

## MEME KARSİNOMLARINDA TÜMÖRE KOMŞU ALANLARDAKİ BENİGN VE PREMALİGN LEZYONLARDA P53, CEA ve S-100 İMMÜNOREAKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### The assesment of P53, CEA and S-100 immunoreactivity in benign and premalignant lesions around tumor tissues of carcinomas

Rafıye ÇETİNKAYA<sup>1</sup>, Figen ÖZTÜRK<sup>2</sup>, Turhan OKTEN<sup>2</sup>

#### Özet

**Amaç:** Meme karsinomu sıklıkla daha önceden var olan lezyonlar fibrokistik hastalık(FKH), intraduktal hiperplazi (IDH) ve atipik intraduktal hiperplazi (AIDH) gibi proliferatif bir lezyondan ya da karsinoma in situ (IDCA)'dan progresif olarak gelişir. Proliferatif lezyonlarında ve IDCA' da tümöral gelişimi gözlemek ve bu lezyonların ayırıcı tanısında immünohistokimyanın kullanılabilirliğini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Birinci grup, malign tümör içermeyen biyopsi materyallerinden oluşmakta ve 6 FKH, 11 IDH, 5 AIDH ve 8 IDCA olmak üzere 30 olgu içermektedir. İkinci grup klinik olarak infiltratif meme karsinomu tanısı nedeniyle yapılan mastektomi materyallerinden oluşmakta ve 5 FKH, 10 IDH, 5 AIDH ve 15 IDCA olmak üzere 35 vakadan oluşmaktadır. Tüm vakalara p53, CEA ve S-100 immünohistokimya boyaları uygulandı.

**Bulgular:** İmmünohistokimyasal olarak p53 ve CEA IDCA' da pozitif, FKH, IDH, AIDH' da ise negatif olarak boyandı. S-100 immünoreaktivitesi, FKH, IDH, AIDH' da miyoepitelial hücrelerde izlenirken hiçbir IDCA olgusunda ekspres edilmedi.

**Sonuç:** IDCA' da immünohistokimyasal olarak p53 ve CEA' nun pozitif boyanması bu markırların ancak tümöral diferansiyasyon geliştikten sonra ekspresyonun gösterilebilir düzeye geldiğini göstermektedir. FKH, IDH, AIDH' da negatif olması tümöral diferansiyasyonu gözlemede yetersiz kaldığını desteklemektedir. S-100 ise FKH, IDH, AIDH' da miyoepitelial hücrelerde izlenirken hiçbir IDCA olgusunda ekspres edilmemesi bu boyaların ayırıcı tanıda kullanılabilirliğini gösterdi

**Anahtar Kelimeler:** Hiperplazi, karsinom, intraduktal; Karsinoembriyonik antijen; Protein P53

Kadınlarda en sık görülen malign tümör olan (1-4) meme karsinomuna proliferatif meme lezyonlarının öncülük ettiği bilinmektedir. Bu lezyonlarda ilerde

Doğum ve Çocuk Bakımevi AYDIN  
Uzm.Dr.<sup>1</sup>.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Patoloji. Prof.Dr.<sup>2</sup>.

Geliş tarihi: 22 Eylül 2000

#### Abstract

**Purpose:** Carcinomas usually develop from previously existing proliferative lesions like fibrocystic disease (FCD), intraductal hyperplasia (IDH), and atypic intraductal hyperplasia (AIDH), or progressively from intraductal carcinoma (CIS). The aim of this study is to observe tumor development in FCD, IDH, AIDH and CIS, and to assess diagnostic availability of immunohistochemistry .

**Material and Methods:** The first group consisted of 30 biopsy specimens with no lesions of infiltrative carcinomas; 6 of these were FCD, 11 IDH, 5 AIDH and 8 CIS. The second group involved 35 mastectomy specimens, clinically diagnosed as infiltrative breast carcinoma; Biopsy specimens were taken from normal tissues surrounding tumors; 5 of these specimens were FCD, 10 IDH, and 15 CIS. Immunohistochemical stains p53, CEA and S-100 were applied to all specimens.

