

유방의 침윤성 소엽암 - 침윤성 유관암과의 비교분석 -

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 일반외과, *진단병리과

이상달 · 박해린 · 남석진 · 고영혜* · 양정현

= Abstract =

Infiltrating Lobular Carcinoma of the Breast

- Comparison with an infiltrating ductal carcinoma -

Sang-Dal Lee, M.D., Hae-Lin Park, M.D., Seok-Jin Nam, M.D.
Young-Hye Ko, M.D.* and Jung-Hyun Yang, M.D.

Departments of General Surgery and *Diagnostic Pathology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Infiltrating lobular carcinomas (ILC) represent 5~10% of all breast cancers. Compared to infiltrating ductal carcinomas (IDC), ILC has a trend to be a more indistinct and multicentric form of cancer, thus, they are detected later and are less frequently treated using breast conserving surgery. The objective of this study was to determine the difference between ILC and IDC and the utility of using breast conserving surgery for ILC. **Methods:** We studied 26 ILC and 319 IDC patients surgically treated at the Department of Surgery, Samsung Medical Center. Age, size of tumor, mammographic findings, operative method and pathologic findings were analysed retrospectively. For the microvessel count, tumor sections were immunohistochemically stained using CD31 monoclonal antibody, and microvessels were counted at 200 magnification in three separate fields selected from areas of highest vascularity. **Results:** There were no differences between patients with ILC and IDC with respect to the mean age (45.4 and 47), the mean size of the tumors (2.59 cm and 2.63 cm), the malignant findings on mammography (13/15 (86.6%) and 203/237 (85.7%)($p=0.636$), and the number of breast conserving surgeries (10/26 (38.5%) and 103/311 (33.1%)($p=0.361$)). Axillary nodal metastasis was slightly more common in patients with ILC (15/25, 60%) than in those with IDC (141/284, 9.6%)($p=0.217$) but there was no difference in TNM staging. More frequent estrogen receptor expression and less frequent P53 mutations were found in ILC than in IDC. Unlike IDC, there was no association between tumor microvessel density and pathologic stagings in ILC. **Conclusion:** ILC was found in patients of similar age, and the size was not different from that of IDC. The mammographic accuracy in diagnosing malignancy was about the same in ILC

책임저자 : 이상달, 서울시 강남구 일원동 50번지, ☎ 135-230, 삼성서울병원 일반외과

Tel: 3410-1881, 0927, Fax: 3410-0929

접수일 : 1999년 11월 18일, 게재승인일 : 2000년 1월 22일

본 논문의 요지는 1999년 추계학술대회에서 포스터 구연하였음.

as in IDC. Breast conserving surgery can be performed in ILC patients at the same rate as in IDC patients. Microvessel density was not a prognostic factor in ILC patients.

Key Word: Infiltrating lobular carcinoma

서 론

침윤성 소엽암은 전체 유방암 환자의 5~10%를 차지하는 암으로^{1,2)} 임상적 또는 유방 촬영상 침윤성 유관암과는 다른 양상을 보이며^{3,4)} 특이한 조직형태를 가지고 있어⁵⁾ 진단에 어려움이 있다. 또한 치료에 있어서도 다발성⁶⁾ 및 양측성^{7,8)}의 빈도가 높고 침윤성 유관암에 비해 진단시기가 늦어 유방보존의 기회가 적으며⁷⁾ 예후에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다.^{2,9,10)} 하지만 최근에는 침윤성 소엽암의 임상적 양상이 침윤성 유관암과 별 차이를 보이지 않고 유방 보존적 절제술 시행시에도 유방 절제술을 시행한 군과 비슷한 예후가 보고되어^{11~13)} 저자들이 경험한 증례들을 바탕으로 침윤성 유관암과의 비교를 통해 침윤성 소엽암의 특성을 조사하고 예후인자들에 대한 상관 관계를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1995년 9월부터 1998년 12월까지 삼성서울병원 일반외과에서 유방암으로 수술 받은 환자 중 침윤성 소엽암 26예와 침윤성 유관암 319예를 대상으로 의무기록을 검토하여 환자의 연령, 종양의 크기, 유방 촬영 소견, 수술방법 및 병리조직 검사 소견 등에 대해 후향적 연구를 시행하였다. 한편 파라핀 포매

