benzerdir.

Moinfar ve ark.'nın çalışmasında AİDH'nin HMW-CK immunprofili DCIS'nun immunprofiline büyük oranda benzerlik göstermektedir (16). Çünkü 15 AİDH olgusunun 12'sinde HMW-CK skoru düşük olarak bulunmuştur (16). Raju ve ark.'nın çalışmasında AİDH'li olguların hepsinde HMW-CK ile negatif immunreaktivite görülmüştür (20). Bizim çalışmamızda 15 AİDH olgusunun 7'sinde (%46.6) düşük skor, 5'inde (%33.3) orta skor, 3'ünde (%20) yüksek skor görüldü. Florid tipteki İDH ve low grade DCIS 'li olgularımız HMW-CK profili Moinfar ve ark. (16) ile Raju ve ark.'nın (20) yaptıkları benzer çalışmalardaki sonuçlar ile uyumludur. AİDH'li olgularımızdaki HMW-CK immunreaktivite bul-gularımız ile diğer 2 çalışmanın bulguları arasındaki farklılık düşündürücüdür. Bunun birkaç nedeni olabilir. Birinci neden morfolojik değerlendirmede olası birkaç florid tipteki İDH'li olguyu AİDH olarak algılamış olabileceğimizdir. Tavassoli DCIS ve AİDH'nin neoplastik intraduktal proliferasyonla ilişkisinin yakın spektrumda olduğunu belirtmek-

tedir (3,16,26). İkinci bir neden de bunun her zaman böy-le olmayabileceğidir. Ya da AİDH HMW-CK ile değişken bir immunreaktivite gösterebileceği düşünülebilir. Ancak biz ilk olasılığın doğru olduğu düşüncesindeyiz. Çünkü AİDH'nin meme invaziv karsinom gelişiminde low grade DCIS'a yakın risk oranına sahiptir. Ve örnek aldığımız her iki çalışmada birbiriyle uyumlu ve DCIS'a yakın sonuçlar elde etmişlerdir (16,20).

Sonuçlarımızı incelediğinde, HMW-CK immunreakti-vitesi açısından AİDH'nin İDH'dan çok DCIS'a yakın ol-duğu görülmektedir. İstatistikleri ve yüzdeleri etkileyen yüksek skora girmiş üç olgudur ve büyük olasılık bu üç olgu florid tipte İDH'dır.

Normal meme dokusunda hem bizim hem de Moinfar ve ark.'nın yaptığı çalışmada HMW-CK ekspresyonunda heterojen bir immun reaktivite görülmektedir. LMW-CK (CK-8) esas olarak normal duktus ve lobulus luminal epitelial hücrelerinde eksprese edilir. Az miktarda myoepite-lyal hücrelerinde de LMW-CK ekspresyonu görülebilir (16). CK-8 ile İDH, AİDH ve DCIS'li tüm olgularda Moin-far ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki gibi yüksek ve çok yük-sek skorlu boyanma görüldü.

Bu çalışmamızda Moinfar ve arkadaşlarının (16) yap-mış olduğu istatistiksel yöntem kullanıldı. HMW-CK, DCIS için özgül ama her zaman duyarlı olmayan bir immunmar-ker olarak değerlendirildi. Moinfar ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmadaki sonuçlar ile bizim çalışmamızın so-nuçları, özgüllük ve doğruluk oranlarında çok yakın, du-yarlılık değerinde bir miktar farklıdır.

Sonuç olarak HMW-CK (CK-34 BetaE12) Florid tipte İDH'da kuvvetle ekspre edildi, low grade DCIS'da ise bar-iz olarak vakaların çoğunda negatif veya yalnızca fokal alanda hafif pozitif olarak tesbit edildi. Florid tipte İDH'lı problemlili olgularda HMW-CK'ini histomorfolojiye ilave olarak kullanabileceğimizi düşünüyoruz. Intraluminal pro-liferatif zondaki hücrelerde eğer immunreaksiyon hiç yok veya belirgin ölçüde az ise olası bir intraduktal karsinom veya en azından AİDH kuvvetle düşünülmelidir. LMW-CK ayırımı anlamlı sonuçlar vermemiş olsa da HMW-CK uygulamayı düşündüğümüz şüpheli olgularda uygulan-malıdır, çünkü HMW-CK değerlendirilmesinde belirgin kı-yaslama ölçüğü oluşturarak fayda sağlamaktadır. Eğer şüpheli alanda HMW-CK ekspresyonu diffüz ise intraduk-tal karsinom tanısından kaçınılmalıdır, çünkü intraluminal hücrelerin kuvvetli HMW-CK reaktivitesi İDH için ka-rakteristiktir. Burada hatırlanması gereken bir nokta da değerlendirmenin her zaman intraluminal proliferatif epi-terde yapılmasıdır. HMW-CK ile myoepitelyal hücre taba-kasında belirgin şekilde boyanma görülmektedir. Bu özel-liği içerdiği CK-14 ve CK-5 den kaynaklanıyor olabilir. CK-14 ve CK-5 myoepitelyal hücre tabakasına spesifik markerlardır (7,23).

Bu çalışmanın sonucunda, morfolojinin immunhisto-kimiyadan daha ön planda olduğunu düşünüyoruz. Öneri-miz; problemlili intraduktal proliferatif lezyonların tanısında histomorfoloji ile HMW-CK'inin (CK-34 Beta E12) kombi-ne kullanımınıdır.