**Results:** Immunohistochemically, p53 and CEA immunoreactivity were positive in CIS whereas negative in FCD, IDH, and AIDH.

**Conclusion:** We conclude that p53 and CEA immunohistochemical stains proved satisfactory in detecting tumoral differentiation in CIS whereas unsatisfactory in FCD, IDH, AIDH probably because this is expressed after tumoral differentiation begins. On the other hand, all of these stains could be used for the differential diagnosis of FCD, IDH, AIDH from CIS.

**Key Words:** Carcinoembryonic antigen; Epithelial cells;Hyperplasia, carcinoma, intraductal; Protein P53

normal populusyona göre kanser gelişim riski sırasıyla; karsinoma in situ (CIS)'da 8-10 kat, atipik intraduktal hiperplazi (AIDH)'de 4-5 kat ve intraduktal hiperplazi (IDH)'de 1.5-2 kattır (1-13). Bu lezyonlar arasındaki ayırıcı tanı, klinik uygulamada meme karsinomu için farklı derecelerde risk oluşturmalarının yanısıra, tedavi protokollerinde de farklılıklar bulunması nedeniyle önemlidir (1,2).

Biz, bu lezyonlarda epitelyal proliferasyonun şiddetini belirlemek için immunohistokimyasal olarak hücrelerdeki proliferasyonu gösteren bir protoonkogen olan p53 proteini ve tümöral diferansiasyonun derecesini gözlemek için bir tümör belirleyicisi olan karsinoembriyonik antijeni (CEA) kullandık (2,3,14-17,19). Ayrıca myoepitelyal hücre işaretleyicisi ve benign proliferatif meme lezyonlarının in situ karsinomlardan ayrılmasında yardımcı bir faktör olan S-100 proteini ile immünohistokimyasal boyama yapıldı(2,3,20-24). Boyama özelliklerinin tanısal amaçla kullanılabilirliği ve lezyonlar arasındaki farklılığı araştırıldı.

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na 1994-1997 yılları arasında gelen memeye ait mastektomi ve eksizyonel biyopsi materyallerinden iki grup oluşturuldu. Mastektomi spesmenleri daha önce invazif karsinom tanısı almamıştı. Ancak bu olgulara insitu karsinom nedeniyle mastektomi yapılmıştı. Tümör içermeyen rutin uygulama prosedürüne göre parçalar alınan mastektomi ve eksizyonel biyopsi materyallerinden oluşan 30 vakalık I. Grup; 6 FKH, 11 IDH, 5 AIDH ve 8 IDCA'dan oluşmaktaydı. IDCA vakalarının 5'i komedokarsinom, 1'i mikropapiller karsinom, ve 2'si intraduktal papiller karsinomdu. İnvaziv karsinom tanılı modifiye radikal mastektomi uygulanmış 35 vakalık II. Grup; 5 FKH, 10 IDH, 5 AIDH ve 15 IDCA'dan oluşmaktaydı. Bu IDCA vakalarının 4'ü komedo karsinom, 4'ü solid karsinom, 3'ü kribriform karsinom, 2'si mikropapiller karsinom, 2'si de lobüler karsinoma in situ (LCIS) idi.

Alınan parçalar %10'luk formalinde tespit edilip, rutin doku takip işlemlerinden sonra parafine gömüldü. Bloklardan hazırlanan ve hematoksil-eozinle boyanan preparatlar Tavasolli'nin(1) kriterlerine göre ışık mikroskopunda değerdendirildi. Seçilen bloklardan hazırlanan kesitler Streptovidin-biotin, alkalen fosfataz yöntemi ile p53 (BP53.12), Anti-CEA (ZC23) ve Anti-S-100 ile boyandı. Her vaka için pozitif

