

MEME KANSERİNDE HİSTOLOJİK GRADE VE ELASTOZİS İLİŞKİSİ

Dr. S. Hilal KORAL*, Dr. Lema TAVLI*, Dr. Özden VURAL*
Dr. Şakir TAVLI**, Dr. Salim GÜNGÖR*, Dr. Dilek BİTİK*

* S.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı, ** S.Ü.T.F. Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZET

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında 1990-1992 yılları arasında meme kanseri tanısı almış 103 vaka retrospektif olarak incelenmiştir. Bu vakalarda yaş, histopatolojik tip, histolojik grade, elastosis ve aksiller lenf bezi tutulumu değerlendirildi.

Histolojik grade değerlendirilmesinde 29 vaka (28.2) grade I, 54 vaka (%52.4) grade II, 20 vakada (%19.4) grade III olarak saptandı.

Elastotik grade değerlendirildiğinde vakaların 32'si (%31) grade I, 55'i (%53.4) grade II, 16'sı (%15.6) grade III olarak tespit edildi.

Histolojik tip ile elastosis miktarı incelendiğinde infiltratif duktal karsinom tanısı almış 98 vakanın elastotik grade 29'unda (%29.6) grade I, 53'ünde (%54) grade II, 16'sında (%16.4) grade III olarak değerlendirildi. Tek vakalık intraduktal karsinom grade II olarak saptanmış olup, infiltratif lobuler karsinomun bir vakası (%50) grade I, diğeri grade II olarak, müsinöz karsinomun her iki vakasında grade I olarak değerlendirildi.

Bu çalışmamızda literatürle uyumlu olarak meme kanserlerinde, özellikle infiltratif duktal karsinomlarda, elastosis varlığının histolojik grade ile ters ilişkili gösterdiği ve düşük grade'li tümörlerde elastosisin daha belirgin olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, histolojik grade elastosis ilişkisi.

SUMMARY

Histologic Grade And Elastosis Correlation In Breast Carcinomas.

103 patients with breast carcinoma in Selçuk University Medicine Faculty between the years 1990-1992 were analyzed retrospectively. In these patients age, histopathologic type, histologic grade, elastosis and axillary lymph node infiltration were evaluated.

The distribution of histologic grade of tumors were: Grade I %28.2, Grade II % 52.4, Grade III % 19.4.

The distribution of the elastotic grade of tumors were: Grade I: 31, Grade II % 53.4, Grade III % 19.4.

Ninety eight patients with infiltrating ductal carcinoma were analyzed for histologic type and elastosis. The distribution of the elastotic grade were: Grade I 29 (%29.6), Grade II 53 (%54), Grade III 16 (%16.4). One of the intraductal carcinoma was evaluated Grade II. The distribution of the elastotic grade of the infiltrating lobular carcinoma were Grade I 1 (%50), Grade II 1 (%50). Two of the mucinous carcinoma's elastotic grade were I.

In this study, compatible with previous reports, we observed that there is a paradox correlation between elastosis and histologic grade in breast carcinomas, especially in infiltrating ductal carcinomas, and elastosis is more prominent in low grade tumors.

Key Words: Breast carcinoma, correlation between histological Grade and elastosis.

GİRİŞ

Meme; kadının yaşamı boyunca fizyolojik ve hormonal birçok faktörün etkisinde kalarak makroskobik ve mikroskobik değişimler gösteren ileri derecede özelleşmiş bir bezdir. Meme dokusu kadınlarda kötü huylu tümörlerin en sık görüldüğü bölgedir.

A.B.D.'de 1980 yılında yapılan bir araştırmada her yıl 22 kadından 1'inde meme kanseri geliştiği ve yılda yaklaşık 30.000 kadının meme kanserinden hayatını kaybettiği tesbit edilmiştir (1). 1989 yılında yapılan diğer bir araştırmada ise her yıl 11 kadından 1'inde meme kanseri geliştiği ve yılda yaklaşık 43.000 kadının meme kanserinden hayatını kaybettiği bildirilmiştir (2).