Çalışmamız İDH ile DCIS'nun ayırımına cevap ver-mekle birlikte AİDH ile DCIS'nun ayırımına yönelik yeterli ipucu verememiştir. İDH ile AİDH'nin ayırımında Moinfar ve ark. ile Raju ve ark.'nın çalışmaları da göz önüne alın-dığında kısmen de olsa HMW-CK'nin faydalı olabileceği-

ni düşünüyoruz (16,20). AİDH ile DCIS'un ayrımında ise yaşanan zorlukların gelecekte Duktal İntraepitelial Neoplazi (DİN) sınıflamasının yaygın kullanımı ile ortadan kalacağı kanısındayız (3).

KAYNAKLAR

1. Sharma S, Hill ADK, McDermott EW and O'Higgins NJ. Ductal carcinoma in situ of the breast-current management. Eur J Surg Oncol 1997; 23:191-197.
2. Tavassoli FA. General Considerations. Pathology of the Breast. 2.ed. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut 1999:25-63.
3. Tavassoli FA. Ductal Intraepithelial Neoplasia. Pathology of the Breast. Appleton&Lange Stamford, Connecticut 1999; 206-323.
4. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, Schuyler PA, Plummer WD. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. Cancer 1993; 71(4):1258-1265.
5. Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, Fechner RE, Kempson RL, Gelman R and Page DL. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. Am J Surg Pathol 1992 ; 161(2):1133-1143.
6. Fisher ER, Sasser R, Fisher B, Wickerham L, Paik SM and Collaborating NSABP Investigators. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (Protocol 6) I. Intraductal carcinoma (DCIS). Cancer 1986; 57:197-208.
7. Wetzels RW, Kuijpers HJH, Lane EB, Leigh IM, Trynosky SM, Holland R. Basal cell-specific and hyperproliferation-related keratins in human breast cancer. Am J Pathol 1991;138:751-63.
8. Bartek J, Taylor-Papadimitriou J, Miller N, Millis R. Patterns of expression of keratin 19 as detected with monoclonal antibodies in human breast tissues and tumors. Int J Cancer 1985;36(3):299-306.
9. Dairkee S H, Puett L, Hackett A J. Expression of basal and luminal epithelium specific keratins in normal benign and malignant breast tissue. Natl Cancer Inst 1988;80:691-5.
10. Dalal P, Shousha S. Keratin 19 in paraffin sections of medullary carcinoma other benign and malignant breast lesions. Mod Pathol 1995; 8(4):413-416.
11. Gel'shtein VI, Chipysheva TA, Ermilova VD, Liubimov A V. Monoclonal antibodies to the proteins of intermediate filaments and of basement membranes in the differential diagnosis of certain forms of human breast tumors. Arch Pathol 1990; 52(9):12-8.
12. Gown AM, Vogel AM. Monoclonal antibodies to human intermediate filament proteins. II.Distribution of filament proteins in normal human tissues. Am J Pathol 1984; 114:309-21.

13. Gown AM, Vogel AM. Monoclonal antibodies to human intermediate filament proteins. III.Analysis of tumors. Am J Clin Pathol 1985; 84: 413-24.
14. Jarasch ED, Nagle RB, Kaufmann M, Maurer C, Böcker WJ. Differential diagnosis of benign epithelial proliferations and carcinoma of the breast using antibodies to cytokeratins. Human Pathol 1988;19(3): 276-89.
15. Malzahn K, Mitze M, Thoenes M, Moll R. Biological and prognostic significance of stratified epithelial cytokeratins in infiltrating ductal breast carcinoma. Virchows Arch 1998; 433(2):119-29.
16. Moinfar F, Man YG, Lininger RA, Bodion C and Tavassoli FA. Use of keratin 34beta E12 as an adjunct in the diagnosis of mammary intraepithelial neoplasia-ductal type-benign and malignant intraductal proliferations. Am J Surg Pathol 1999; 23(9):1048-1058.
17. Moll R, Franke W, Schiller D, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: Patterns of expression in normal epithelium, tumors and cultured cells. Cell 1982;31:11-24.
18. Otterbach F, Bankalvi A, Bergner S, Decker T, Krech R. Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. Histopathology 2000; 37(3):232-40.
19. Pechoux C, Gudjonsson T, Ronnov-Jossen L, Bissell M J, Peterson OW. Human mammary luminal epithelial cells contain progenitors to myoepithelial cells. Dev Biol 1999; 206(1):88-89.
20. Raju U, Crissman JD, Zarbo RJ, Gottlieb C. Epitheliosis of the breast. An immunohistochemical characterization and comparison to malignant intraductal proliferations of the breast. Am J Surg Pathol 1990;14:939-57.
21. Soini Y, Miettinen M. Immunohistochemical evaluation of the cytoarchitecture of benign and malignant breast lesions. APMIS 1992;100 (10): 901-907.
22. Su L, Morgan PR, Lane B. Expression of cytokeratin messenger RNA versus protein in the normal mammary gland and in breast cancer. Human Pathol 1996;27(8) :800-806.
23. Wetzels R W, Holland R, Van Haelst Urbain JGM, Lane EB, Leigh IM, Ramaekers FCS. Detection of basement membrane components and basal cell keratin 14 in noninvasive breast. Am J Pathol 1989; 3: 571-579.
24. Rosai J. Special Techniques in Surgical Pathology. In Ackerman's Surgical Pathology. Ed. Rosai J. Mosby St. Louis, 1996; 3:40.
25. Shnitt JS, London SJ, Connolly JL, Colditz GA , MBBS. Prospective study of benign breast disease and risk of breast cancer. JAMA 1992; 267:941-944.
26. Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ intraductal of the concept ductal intraepithelial neoplasia . Mod Pathol 1998 ;11(2):140-54.
27. Böcker W, Decker T, Ruhnke M, Schneider W. Ductal hiperplasia and ductal carcinoma in situ of the breast. Breast Cancer Res Treat 1996; 18(1): 3-18.