kontrol kullanıldı. Işık mikroskopunda duktal lüminal epitelyal hücrelerde p53 için her nükleer, CEA için her sitoplazmik granüler ve myoepitelyal hücrelerde S-100 için her sitoplazmik-nükleer boyanma -şiddetine bakılmaksızın- pozitif kabul edildi (Resim 1-3). Sonuçlar önce I. ve II. grupta aynı tanıyı alan lezyonlar arasında karşılaştırıldı. Sonra I. ve II. gruptaki toplam 65 vakada bulunan FKH, IDH, AIDH ve IDCA lezyonlarında immünohistokimya boyanma sonuçları pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrılarak bu gruplar arasındaki farklılıklar araştırıldı. Verilerin istatistiksel analizinde Khi-Kare testi ve Fisher kesin Khi-Kare testi ile değerdendirildi.

## **BULGULAR**

Çalışmamızda p53 ve CEA her iki grupta da sadece IDCA lezyonlarında pozitif boyandı. Bu boyanma her iki grup arasında karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı( $p>0.05$ ) (Tablo I). p53 I. grupta 8 IDCA'dan 5'inde, intraduktal komedokarsinomun 4'ünde, 1 intraduktal mikropapiller karsinomda ve 2 intraduktal papiller karsinomun tamamında pozitif boyandı. İkinci grupta ise 15 IDCA'dan 4 intraduktal komedokarsinomun 3'ü, 4 intraduktal solid karsinomun 3'ü ve 3 intraduktal kribriform karsinomun tamamı pozitif, 2 intraduktal mikropapiller karsinom ve 2 LCIS negatif boyandı.

CEA I.grupta 8 IDCA'dan yedi'sinde(%87.5) pozitif boyandı( Bir intraduktal papiller karsinom, beş intraduktal komedokarsinomun, bir intraduktal mikropapiller karsinom ). İkinci grupta ise 15 IDCA'dan üç intraduktal kribriform karsinomun biri, iki LCIS'nun biri, iki intraduktal mikropapiller karsinom ve dört intraduktal solid karsinomun tamamında pozitif, intraduktal komedo karsinomların tamamında ise negatif boyandı. Toplam 65 FKH, IDH ve AIDH'de p53 ve CEA immünoreaktivitesi saptanmazken IDCA'da p53 % 69.5 ve CEA %65.2 oranında pozitif bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olarak değerdendirilmiştir ( $p<0.05$ )(Tablo II).

S-100 ile boyanma I.grupta 6 FKH ve 11 IDH'nin

tamamında, 5 AIDH'nin 2'sinde pozitif, IDCA lezyonlarının tamamında ise negatifti. İkinci grupta ise 5 FKH, 10 IDH'nin tamamında pozitif, 5 AIDH ve 15 IDCA'nın tamamında negatif boyandı(Tablo I). Bu gruplara ait sonuçlar karşılaştırıldığında yalnızca AIDH'li olgularda S-100 immünoreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı

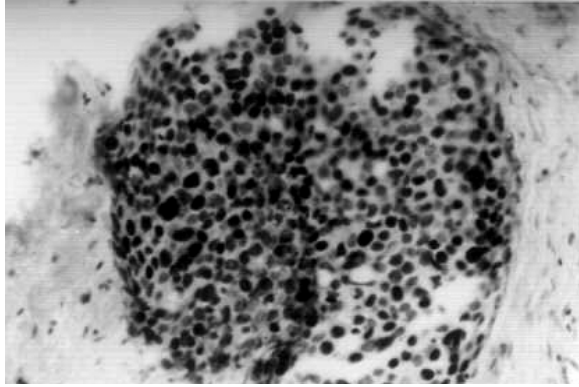
olmamakla birlikte I. ve II.grupta farklılık gösterdiği dikkati çekti(p>0.05). Toplam 65 vakada FKH ve IDH'li tüm vakalarda S-100 pozitif iken AIDH'li vakaların yalnızca %20'sinde pozitif olarak bulundu. IDCA'lı vakaların ise hiçbirinde boyanma saptanmadı (p<0.05)(Tablo II).