İnsidansın giderek artması, meme kanseri üzerindeki çalışmaların erken tanı, tedavi yöntemleri ve prognoz üzerinde yoğunlaştırmıştır. Tümör dokusu ve meme stroması arasındaki ilişkiler tümörün patogenezi ve çevreye invazyon yollarını açıklamada ön plana çıkmıştır. Stromadaki elastik fibriller ile elastozis en çok araştırılan ve tartışılan bağ dokusu elemanıdır. Özel boya ile değerlendirilen elastozisin, tümör grade'i östrojen reseptör durumu, prognoz ve aksiller lenf bezi invazyonuyla ilişkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda biopsi ve mastektomi uygulanmış ve meme kanseri tanısı almış 103 vakada incelenmiştir. Bu vakalarda yaş, histopatolojik tip, histolojik grade, elastozis ve aksiller lenf bezi tutulumu araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1990-1992 yılları arasında meme kanseri tanısı almış 65 meme biopsisi, 38 adet mastektomi piyesi olmak üzere toplam 103 vaka incelenmiştir.

Seçilen parafin bloklardan histopatolojik bulguları değerlendirip grade'leme yapabilmek için 5'er µ'luk kesitler yapıp Hematoksilin Eozin (H.E.) ile boyanmıştır. Elastik fibrilleri değerlendirilmek için tüm vakalardan yapılan kesitlere Verhoff'un elastik boyası uygulanmıştır.

Meme kanserlerinin grade'lendirilmesi konusunda çeşitli görüşler bulunmasına karşılık, en sık kullanılan Scarft-Bloom-Richardson yöntemi ya da bunun modifikasyonlarıdır (3,4,5,6,7).

Bu yöntemde, duktal ya da tubüler yapı oluşumu, hücresel pleomorfizm, her büyük büyütme alanındaki (H. Ex400) mitoz sayısı ve kromatin dağılımı 1'den 3'e kadar skorlanmakta ve genel diferansiyasyon için bu üç skorun toplamı gözönünde bulundurulmaktadır.

A- Duktal ve tubüler yapı oluşumu için:

- Düzenli duktal ya da tubüler yapı varsa (%50'den fazla): 1 puan

- Düzenli duktuslar + szolid ada - diffüz infiltrasyon (%50-10 arası): 2 puan

- Solid adalar + diffüz infiltrasyon (%10'dan az): 3 puan.

B- Hücresel (Nükleer) Pleomorfizm:

- Uniform görünüm: 1 puan

- Uniform görünüm + arada pleomorfizm: 2 puan

- Tamamen pleomorfizm : 3 puan

C- Mitoz sayısı ve kromatin dağılımı için (objx40):

- Tek tük mitotik figür (1-0) ve az kromatin: 1 puan

- 2-3 mitoz ve artmış kromatin: 2 puan

- 3'den fazla mitoz ve bol kromatin: 3 puan

Yukarıdaki üç skorun toplamı genel diferansiyasyonu verir. Buna göre:

3-5 puan: Grade I- iyi diferansiye

6-7 puan: Grade II- Orta derecede diferansiye

8-9 puan: Grade III- kötü diferansiye

Yapılan rutin H.E. boyası ile vakaların hepsi Bloom - Richardson yöntemi kullanılarak histolojik olarak grade'lendi. Verhoff boyası ile yapılan kesitlerde elastik fibrillerin miktarı stromal, periduktal ve perivasküler olmak üzere 3 lokalizasyonda incelendi. Elastik liflerin değerlendirilmesinde değişik skorlama yöntemleri bildirilmiştir. Biz bu çalışmamızda literatürde en sık rastladığımız aşağıdaki gradelemeyi uyguladık (5,8,9,10).

Grade O: Tümör hücreleri çevresinde elastik fibriller yok.

Grade I: Tümör hücreleri içeren duktuslarda ve

tümör hücreleri etrafında ince fibriller halinde ve seyrek elastik lifler.

Grade 2: Kanserli duktuslar ve tümör hücrelerinin çoğunun etrafında ince fibriller halinde sık, veya kalın fibriller şeklinde seyrek elastik lifler.

