

Perubahan Fibrokistik Payudara dan Klasifikasi Page

Oleh : Ahmad Ghozali dan Soeripto

Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Ahmad Ghozali and Soeripto – *Breast fibrocystic change and Page's classification*

Fibrocystic change is a benign breast lesion commonly found in women. In the past this lesion was regarded as having a high potential malignancy. By using Page's classification, Dupont and Page histologically proof that most of fibrocystic lesions (69,7%) have equal risk for malignancy with normal women population. Only 4% of the benign breast lesion have high risk to become breast carcinoma.

The study of Dupont and Page has changed the terminology and point of view regarding malignant potency of the fibrocystic lesion of the breast. In the future pathologists are recommended to apply Page's classification in order to treat the patient with fibrocystic lesion more properly.

Key words: fibrocystic change – carcinoma in situ of the breast – Page's classification – atypical hyperplasia – breast cancer

PENGANTAR

Perubahan fibrokistik atau penyakit fibrokistik (*fibrocystic disease*) atau mastopatia banyak ditemukan pada wanita dengan lesi jinak payudara (Love *et al.*, 1982). Gambaran beberapa subtype lesi ini (terutama yang hiperplastik) menyerupai karsinoma baik secara klinis, radiografis, makroskopis maupun mikroskopis (Rosai, 1989). Di samping itu lesi ini sering dianggap sebagai kelainan yang mempunyai potensi keganasan untuk menjadi karsinoma. Pendapat mengenai potensi keganasan perubahan fibrokistik didasarkan pada beberapa penelitian antara lain oleh Franz *et al.* (1951), Tellem *et al.* (1962), Davis *et al.* (1964), Kern & Brooks (1969), Pelletiere (1971), dan Silverberg *et al.* (1972). Keadaan-keadaan ini menyebabkan pengelolaan penderita dengan perubahan fibrokistik kadang-kadang berlebihan (Fisher *et al.*, 1975; Hutter, 1985).

Penelitian yang dilakukan oleh Dupont & Page (1985) menggunakan klasifikasi berdasarkan gambaran histopatologis, ternyata membuktikan bahwa tidak semua perubahan fibrokistik berisiko untuk menjadi karsinoma invasif. Dari seluruh kasus yang diteliti, sebagian besar (69,7%) lesi jinak payudara berupa sel non proliferasif yang mempunyai risiko sama dengan populasi wanita normal. Lesi proliferasif tanpa atipi (26,7%) mempunyai risiko sebesar 1,9 kali. Hanya 4% saja berupa lesi proliferasif dengan atipi, yang berisiko tinggi untuk menjadi karsinoma. Hasil penelitian ini diperkuat oleh penelitian yang dilakukan London *et al.* (1992), dan Dupont *et al.* (1993), dengan menggunakan klasifikasi yang sama.

Dampak penelitian Dupont & Page (1985) adalah perubahan pandangan mengenai potensi keganasan lesi fibrokistik, dan tidak dipakainya lagi istilah penyakit (*disease*) untuk diagnosis lesi ini, dan sebagai ganti istilah tersebut dipakai istilah perubahan atau kondisi-fibrokistik seperti yang dianjurkan oleh Cancer Committee of the College of American Pathologists pada tahun 1986. Dengan adanya perubahan-perubahan ini berubah pula perlakuan dan pengelolaan wanita yang mempunyai lesi fibrokistik. Tujuan penulisan ini adalah untuk membahas gambaran histopatologis lesi jinak payudara yang disebut sebagai perubahan fibrokistik atau penyakit fibrokistik menurut klasifikasi Page dan hubungannya dengan risiko untuk menjadi karsinoma.

PEMBAHASAN

Perubahan fibrokistik disebut juga penyakit fibrokistik, mastopatia kistika, penyakit kistik, hiperplasia kistika, displasia mamma, penyakit Reclus, penyakit Schimmelbusch, mazoplasia, atau mastitis, kronis ditemukan pada 50% dan secara histopatologis pada 90% wanita dengan lesi jinak payudara (Love *et al.*, 1982). Gejala klinik lesi ini sering memberi keluhan mastalgia dan adanya benjolan nodular di payudara. Masa nodular ini mengikuti siklus menstruasi, berproliferasi aktif karena pengaruh hormon dan mengalami resolusi yang tidak sempurna sebagai akibat dari rangsangan hormon yang berlebihan atau mempunyai respon proliferasi berlebihan sebagai akibat dari epitel payudara yang hipersensitif. Love *et al.* (1982) menyangkan kondisi yang banyak ditemukan pada wanita ini lebih banyak dianggap sebagai penyakit (*disease*) daripada suatu proses fisiologis, sehingga mengaburkan keadaan lesi yang sebenarnya.