의 보관상태가 양호한 침윤성 소엽암 19예와 난수표 방식을 통해 선정한 침윤성 유관암 33예를 대상으로 미세혈관 밀도를 측정하였는데 이는 CD31 단클론 항체를 이용하여 면역조직화학염색을 시행한 후 미세혈관의 분포가 풍부한 부위를 200배율 시야에서 세 군데를 정하여 60 μ m 미만의 미세혈관의 숫자를 세어 산출하였다. 양 군간의 비교에서 단순 비교에는 SPSS 프로그램의 Chi-square test를 사용하였고 병기간 비교에는 Redit analysis를, 그리고 미세혈관 밀도의 변화 비교에는 Jonckheere-Terpstra test를 통하여 검증하였으며 $p < 0.05$ 이하를 통계학적 유의 수준으로 인정하였다.

결 과

환자의 평균연령은 침윤성 유관암과 침윤성 소엽암이 각각 47세 및 45.4세로 차이가 없었으며 종괴의 크기도 각각 2.63 cm 및 2.59 cm로 차이를 보이지 않았다. 유방촬영상 악성을 의심할 수 있었던 경우는 침윤성 유관암과 침윤성 소엽암이 각각 85.7% 및 82.4%로 비슷하였는데 침윤성 소엽암은 보다 다양한 소견을 보여 악성의 소견이 관찰되기도 하나 양성 종괴의 소견을 보이기도 하고 특별한 이상 소견을 발견할 수 없는 경우도 있었다. 이때 초음파 소견이 진단에 도움을 주기도 하였다(Table 1, Fig. 1). 한편 수술 방법에 있어서는 침윤성 유관암의 경우

Table 1. Clinical features of study population

	Ductal	Lobular	p-value
Number	319	26	
Mean follow-up (Month)	26.2	26	
Mean age (years)	47	45.4	
Average tumor size (cm)	2.63	2.59	
Suspected malignancy on MMG (%)	203/237 (85.7%)	14/17 (82.4%)	0.463
MRM : BCS (%)	208 : 103 (33.1%)	16 : 10 (38.5%)	0.361

MMG: Mammography, MRM: Modified radical mastectomy, BCS: Breast conservation surgery.

Fig. 1. Radiologic findings of ILC. A) Mammography showed no specific abnormalities and ultrasonography showed only a small irregular shaped mass, but the whole breast was the tumor mass, B) Mammography showed a spiculated mass and ultrasonography showed a lobulating heterogeneous hypoechoic mass.

33.1%에서 유방보존적 절제술이 시행된 반면 침윤성 소엽암의 경우 이보다 많은 38.5%에서 시행되었다(Table 1). 수술 후 병리조직 소견상 대개 작은 종양세포들이 일렬로 늘어선 모양('Indian file arrangement')을 보여 침윤성 소엽암의 진단을 내릴 수 있었다(Fig. 2). 한편 침윤성 유관암에 비해 침윤성 소엽암에서 액와림프절 전이가 더 많이 관찰되었으나 (49.6% : 60%) 통계적 의의는 없었고($p=0.217$) TNM 병기에 따른 분류상 양 군간의 특이적 차이점은 발

견할 수 없었다($p=0.433$). 그 밖에 호르몬 수용체는 침윤성 소엽암에서 더 많은 양성률을 보였는데 특히 에스트로겐 수용체는 통계학적으로 의미 있는 수준의 차이를 보였다($p=0.033$). 그 밖에 C-erbB2 양성률은 비슷하였으나 P53mutation 양성률은 낮아 통계학적으로 유의할 만한 수준을 보였다($p=0.043$)(Table 2). 한편 유방암에서 예후인자로 알려져 있는 미세혈관 밀도 측정상 침윤성 유관암은 병기상 진행정도가 심할수록 액와림프절 침범이 많을수록 미세혈관밀도가

Fig. 2. Histologic finding of ILC. Linear arrangement of small tumor cells (Indian file arrangement), $\times 200$.