**Tablo I.** I. ve II.gruplarda p53, CEA ve S-100 immünoreaktivitesi

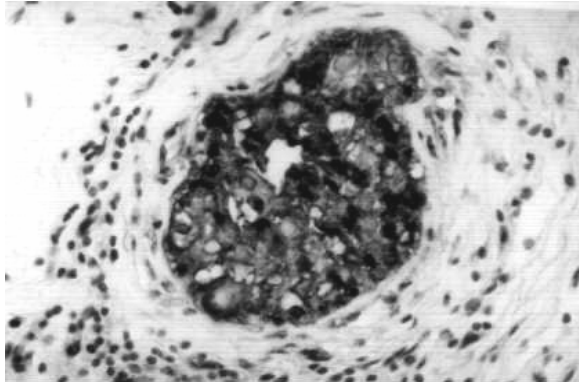
LEZYONLAR	P53				CEA				S-100			
	İmmünoreaktivitesi		İmmünoreaktivitesi		İmmünoreaktivitesi		İmmünoreaktivitesi		İmmünoreaktivitesi		İmmünoreaktivitesi	
	I. Grup (%)	II. Grup (%)	I. Grup (%)	II. Grup (%)	I. Grup (%)	II. Grup (%)	I. Grup (%)	II. Grup (%)	I. Grup (%)	II. Grup (%)	I. Grup (%)	II. Grup (%)
FKH	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	100	5	100
IDH	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	11	100	10	100
AIDH	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	40	0	0.0
IDCA	7	87.5	9	60.0	7	87.5	8	53.3	0	0.0	0	0.0
TOPLAM	7	(23.3)	9	(25.7)	7	(23.3)	8	(22.8)	19	(63.3)	15	(42.8)
	<i>P&gt;0.05</i>				<i>P&gt;0.05</i>				<i>P&gt;0.05</i>			

**Tablo II.** 65 vakada lezyonlar arasında p53, CEA ve S-100 immünoreaktivitesi

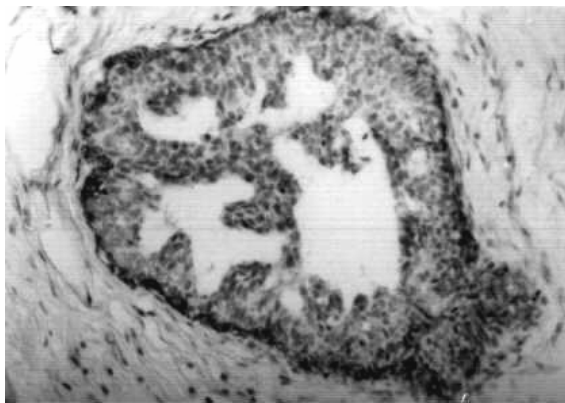
LEZYONLAR	Toplam Vaka sayısı	P53 İmmünoreaktivitesi		CEA İmmünoreaktivitesi		S-100 İmmünoreaktivitesi	
		Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
FKH	11	0	0.0	0	0.0	11	100
IDH	21	0	0.0	0	0.0	21	100
AIDH	10	0	0.0	0	0.0	2	20
IDCA	23	16	69.5	15	65.2	0	0.0
TOPLAM	65	16	(24.6)	15	(23)	34	(52.3)
		<i>P&lt;0.05</i>		<i>P&lt;0.05</i>		<i>P&lt;0.05</i>	