Grade 3: Tümör kesitlerinde boydan boya hakim kalın lifler ve sık elastik lifler.

Vakaların istatistik değerlendirilmesinde Khi-Kare testini uyguladık (II).

BULGULAR

103 meme kanseri vakasında 98 tanesi (% 95.15) infiltratif duktal karsinom (bunlardan 4 tanes Paget hastalığı ile birlikte), 2 tanesi (%1.94) müsinöz karsinom, 2 tanesi (%1.94) lobüler karsinom, 1 tanesi (%0.97) intraduktal karsinom tanısı almıştır.

Hastaların en genci 25, en yaşlısı 75 yaşında olup, ortalama yaşları $48.64 \pm 11,56$ 'dır.

103 vakanın 65 tanesi (insizyonel veya eksizyonel) biopsi, 38 tanesi (radikal veya basit) mastektomi materyalidir. Mastektomi materyallerinin aksiller küretaj bölgelerinden en az 1, en çok 31 adet lenf bezi disseke

edilebilmiştir.

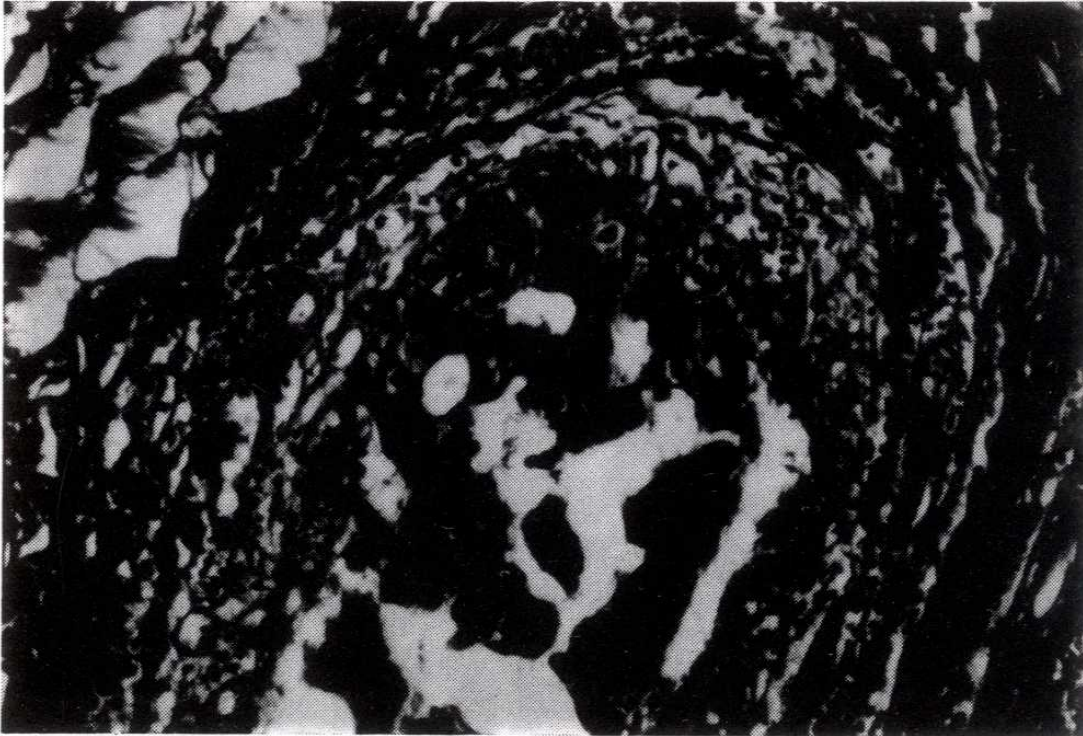
Aksiller diseksiyon yapılan 30 mastektomi vakasının 5 tanesinde (%17) aksiller metastatik lenf bezi bulunmazken, 25 tanesinde (83) aksiller lenf bezi metastazi mevcuttur.

Aksiller tutulum gösteren vakaların 10'unda (%40) 1-3 15'inde (%60) 4 ve daha fazla metastatik lenf bezi saptanmıştır.