Table 2. Pathologic findings of the cases

Parameters	Ductal	Lobular	p-value
Positive axillary node (%)	141/284 (49.6%)	15/25 (60%)	0.217
Stage			0.433
I	66 (24.9%)	5 (20.8%)	
IIa	83 (31.3%)	11 (45.8%)	
IIb	43 (16.2%)	1 (4.2%)	
IIIa	67 (25.3%)	3 (12.5%)	
IIIb	6 (2.3%)	3 (12.5%)	
IV	0 (0%)	1 (4.2%)	
ER (+)	146/258 (56.6%)	18/23 (78.3%)	0.033
PR (+)	99/258 (38.4%)	13/23 (56.5%)	0.071
c-erbB2 (+)	231/238 (97.1%)	14/14 (100%)	0.667
p 53 (+)	117/242 (48.3%)	3/14 (21.4%)	0.043

높았으나($p=0.047$) 침윤성 소엽암의 경우는 연관성을 찾을 수 없었다($p=0.408$)(Fig. 3, Table 3).

고 찰

유방의 침윤성 소엽암은 주변 유방 조직으로의 진행성 침윤을 특징으로 하는데¹⁴⁾ 다발성 경향^{6,15)} 및 양측성 빈도^{7,8)}가 높고 임상적 양상이나 유방촬영소

견^{16,17)} 및 전이 양상^{18,19)}이 침윤성 유관암과는 차이를 보이며, 특히 세포들의 미만성 성장 형태로 인해 뚜렷한 종괴를 형성하지 않아 촉진하기가 쉽지 않다.^{20,21)} 이는 침윤성 유관암에 비해 주변 조직에의 섬유화 반응(desmoplastic reaction)이 적거나 없기 때문에 더욱 그러한데 유방 촬영상 잘 나타나지 않는 원인이 되기도 하며 유방 보존적 절제술 후 현미경 소견상 절제면에서 암 세포가 발견되는 경우도 많

Fig. 3. Immunohistochemical staining (CD31 Monoclonal Ab) for microvessel counting. Brownish stained microvessels were counted in three separate fields, selected from the areas of highest vascularity, $\times 200$. The size of microvessels were less than $6 \mu\text{m}$.

Table 3. Relation between microvessel counts and pathologic status

	Mean microvessel counts (No./3, $\times 200$)	
	Ductal	Lobular
Stage		
I	52.3	162
IIa	61.8	96
IIb	84.3	41
IIIa	87.6	52
IIIb		67
IV		109
p-value	0.047	0.408
Lymph node status		
Node (-)	59.3	128.2
Node (+)	74	60.6

다. 따라서 침윤성 소엽암은 진단이 어려운 것으로 알려져 왔고 수술 방법에서도 보존적 절제술을 기피하는 경향이 있어 왔다.

침윤성 소엽암은 침윤성 유관암과의 비교상 발생 연령의 차이가 없는 것으로 알려져 있는데²²⁾ 본 연구에서도 각각 45.4세 및 47세로 비슷하였다. 침윤성

소엽암에서 유방 촬영 소견상 관찰되는 양상은 침윤성 유관암에 비해 석회화 침착이 적고 병변의 밀도가 낮아 잘 발견되지 않는 것으로 알려져 왔으나^{17,23,24)} 유방촬영상 두 질환간의 차이가 없다는 보고도 있다.²⁵⁾ 저자들의 경우 유방 촬영상 악성 진단률은 침윤성 유관암이 85.7%, 침윤성 소엽암이 86.6%로 차이를 보이지 않았다. 그 밖에 유방 초음파가 침윤성 소엽암의 진단에 효과적이라는 주장도 있다.²⁶⁾