**Resim 1.** Solid IDCA'da tümör hücrelerinde nükleer p53 pozitifliği x100



**Resim 2.** Solid IDCA'da tümör hücrelerinde CEA pozitifliği x200



**Resim 3.** Orta dereceli IDH'de myoepitelyal hücrelerde S-100 pozitifliği x200

## TARTIŞMA

Günümüzde bazı meme lezyonlarına sahip kadınlarda ilerde kanser gelişim riskinin genel popülasyona göre artış gösterdiği bilinmektedir. Bu lezyonlardan IDH'de risk 1.5-2 kat ,AIDH'de ise 4-5 kattır(1,7-13,25). Bir çalışmada IDH'li hastalarda 8.8 yıl sonra in situ-invaziv karsinom geliştiği tespit edilmiştir(12). AIDH'de ise bu süre 8.2-8.3 yıldır (12,25). Bu lezyonlarla birlikte ailede meme karsinomu hikayesi bulunuyorsa mevcut risk ikiye katlanmakta ve IDCA'a eşit hale gelmektedir (1,25,26). FKH'da ise epitelde sıralanma artışı yoksa meme karsinomu gelişim riski yok kabul edilmektedir(1,7,9,11,27). Ancak ailede meme karsinomu hikayesi ve makroskopik kistler varsa karsinom gelişim riski artmaktadır(28).

FKH, IDH, AIDH ve IDCA lezyonlarında ilerde karsinom gelişim riskinin birbirinden farklı olması dışında ayırıcı tanı gerekliliğini gösteren ikinci bir nokta ise lezyonların tedavi protokollerinin farklı olmasıdır (1). FKH'da lokal eksizyon yeterli iken IDH'de buna ilave olarak 1-2 senede bir meme muayenesi ve mammografi gerekmektedir. AIDH'de ise muayene sayısı her meme için yılda 3-4'e, mammografi sayısı ise yılda bire yükselmektedir. IDCA 'da ise total mastektomi veya lumpektomiye ilave olarak radyoterapi uygulanmaktadır (1).

Klinik, radyolojik ve makroskopik olarak bu lezyonların ayırımı oldukça güç olup ayırıcı tanı için kullanılan histolojik kriterler araştırmacılar arasında da farklılıklar gösterebilmektedir(1-3,12,29).

Çalışmamızda FKH, IDH, AIDH ve IDCA lezyonları bir spektrumun parçaları olarak ele alındığında p53 ve CEA'yı özellikle tümör çevresindekiler olmak üzere tüm lezyonlarda gittikçe artan bir yüzde ile pozitif bulmayı bekliyorduk. Her iki grupta da sadece IDCA lezyonlarının pozitif boyanması, tümör gelişiminin ileri bir safhasında p53 protein ve CEA ekspresyonunun arttığını düşündürmektedir.

Literatürdeki bazı çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde p53 in situ ve invaziv karsinomların bir kısmında pozitif bulunurken, epitelial hiperplazilerde dahil olmak üzere tüm benign lezyonlarda negatif boyanma göstermiştir (14,15,30). Bu araştırmacıların ortak görüşü p53 protein ekspresyonunun artışının meme karsinomunun geç döneminde görüldüğü, buna bağlı olarak en sık p53 pozitifliğinin invaziv karsinomlarda ve histolojik derecesi yüksek olan IDCA'da (komedokarsinom gibi) izlendiğidir. Bizim çalışmamızda ise komedokarsinomlarda diğer IDCA tiplerine göre farklılığı görülmedi, ancak bu durum diğer alt tiplerinin sayıca az olması nedeniyle gerçek değerini göstermemektedir.

Literatürdeki iki farklı çalışmada ise normal meme dokusunda dahil olmak üzere tüm benign ve malign lezyonlarda p53 pozitifliği görülmüştür (17,31). P53 pozitifliğinin çalışmalar arasında farklılıklar göstermesinin dokuların taze veya formalin fikse olup olmamasına, kullanılan antikor tipine, tespit yönteminde ve boyanma yöntemlerindeki farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir (15,17,32).

CEA ise De Potter ve ark.'nın (18) yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi, atipili ve atipisiz tüm hiperplastik lezyonlar, tümöre komşu hiperplazilerde negatif, in situ ve invaziv karsinomların bir kısmında pozitif bulunmuştur.