Bloom-Richardson yöntemine göre yapılan histolojik grade'lemede vakaların 29'unu (%28.2) grade, 54'ünü (%52.4), grade II, 20'sini (%19.4), grade III olarak değerlendirildi.

Tümör dokusunda periduktal, perivasküler ve stromal olmak üzere üç lokalizasyonda değerlendirilerek yapılan elastotik gradelemede vakaların 32'si (%31) grade I (Resim 1), 55'i (%53.4) grade II (Resim 2), 16'sı (%15.6), grade III (Resim 3) olarak saptandı.

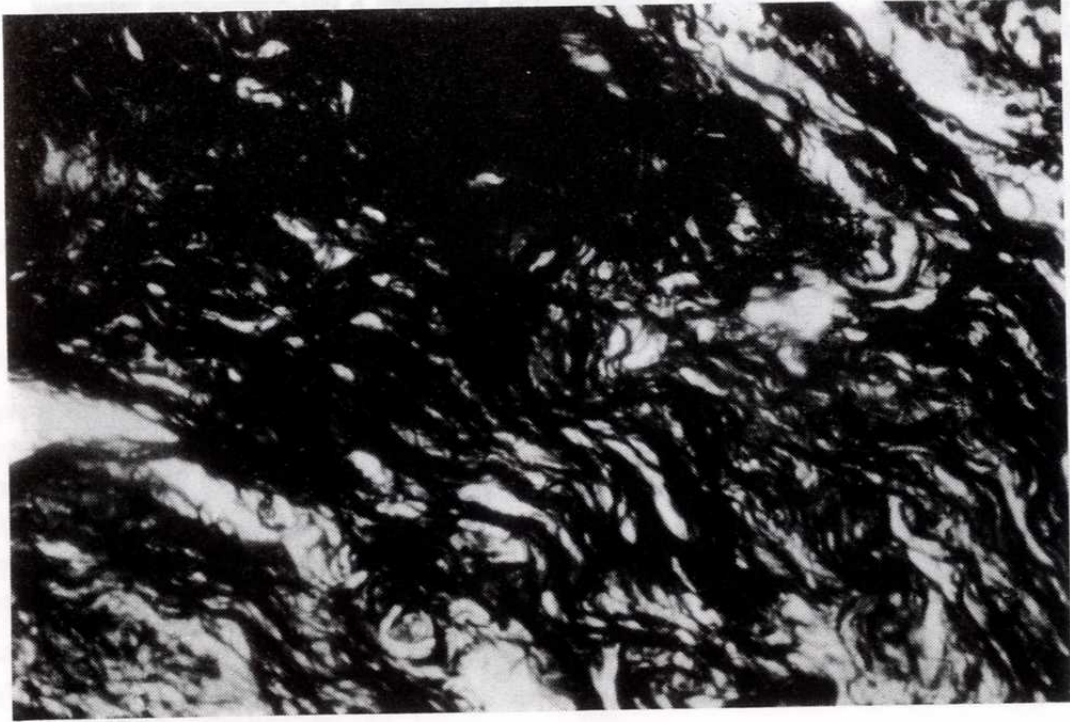
Resim I, II, III. Vakaların H.E. boyası ile yapılan kesitlerinin incelenmesinde 56'sında tümörde iltihabi reaksiyon, 40'ında hiyalinize alanlar, 4'ünde kal-sifikasyon alanları, 12'sinde nekroz tesbit ettik.



Resim 1. İnfiltratif duktal karsinomda periduktal grade - I elastozis. (Verhoff'un elastik boyası x100)



Resim 2. İnfiltratif duktal karsinomda periduktal ve perivasküler grade-II elastozis. (Verhoff'un elastik boyası x40).



Resim 3. İnfiltratif duktal karsinomun skiröz tripinde grade - II stromal elastozis (Verhoff'un elastik boyası x100).