Pada waktu-waktu yang lalu perubahan fibrokistik dianggap sebagai lesi prekanker, sehingga tindakan terapi kadang-kadang berlebihan dan sering menimbulkan pertentangan. Sebagian klinisi melakukan tindakan mastektomi dengan alasan untuk mencegah berkembangnya kanker. Sebagian klinisi yang lain melakukan reseksi terbatas pada segmen payudara yang mengandung lesi (Fisher *et al.*, 1975; Hutter, 1985).

Pendapat mengenai potensi keganasan perubahan fibrokistik dan hubungannya dengan kanker payudara didasarkan pada beberapa penelitian. Tellem *et al.* (1962), McDivitt (1968, *cit. Fisher et al.*, 1975), Kern & Brooks (1969), dan Silverberg *et al.* (1972) menemukan insidensi perubahan fibrokistik yang lebih tinggi pada penderita kanker payudara baik di dekat maupun jauh dari lesi kankernya daripada payudara normal maupun yang mengandung lesi jinak. Menurut Frantz *et al.* (1951), dan Ryan & Cody (1962, *cit. Fisher et al.*, 1975), kejadian perubahan fibrokistik bersama-sama dengan karsinoma payudara diperkirakan sebesar 20-100%, sedangkan perubahan fibrokistik pada payudara normal dari kasus otopsi atau dari kasus lesi jinak payudara sekitar

12-29%. Pada penelitian retrospektif yang dilakukan Foote dan Steward (1945, *cit. Fisher et al.*, 1975), ditunjukkan bahwa 2,5% dari 1200 pasien kanker payudara sebelumnya pernah menjalani biopsi lesi jinak payudara, sedangkan dari 120 pasien kanker bukan payudara 1,1% pernah menjalani biopsi lesi jinak payudara. Menurut Davis *et al.* (1964) dan Pellitiere (1971) yang melakukan penelitian prospektif, kejadian kanker payudara pada pasien-pasien yang pernah mengalami perubahan fibrokistik sebesar 2 sampai 7 kali lebih besar daripada kontrol.

Seorang wanita yang didiagnosis klinis dengan perubahan fibrokistik dan menjalani biopsi untuk pemeriksaan histopatologis, hasil laporan pemeriksaan patologi biasanya memperkuat diagnosis klinisnya. Diagnosis histopatologis perubahan fibrokistik biasanya ditegakkan berdasarkan adanya fibrosis stroma, kista, dan hiperplasia epitel. Perubahan fibrokistik terutama mengenai unit duktulo-lobular terminal, meskipun hiperplasia epitel dapat meluas pula ke duktus yang lebih besar. Gambaran makroskopis maupun mikroskopis sangat bervariasi bergantung kepada unsur yang dominan. Perubahan morfologi dasar pada lesi ini adalah sebagai berikut (Rosai, 1989):

1. Pembentukan kista, yang dapat berukuran makroskopis maupun mikroskopis dan kadang-kadang kista menempati sebagian besar lesi. Secara mikroskopis, kista terutama yang berukuran besar, dibatasi oleh selapis epitel pipih atau sama sekali tanpa sel epitel. Menurut Azzopardi (1979, *cit. Rosai*, 1989) kista berasal dari unit duktulo-lobular terminal, bukan dari duktus.
2. Metaplasia apokrin sangat sering ditemukan, baik pada tubuli yang dilatasi, kistik, maupun normal. Proses metaplasia transisional maupun tidak sempurna dapat ditemukan, keadaan ini disebut sebagai parsial atau *incomplete metaplasia*.
3. Fibrosis stroma, dengan derajat fibrosis yang bervariasi. Diperkirakan fibrosis terjadi sebagai akibat pecahnya kista yang merangsang proses hialinisasi.
4. Radang kronik, sering dijumpai dan merupakan gambaran sekunder perubahan fibrokistik. Keadaan ini tidak ada hubungannya dengan infeksi tetapi disebabkan oleh karena pecahnya kista dan terlepasnya hasil sekresi pada stroma.
5. Hiperplasia epitel, merupakan unsur yang paling penting karena erat hubungannya dengan risiko timbulnya kanker payudara. Gambaran histologis pada beberapa tipe hiperplasia kadang-kadang menimbulkan kesulitan bagi seorang ahli patologi untuk membedakannya dengan karsinoma.