Schmitt ve ark.(33) 'nın yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak epitelial hiperplazi vakalarını tümöre komşu olanlar ve tümör içermeyenler olarak iki gruba ayırdıkları görüldü. Bu çalışmada CEA pozitifliği IDH'lerde %12.8, AIDH'lerde %33.3 olup, boyanan IDH'lerin %24'ü tümör çevresi, %5.4'ü tümörsüz vakalar olup, AIDH'lerin %42.9'u tümöre komşu ve %40'ı tümörsüz lezyonlardan oluşmaktadır.

Ayrıca fibroadenom, FKH ve malign lezyonların oluşturduğu 55 vakalık bir çalışmada malign lezyonlarda belirgin olarak daha şiddetli olmak üzere tüm lezyonlarda CEA pozitifliği görülmüştür (34).

P53 ve CEA'nın her iki grupta da sadece IDCA lezyonlarında pozitif bulunması p53 ve CEA pozitifliğinin AIDH-IDCA ayırıcı tanısında daha değerli olmak üzere FKH, IDH, AIDH'lerin IDCA lezyonlarından ayırımında değerli olduğunu göstermektedir.

Çalışılan 65 vakada S-100 proteini IDCA vakalarının tamamında negatif, FKH ve IDH vakalarının tamamında pozitif, AIDH vakalarının ise %20'sinde pozitif bulunması myoepitelial hücrelerde S-100 pozitifliğinin benign proliferatif lezyonlardan IDCA lezyonlarının ayırımında yardımcı olduğunu ancak S-100 negatifliğinin AIDH-IDCA arasında ayırıcı tanıda yetersiz olduğunu göstermektedir.

S-100 proteini yapılan çalışmaların bir kısmında tüm IDCA vakalarında myoepitelial hücrelerde negatif, benign lezyonların tamamında ise pozitif boyanmıştır (20,22,35). Farklı bir çalışmada ise benign lezyonların yanısıra IDCA vakalarının % 14'ünde myoepitelial hücrelerde S-100 proteini pozitif bulunmuştur (23).

Bu veriler p53 ve CEA pozitifliğinin memede benign ve malign lezyon ayırımında tek başına diagnostik bir faktör olmaktan çok maligniteyi destekleyen bir bulgu olduğunu, S-100 protein varlığının ise benign ve malign ayırımında yetersiz kaldığını göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Tavassoli FA. *Pathology of the Breast*. Appleton & Lange, Norwalk 1992.
2. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology (8 th ed) Volume 2. The C.V. Mosby Company, St Louis 1996, pp 1565-1660.*
3. Damjanov I, Linder J. *Anderson's Pathology (10 th ed). Mosby Company, St Louis 1996, pp 2354-2385.*
4. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins' Pathologic Basis of Disease (5 th ed). WB Saunders Company, Philadelphia 1994, pp 1089-1111.*
5. Page DL. *The women at high risk for breast*