Tablo 1. Histolojik tiplere göre elastotik grade dağılımı

Histolojik Tip	Grade I	%	Grade II	%	Grade III	%	Toplam
İnfiltratif duktal karsinom	29	(29.6)	53	(54)	16	(16.4)	98
İnfiltratif lobuler karsinom	1	(50)	1	(50)	-	-	2
Müsinöz karsinom	2	(100)	-	-	-	-	2
İntraduktal karsinom	-	-	1	(100)	-	-	1
Toplam	32	(%31)	55	(%53.4)	16	(%15.6)	103(%100)

Tümörlerin histolojik tiplerine göre saptanan elastozis insidansı Tablo 1'de gösterilmiştir. İnfiltratif duktal karsinom tanısı almış toplam 98 hastanın elastotik grade'i; 29'unda (%29.6) grade I, 53'ünde (%54) grade II, 65'sinde (%16.4) grade III olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 2. Vakaların, periduktal, perivasküler, stromal lokalizasyonlardaki elastik fibril dağılımı

	0	10	9.7
Periduktal	1	38	36.9
	2	37	35.9
	3	18	17.5
	0	7	6.8
Perivasküler	1	35	34
	2	44	42.7
	3	17	16.5
	0	25	24.2
Stromal	1	36	35
	2	26	25.3
	3	16	15.5

Toplam 2 vaka olan infiltratiflobuler karsinomun 1 tanesi (%50) grade I, diğeri (%50) grade II olarak, müsinöz karsinomun her iki vakası da grade I olarak değerlendirilmiştir. Bir vaka olan intraduktal karsinomda ise elastotik grade'i grade II olarak saptanmıştır.

Tüm vakalarda elastik fibrillerin periduktal perivasküler ve stromal lokalizasyonu Tablo II'de gösterilmiştir.

Histolojik grade'e göre elastozis dağılımı Tablo III'de gösterilmiştir. Grade I tümörlerinin 27'si (%93) belirgin bir elastozis gösterirken, 2'sinde (%7) elastozis azdır ya da belirgin değildir. Grade II tümörlerinin 37'sinde (%68.5) elastozis belirgin, 17'sinde (%31.5) ise elastozis azdır. Grade III tümörlere bakıldığında ise bunların 13'ünde (%65) elastozis yok ya da çok az olmakla beraber, 7'sinde (%35) elastozis mevcuttur. Her üç grade arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

Yaşlara göre elastotik grade dağılımı Tablo IV'de

Tablo 3. Histolojik Grade-Elastotik Grade Değerlendirilmesi

Histolojik Grade	GI	%	GII	%	GIII	%	Toplam	%
GI	2	(7)	18	(62)	9	(31)	29	(100)
%	(6)		(33)		(56)		(28.2)	
GII	17	(31.5)	31	(57.4)	6	(11.1)	54	(100)
%	(53)		(56)		(37)		(52.4)	
GIII	13	(65)	6	(30)	1	(5)	20	(100)
%	(41)		(11)		(7)		(19.4)	
TOPLAM	32		55		16		103	%
	100		100		100		100	

(p<0.05)

Tablo IV. Yaşlara Göre Elastolik Grade Dağılımı

Yaş	I	%	II-III	%	Toplam	%
≥ 40	5	29.4	12	70.6	17 (%20.2)	100
41 -50	9	30	21	70	30 (%35.7)	100
51 - 60	7	31.8	15	68.2	22 (%26.1)	100
<61	1	6.7	14	93.3	15 (%18)	100
TOPLAM	22 (%26.2)		62(%73.8)		84(%100)	100

χ^2 : 3.81

p>0.05

*103 vakanın 84 tanesinin yaşı bilinmemektedir.

gösterilmiştir. Buna göre 40 yaş ve altındaki hastaların 12'sinin (%70.6) belirgin elastozi içerdiği, 5'inin (%29.4) ise elastozi miktarının az olduğu, 41-50 yaşlar arasında 21 (%70) vakanın elastozi gösterdiği, 9 (%30) vakanın az miktarda elastozi içerdiği saptandı. 51-60 yaşları arasındaki vakaların 15'inde (%68.2) elastozi mevcutken, 7'sinde (%31.8) elastoze çok az miktarda rastlandı. 61 yaş üzeri vakalarda ise 14 (%93.3) hastada elastozi mevcutken 1(%6.7) hastada çok az miktardaydı.