흔히 침윤성 소엽암은 촉진 또는 유방 촬영상 종괴의 크기가 실제보다 작아보여 유방 보존적 절제술 시행시 악성 종괴의 완전 절제가 안 되는 경우가 있어 유방절제술을 시행하여야 한다는 주장이 있다.²⁷⁾ 하지만 Winchester등²²⁾은 침윤성 유관암이나 침윤성 소엽암 모두 유방 촬영상의 종괴 크기의 차이는 비슷하다고 하였다. 한편 Silverstein등²⁴⁾은 침윤성 소엽암이 저 등급의 균일하고 작은 세포로 구성된 종양으로 유방 절제술이나 보존적 절제술 모두에서 양호한 결과를 보인다고 하였고 Francis등²⁸⁾은 침윤성 소엽암에 대해 유방 보존적 절제술 후 방사선 치료가 효과적이라고 하였는데 저자들은 침윤성 소엽암 26예중 10예(38.5%)에서 유방보존적 절제술이 시행되어 침윤성 유관암의 33.1%와 비슷한 수준을 보였다. 이때 수술 중 동결조직 검사상 절제면에서 악성세포

가 보인 경우는 3예(30%) 있었으나 즉시 재 절제를 함으로써 완전 절제가 가능하였다.

한편 침윤성 소엽암은 종양의 크기가 큰 것으로 알려져 흔히 진행된 병기를 나타내는 경우가 많지만 이때의 액와림프절 전이율은 오히려 낮아 같은 병기 상태간의 예후 비교시 침윤성 유관암에 비해 양호하다고 하였다.²⁴⁾ 저자들은 이와 달리 침윤성 소엽암의 액와림프절 전이가 60%로 침윤성 유관암의 49.6%에 비해 높은 전이율을 보여 대조적이었다. 전체적인 병기는 침윤성 유관암과 비슷하나 종괴의 크기가 커서 I기가 IIa기로 약간 진행된 양상을 보인다는 보고도 있는데²⁴⁾ 저자들의 경우에도 I기에 비해 IIa기가 다소 많았으나 대체로 의미있는 차이를 보이지는 않았고 전체적으로는 침윤성 유관암과 비슷한 분포의 병기를 나타내었다.

호르몬 수용체의 경우 침윤성 소엽암에서 다소 높은 양성률을 보이는 것으로 보고되고 있다.^{24,29)} 저자들의 예에서도 침윤성 소엽암과 침윤성 유관암 각각의 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체가 78.3% : 56.6% 및 56.5% : 38.4%로 침윤성 소엽암에서 상대적으로 높은 양성률을 보였으며 에스트로겐 수용체 양성률은 통계학적으로 의미있는 차이를 보였다($p=0.033$). 이때 P53mutation 양성률은 침윤성 소엽암에서 의미있게 낮은 차이를 보였는데($p=0.043$) 전등³⁰⁾의 보고에서도 높은 에스트로겐 수용체 양성률과 낮은 P53mutation 양성률은 서로 상관관계가 있으며 양호한 예후인자로 작용한다고 하였다.

Silverstein등²⁴⁾의 증례에서는 반대편 유방에도 악성종양이 발견되었다고 하였으나 그렇다고 해서 mirror image 생검이나 예방적 유방 절제술을 시행하지는 않았으며 조심스럽게 추적 검사를 하는 것이 좋다고 하였다. 반면 Langmar와 Orosz¹⁵⁾는 89예의 침윤성 소엽암 환자를 대상으로 조사한 결과 반대편 유방에서의 악성 종양 발견은 없었다고 하였다. 저자들의 경우 수술 후 10개월째 반대쪽 액와부에 전이가 관찰된 예가 1예 있었다. 그 밖에 침윤성 소엽암은 림프절 전이 이외에도 혈행성 전이가 잦는데 흥미로운 사실은 침윤성 유관암은 간, 폐, 뇌 등으로 원격전이가 이루어지는 반면 침윤성 소엽암은 내장 기관이나 복막 등으로의 전이가 많은 특징을 갖고 있다.^{31,32)}