- cancer:Importance of hyperplasia. *Surg Clin North Am* 1996; 76:221-230.
6. Dupont WD, Page DL. Relative risk of breast cancer varies with time since diagnosis of atypical hyperplasia. *Hum Pathol* 1989; 20:723-725.
  7. Page DL. Cancer risk assessment in benign breast biopsies. *Hum Pathol* 1986; 17:871-874.
  8. Connolly JL, Schnitt SJ. Benign breast disease. *Cancer* 1993; 7:1187-1189.
  9. Hutter RVP, Anderson E, Barlow SA, et al. Consensus meeting: Is "fibrocystic disease" of the breast precancerous? *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:171-172.
  10. Bianchi S, Palli D, Galli M, et al. Benign breast disease and cancer risk. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993;15:221-242.
  11. Page DL, Dupont WD. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer. *Cancer* 1990;66:1326-1335.
  12. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990; 65:518-529.
  13. Walker RA. The pathology of "precancerous" breast disease. *Pathol Annu* 1994; 29:75-97.
  14. Umekita Y, Takasaki T, Yoshida H. Expression of p53 protein in benign epithelial hyperplasia, atypical ductal hyperplasia, non-invasive and invasive mammary carcinoma:an immunohistochemical study. *Virchows Arch* 1994; 424:491-494.
  15. Eriksson ET, Schimmelpenning H, Aspenblad U, et al. Immunohistochemical expression of the mutant p53 protein and nuclear DNA content during the transition from benign to malignant breast disease. *Hum Pathol* 1994; 25:1228-1233.
  16. Charpin C, Devictor B, Andrac L, et al. p53 quantitative immunocytochemical analysis in breast carcinomas. *Hum Pathol* 1995; 26:159-166.
  17. Yaunes M, Lebovitz RM, Bommer KE, et al. p53 accumulation in benign breast biopsy specimens. *Hum Pathol* 1995; 26:155-158.
  18. De Potter CR, Beghin C, Praet MM, et al. CEA and HMFG in hyperplastic and malignant lesions of the breast. *Path Res Pract* 1988; 183:271-276.
  19. Kuhajda FP, Offutt LE, Mendelsohn G. The distribution of carcinoembryonic antigen in breast carcinoma: Diagnostic and prognostic implications. *Cancer* 1983; 52:1257-1264.
  20. Egan MJ, Newman J, Crocker J, et al. Immunohistochemical localization of S100 protein in benign and malignant conditions of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:28-31.
  21. Lunde S, Nesland JM, Holm R. Breast carcinomas with protein S-100 immunoreactivity:An Immunocytochemical and ultrastructural study. *Path Res Pract* 1987; 182:627-631.
  22. Egan M, Smith KE. S 100 protein and myoepithelial cells of breast. *J Clin Pathol* 1987; 40:1485.
  23. Masood S, Sim SJ, Lu L. Immunohistochemical differentiation of atypical hyperplasia vs. carcinoma in situ of the breast. *Cancer Detect Prev* 1992; 16:225-235.
  24. Gillet CE, Bobrow LG, Millis RR. S100 protein in human mammary tissue-immunoreactivity in breast carcinoma, including Paget's disease of the nipple, and value as a marker of myoepithelial cells. *J Pathol* 1990; 160: 19-24.
  25. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, et al. Atypical hyperplastic lesions of the female breast: A long-term follow-up study. *Cancer* 1985; 55:2698-2708.
  26. Jensen RA, Dupont WD, Page DL. Diagnostic criteria and cancer risk of proliferative breast lesions. *J Cell Biochem* 1993; 17:59-64.
  27. McDivitt RW, Stevens JA, LeeNC, et al. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. *Cancer* 1992; 69:1408-1414.
  28. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312:146-151.
  29. Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992;23:1095-1097.

30. Heyderman E, Dagg B. p53 immunostaining in benign breast disease. *Lancet* 1991; 338:1532.
31. Fischler DF, Sebek BA, Tubbs RR, et al. p53 expression in intraductal epithelial hyperplasia, atypical intraductal hyperplasia, and intraductal carcinoma of the breast. *Histopathology* 1996; 28:93-94.
32. Barnes DM, Dublin EA, Fisher CJ, et al. Immunohistochemical detection of p53 protein in mammary carcinoma: An important new independent indicator of prognosis? *Hum Pathol* 1993; 24:469-476.
33. Schmitt FC, Andrade L. Spectrum of carcinoembryonic antigen immunoreactivity from isolated ductal hyperplasia to atypical hyperplasias associated with infiltrating ductal breast cancer. *J Clin Pathol* 1995; 48:53-6.
34. Dwarkanath S, Lee AKC, Delellis RA, et al. S-100 protein positivity in breast carcinomas: A potential pitfall in diagnostic immunohistochemistry. *Hum Pathol* 1987; 18:1144-1148.
35. Raju U, Crissman JD, Zarbo RJ, et al. Epitheliosis of the breast: An immunohistochemical characterization and comparison to malignant intraductal proliferations of the breast. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:939-947.