Bu bulgular ışığında çalışmamızda istatistiksel olarak yaş ile elastozi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p>0.05).

TARTIŞMA

Günümüzde meme kanserinin kesin tanısını koyan patolojik hastalığının yayılma durumu, tedavisinin düzenlenmesi ve prognostik değerlendirmeler açısından klinisyen ve hastanın en yakın danışmanıdır.

Biopsi raporlarında tümörün büyüklüğü, peritümör infiltrasyon durumu, tümör nekrozu, histolojik tipi, aksiller lenf nodu tutulumu, saptanabiliyorsa streoid reseptör durumu gibi prognostik ölçütler belirtilmelidir (12).

Tümör dokusunda tümör hücreleri invazyon yapabilme özelliklerine sahiptir. Normalde organizma kendi yapısı içinde yabancı bir eleman olan tümör hücrelerini kabul etmez. Ancak yapılan araştırmalar, invazyon sınırında her stromal eleman için spesifik enzimler ile, stromal elemanların parçalanarak, invazyonun gerçekleştiğini göstermiştir.

Bu enzimlerin elastik fibrilleri parçalayan elas-

tinolitik proteazın malign epitel hücrelerince yapıldığı gösterilmiştir. Tümör hücrelerinin fibroblastlardan 10 ile 30 kez fazla elastolitik aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (13).

Meme stromasının elemanlarından biri olan elastik fibriller, üzerinde en çok çalışma yapılan komponentlerden biridir. Bunlar Verhoff'un elastik boyası ile siyah fibriller ya da demetler şeklinde boyanır ve değerlendirilir. İlk araştırmalarda daha çok infiltratif duktal karsinomun skiröz tipine özgü olduğu ileri sürülmüşse de (14), son yapılan çalışmalarda bu tiplerin dışında da varlığı gösterilmiştir (7,8,9,14,15).

Meme kanserlerinde elastozi klinik ve histopatolojik bulgularla olan ilişkisi araştırılmış ve çeşitli araştırmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir.

Elastozi yaşla olan ilişkisi, değişik araştırmacılar tarafından incelenmiş ve belli bir ilişki saptanamamıştır (8,16). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yaşla elastozi arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamıştır. Bazı çalışmalarda parite artışı ile elastozi arttığı (8,16) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda yeterli klinik bilgimiz olmadığından bu özellik incelenememiştir.

Meme kanserlerinde östrojen reseptörlerinin kullanım alanına girmesinden sonra, östrojen reseptör pozitif tümörlerde, reseptör içermeyenlere göre daha fazla elastozi tesbit edilmiş (17,18) ve bu durum elastozi tedaviyi yönlendirmede önemli bir parametre olabileceğini düşündürmüştür. Östrojen reseptör pozitifliği ile elastozi arasındaki bu ilişki progesteron reseptörü için gösterilememiştir (16).

Hormonal tedaviye cevapta rol alan faktörler incelendiğinde ve östrojen reseptörü ile elastozisi birbiriyle bu konuda karşılaştırdıklarında elastozisin östrojen reseptörlerinden daha önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir (18). Yapılan araştırmalarda tümörün elastozis miktarının artması, endokrin tedaviye cevap hızını artırır. Bununla birlikte elastozisi bulunmayan, östrojen reseptörü pozitif hastaların hormonal tedaviye cevabı, östrojen reseptörü negatif tümöre sahip hastalara benzer şekildedir (18).

Diğer bir araştırmada ise yukarıdakine benzer şekilde, elastozis ve östrojen reseptör durumunun birlikteliği incelenmiş, yalnız elastozis bulunan ya da yalnızca östrojen reseptör pozitifliği olan tümörlerdeki hormonal tedaviye cevap, östrojen reseptörü pozitif olan ve birlikte elastozisi olan hastalara göre daha başarısız bulunmuştur (19).