한편 최근 종양의 미세혈관 밀도는 고형 암의 성

장과 전이에 관여하는 중요한자로 대두되면서^{33~35)} 유방암에서도 미세혈관 밀도와 전이여부의 연관성에 대한 연구가 진행되었다.^{33,36,37)} Morphopoulos등³⁸⁾은 침윤성 유관암과는 달리 침윤성 소엽암에서는 미세혈관 밀도가 환자의 생존율이나 예후에 관여하지 않는다고 하였다. 저자들의 경우에도 침윤성 유관암의 경우 병기는 진행된 예 일수록 미세혈관 밀도가 높게 나타났으나 침윤성 소엽암에서는 연관성을 찾지 못했다.

결 론

1995년 9월부터 1998년 12월까지 삼성서울병원 일반외과에서 유방암으로 수술받은 712명의 환자 중 침윤성 소엽암 26예와 침윤성 유관암 319예를 대상으로 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

유방의 침윤성 소엽암에서 환자의 연령이나 종괴의 크기는 침윤성 유관암과 차이가 없었으며 유방촬영상 악성을 의심할 수 있었던 경우도 비슷하였다. 수술 방법에 있어서도 침윤성 소엽암이 유방보존적 절제술을 시행하는데 문제가 되지 않아 동일한 적응증 하에 시행될 수 있었고 수술 후 병리조직 검사상 침윤성 유관암에 비해 침윤성 소엽암에서 액와림프절 전이가 더 많이 관찰되었으나 TNM 병기에 따른 분류상 양 군간의 특이적 차이는 보이지 않았다. 침윤성 소엽암은 침윤성 유관암에 비해 더 많은 에스트로겐 수용체 양성률과($p=0.03$) 낮은 P53mutation 양성률을 나타내어($p=0.04$) 통계학적으로 유의할 만한 수준을 보였다. 한편 침윤성 유관암에서 예후인자로 알려져 있는 미세혈관 밀도는 침윤성 소엽암에서 연관성을 찾지 못했다.

REFERENCES

- 1) Pierson KK, Wilkinson EJ: Malignant neoplasia of the breast: Infiltrating carcinoma. In: Blanc KI, Copeland EM, eds. The Breast. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991, p193
- 2) Miller N, McPherson K, Jones L, Vessey M: Histopathology of breast cancer in young women in relation to use oral contraceptives. J Clin Pathol 42: 387, 1989
- 3) Rosen PP: The pathology of invasive breast carcinoma. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW,

- editors. Breast disease, 2 nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1991, p245
- 4) Page DL, Anderson TJ: Invasive lobular carcinoma. In: Page DL, Anderson TJ, editors. Diagnostic histopathology of the breast. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987, p219
- 5) Qian H: Pathologic analysis of lobular carcinoma of the breast Report of 3 cases. Chung Hua Chung Liu Tsa Chih 11: 278, 1989
- 6) Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW: Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. Surgery 91: 234, 1982
- 7) Du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Robertson JF, Blamey RW: An evaluation of differences in prognosis, recurrence patterns and receptor status between invasive lobular and other invasive carcinomas of the breast. Eur J Surg Oncol 17: 251, 1991
- 8) Ringberg A, Palmer B, Linell F, Rychterova V, Ljungberg O: Bilateral and multifocal breast carcinoma. A clinical and autopsy study with special emphasis on carcinoma in situ. Eur J Surg Oncol 17: 20, 1991
- 9) Smith DB, Howell A, Wagstaff J: Infiltrating lobular carcinoma of the breast: response to endocrine therapy and survival. Eur J Cancer Clin Oncol 23: 979, 1987
- 10) DiCostanzo D, Rosen PP, Gareen I, Franklin S, Lesser M: Prognosis in infiltrating lobular carcinoma: an analysis of classical and variant tumor. Am J Surg Pathol 14: 12, 1990
- 11) Sarrazin D, Le M, Rouesse J, Contesso G, Petet JY, Lacour J, Viguier J, Hill C: Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeers of less. Cancer 53: 1209, 1984
- 12) Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM: Reanalysis and results after 12 years of followup in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 333: 1456, 1995
- 13) Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, Saccozzi R, Clemente C, Greco M, Luini A, Marabini E, Muscolino G, Rilke F: Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long term results. Eur J Cancer Clin Oncol 22: 1085, 1986
- 14) Schnitt SJ, Connolly JL, Recht A, Silver B, Harris JR: Influence of infiltrating lobular histology on local tumor control in breast cancer patients treatment with conservative surgery and radiotherapy. Cancer 64: 448, 1989
- 15) Langmar Z, Orosz Z: Clinicopathology of lobular breast cancer. Orv Hetil 140: 1099, 1999
- 16) Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS: Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. Radiology 178: 149, 1991
- 17) LeGal M, Ollivier L, Asselain B, Meunier M, Laurent M, Vielh P, Neuenschwander S: Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. Radiology 185: 705 1992
- 18) Lamovec J, Bracko M: Metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma of the breast: an autopsy study. J Surg Oncol 48: 28, 1991
- 19) Jain S, Fisher C, Smith P, Millis RR, Rubens RD: Patterns of metastatic breast cancer in relation to histologic type. Eur J Cancer 29A: 2155, 1993
- 20) Tavassoli FA: Infiltrating lobular carcinoma. In: Pathology of the breast. Norwalk: Appleton and Lange, 1992, p307
- 21) Urban JA, Castro EB: Selecting variations in extent of surgical procedure for breast cancer. Cancer 28: 1615, 1971
- 22) Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP: A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: Presentation, treatment, and outcomes. J Am Coll Surg 186: 416, 1998
- 23) Krecke KN, Gisvold JJ: Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. AJR Am J Roentgenol 161: 957, 1993
- 24) Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, Giersen ED, Colburn WJ, Senofsky GM, Gamagami P: Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? Cancer 73: 1673, 1994
- 25) Cornford EJ, Wilson AR, Athanassiou E, Galen M, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW: Mammographic features of invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: a comparative analysis. Br J Radiol 68: 450, 1995
- 26) Rissanen T, Tikkakoski T, Autio AL, Apaja-Sarkkinen M: Ultrasonography of invasive lobular breast carcinoma. Acta Radiol 39: 285, 1998
- 27) Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, Smith SK, Reintgen DS, Miller MS, Ku NN, Baekey PA, Cox CE: Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. Ann Surg 222: 549, 1995
- 28) Francis M, Cakir B, Bilous M, Ung O, Boyages J:

- Conservative surgery and radiation therapy for invasive lobular carcinoma of the breast. *Aust N Z Surg* 69: 450, 1999
- 29) Donegan WL, Sparatt JS: Cancer of the breast. WB Saunders company, 4 th edition 1995, p248
 - 30) 전훈배, 구범환, 채양석: 유방암에서 p53단백 발현의 예후인자들과의 상관성에 관한 연구. *대한외과학회지* 48(5), 1995
 - 31) Borst MJ, Ingold JA: Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 114: 637, 1993
 - 32) Fondrinier E, Guerin O, Lorimier G: A comparative study of metastatic patterns of ductal and lobular carcinoma of the breast from two matched series (376 patients). *Bull Cancer* 84: 1101, 1997
 - 33) Weidner N: Tumor angiogenesis: review of current applications in tumor prognostication. *Semin Diagn Pathol* 10: 302, 1993
 - 34) Folkman J: The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol* 3: 65, 1992
 - 35) Fidler IJ, Ellis LM: The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. *Cell* 79: 185, 1994
 - 36) Horak ER, Leek R, Klenk N: Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 340: 1120, 1992
 - 37) Bosari S, Lee AK, DeLellis RA, Wiley BD, Heatley GJ, Silverman ML: Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol* 23: 755, 1992
 - 38) Morphopoulos G, Pearson M, Ryder WDJ, Howell A, Harris M: Tumor angiogenesis as a prognostic marker in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *J Pathol* 180: 44, 1996
-