Endokrin tedaviye cevapta, tümörün histolojik grade'i ve hastalısız geçen süre (disease-freeinterval) arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik gösterilmiştir. Aynı anlamlı birliktelik, histolojik grade, elastozis ve hastalısız geçen süre arasında da gösterilmiştir (20).

Endokrin tedaviye cevap oranı iyi diferansiye grade I tümörlü hastalarda en yüksek olarak saptanmış ve bu hastalarda çok bol miktarda elastozis gösterilmiştir (17, 20). Bunların hastalısız geçen süreleri üç yıldan daha fazladır (20).

Meme kanserlerinin değişik histolojik tiplerinde elastozisin dağılımı konusunda çok az literatür bulunmaktadır (9,14,21). Yapılan araştırmalarda infiltratif duktal karsinomda elastozis oranı yüksek olarak saptanmıştır. Özellikle, elastozis infiltratif duktal karsinomun skiröz tipinde en belirgindir. İntraduktal karsinom, müsinöz karsinom gibi spesifik kanser tiplerinde elastozis az ya da yoktur. Bizim çalışmamız da da infiltratif duktal karsinom için literatürle uyumlu bulgular elde edilmiştir.

İnfiltratif lobuler karsinom, müsinöz karsinom ve intraduktal karsinom tanısı almış vaka sayısı çok az olduğundan değerlendirilmeye alınmamıştır.

Literatürde meme kanserlerinde histolojik grade ile elastozis miktarının ters orantılı olduğu, iyi di-

feransiye tümörlerde elastozisin daha belirginleştiği belirtilmektedir (4,6,15,16,22,23,24).

Bizim çalışmamızda grade I tümörlerin % 93'ünde, grade II tümörlerin % 68.5'inde elastozis saptanmıştır. Grade III tümörlerinin %35'inde elastozis saptanırken % 65 oranında ise elastozis saptanamamış olup tüm bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı ve literatürle uyumludur. Bu nedenle, prognozu daha iyi olan grade I, grade II tümörlerin, yüksek elastozisle birlikte bulunması elastozisin iyi bir prognostik gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

Meme kanserlerinde aksiller lenf bezi tutulumu prognoz açısından önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (3,6,7,8,16,23,25,26) ve lenf bezi tutulumunun elastozisle ilişkisi az araştırılan konulardan biridir. Yapılan araştırmalarda yüksek grade'li elastozisli hastalarda (%54), düşük grade'li elastozisli hastalara göre (%24) lenf bezi metastazı daha yüksek oranla saptanmıştır (8).

Bizim çalışmamızda aksiller diseksiyon yapılan 30 meme kanserli mastektomi metaryelinin 25 tanesinde lenf bezi metastazı saptanmıştır. Bunlardan 10'unda (%40) elastotik grade III, 13'ünde (%52) grade II, 2'sinde ise (%8) grade I tesbit edilmiştir.

Bazı araştırmacılar elastozis ile aksiller lenf bezi tutulumunun pozitif bir ilişki gösterdiğini ancak bunun istatistiksel olarak anlam taşımadığını bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar ise tersine elastik lif miktarı azaldıkça aksiller lenf bezi tutulumunun arttığını ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğuna dikkat çekmişlerdir (7,8).

Bizim çalışmamızda aksiller lenf bezi tutulumunu gösteren 23 (%92) vaka elastozis gösterirken, 2(%8) vaka elastozis göstermektedir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

Çalışmamızda meme kanserlerinde tedaviyi yönlendirdiği ve prognozu iyi yönde belirlediği kabul edilen histolojik tip, histolojik grade ve elastozis incelenmiş; literatürle uyumlu olarak infiltratif duktal karsinomda elastozis varlığının histolojik grade ile ters ilişki gösterdiği ve düşük grade'li tümörlerde elastozisin daha belirgin olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kissane JM. Anderson's pathology. St. Louis, The CV Mosby Co., 1990: 1726-1750.
2. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease, Philadelphia: WB Saunders Co, 1989; 1181-1201.
3. Le Doussal VL, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarft- Bloom - Richardson (SBR). Cancer 1989; 64: 1914-1921.
4. Theissing F, Kunze KD, Haroske G, Meyer W. Histological grading of breast cancer. Interobserver, reproducibility and prognostic significance. Path. Res. Pract 1990; 186: 732-736.
5. Masters JRW, Camplejohn RS, Millis RR, Rubens RD. Histological grade, elastosis, DNA ploidy and the response to chemotherapy of breast cancer. Br. J. Cancer 1987; 55: 455-457.
6. Larsimont D, Kiss R, d'Olne D, et al. Relationship between computerized morphonuclear image analysis and histopathologic grading of breast cancer. Analytical and Quantitative Cytology and Histology 1989; 11 (6): 433-439.
7. Baloğlu H, Öztekin İ. Kadın memesi klasik tip invaziv duktal karsinomlarında prognostik parametrelerin dinamik ilişkisi. Türk Neoplazi Dergisi 1993; 1(3): 75-82.
8. Glaubitz LC, Bowen JH, Cox EB, Mc Carty Ks. Elastosis in human breast cancer. Correlation with sex steroid receptors and comparison with clinical outcome. Arch. pathol. Lab. Med. 1984; 108: 27-30.
9. Lundmark C. Breast cancer and elastosis. Cancer 1972; 30: 1195-1201.
10. Mera SL, Davies JD. Elastosis in breast carcinoma: I. Immunohistochemical characterization of elastic fibres. Journal of Pathology 1987; 151: 103-110.
11. Dawson - Saunders B, Trapp RG.: Basic and clinical biostatistics. New Jersey: Appleton Lange 1990: 150.
12. Davis BW, Gelber RD, Goldhirsh A, et al. Prognostic significance of tumor grade in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. Cancer 1986; 58: 2662-2670.
13. Kao RT, Stern R. Elastosis in human breast carcinoma cell lines. Cancerz Researh 1986; 46: 1355-1358.
14. Uchiyama S, Fukuda Y. Abnormal elastic fibers in elastosis of breast carcinoma. Ultrastructural and immunohistochemical studies. Acta Pathol Jpn. 1989; 39: 245-253.
15. Azzopardi JG, Laurini RN. Elastosis in breast cancer. Cancer 1974; 33: 174-1983.
16. Baloğlu H, Öztekin İ. Meme tümörlerinde elastif lifler. Türk Neoplazi Dergisi 1993; 1(3): 95-100.
17. Rasmussen BB, Pedersen BV, Thorpe SM, Rose C. Elastosis in relation to prognosis in primary breast carcinoma. Cancer research 1985; 45: 1428-1430.
18. Pak I, Buruk F, Sağlıcan Y. Meme karsinomlarında histolojik grade ve elastosis ilişkisi. Patoloji Bülteni 1991; 8 (1-2): 28-32.
19. Jacquemier J, Lieutaud R, Martin PM. Relationship of stromal elastosis to steroid receptors in human breast carcinoma. Recent Results in cancer Research 1984; 91: 169-171.
20. Masters JRW, Millis RR, Rubens RD. Response to endocrine therapy and breast cancer differentiation. Breast Cancer Research on Treatment 1986; 7: 31-34.
21. Tamura S, Enjoji M. Elastosis in neoplastic and non-neoplastic tissues from patients with mammary carcinoma. Acta Pathol Jpn 1988; 38 (12): 1537-1546.
22. Haagensen CD. Diseases of the breast. Philadelphia: WB Saunders Co., 1986; 47-55.
23. Van de Valde CJH, Gallager HS, Giacco GG. Prognosis in node-negative breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment 1986; 8: 189-196.
24. Page DL. Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favourable prognostic types. The American Journal of Surgical Pathology 1991; 15 (4): 334-349.
25. Krishnan R, Cleary EG. Elastin gene expression in elastotic human breast cancer and epithelial cell lines. Cancer Researh 1990; 50: 2164-2171.
26. Baak JPA, Dop HV, Kurver PHJ, Hermans J. The value of morphometry to classic prognosticators in breast cancer. 1985; 56: 374-387