Secara histopatologis eratnya hubungan antara status hiperplasia epitel pada perubahan fibrokistik dengan timbulnya karsinoma payudara sudah banyak diteliti. Frantz *et al.* (1951) menunjukkan bahwa perubahan fibrokistik pada payudara yang mengandung kanker mempunyai derajat proliferasi epitel yang lebih tinggi daripada kontrol. Penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Kern & Brooks (1969) terhadap penderita yang pernah menjalani biopsi karena perubahan fibrokistik yang kemudian berkembang menjadi karsinoma invasif menunjukkan proliferasi epitel yang lebih padat daripada pola proliferasi yang biasa.

Page menyusun klasifikasi untuk lesi-lesi jinak payudara berdasarkan gambaran histopatologis yang terdiri dari 3 kategori yang lebih mempunyai nilai prognostik (Dupont & Page, 1985). Klasifikasi tersebut adalah: lesi non proliferasif, penyakit proliferasif tanpa atipia, dan hiperplasia atipik.

Lesi non proliferaatif terdiri dari hiperplasia ringan tipe biasa, kista-kista, *epithelial related calcification*, fibroadenoma dan perubahan apokrin papilar. Hiperplasia ringan tipe biasa adalah peningkatan jumlah sel epitel tetapi tidak melewati ruangan duktus.

Penyakit proliferaatif tanpa atipia terdiri dari hiperplasia sedang dan tipe florid biasa, papiloma, *ductal involvement with cells of atypical lobular hyperplasia*, dan *sclerosing adenosis*. Hiperplasia sedang dan florid tipe biasa terdiri dari lesi-lesi hiperplastik yang paling banyak ditemukan pada payudara, yang oleh Azzopardi (1979, *cit.* Dupont & Page, 1985) disebut sebagai *epitheliosis*. Sel-sel penyusun tidak mempunyai gambaran sitologis menyerupai lesi-lesi lobular maupun apokrin. Pada hiperplasia sedang sel-sel epitel cenderung membentuk jembatan yang melintasi ruangan duktus. Sel-sel epitel pada hiperplasia florid berproliferasi dan mengisi lebih dari 70% ruangan.

Apabila lesi-lesi ini dalam satu duktus mempunyai karsinoma in situ tipe duktal yang tidak lengkap, lesi-lesi ini dianggap sebagai hiperplasia atipik tipe duktal. Diagnosis lesi *ductal involvement with cells of atypical lobular hyperplasia* ditegakkan bila dijumpai sel-sel dengan gambaran sitologi hiperplasia atipik tipe lobular di dalam ruangan duktus, biasanya merusak batas epitelial normal. Hiperplasia atipik terdiri dari tipe duktal dan tipe lobular. Hiperplasia atipik mempunyai beberapa ciri morfologi karsinoma in situ yang tidak lengkap, sehingga disebut pula lesi perbatasan (*borderline*). Hiperplasia atipik tipe lobular didefinisikan sebagai perubahan menyerupai karsinoma lobular in situ tetapi tidak mempunyai kriterium yang lengkap untuk penegakan diagnosis. Unit-unit lobular yang mempunyai sel-sel dengan beberapa gambaran sitologis karsinoma in situ, tetapi tanpa pembesaran ukuran asinus dianggap sebagai atipia lobular yang minimal. Hiperplasia atipik tipe duktal mempunyai kategori yang sama dengan hiperplasia atipik tipe lobular, yaitu mempunyai gambaran karsinoma duktal in situ yang tidak lengkap. Lesi ini hampir sama dengan lesi duktal derajat 4 menurut Black & Chabon (1969, *cit.* Dupont & Page, 1985). Lesi-lesi yang mempunyai sebagian kecil gambaran karsinoma in situ dianggap sebagai atipia duktal minimal.

Kriterium karsinoma in situ yang dipakai sebagai dasar penentuan klasifikasi Page adalah kriterium yang ditetapkan oleh McDivitt *et al.* (1968). Kriterium karsinoma duktal in situ tipe papilar adalah:

1. sel-sel tumor bertipe tunggal dengan atipia ringan sampai sedang,
2. inti hiperkromatis ringan,
3. mitosis sedikit,
4. tidak ditemukan metaplasia apokrin,
5. berpola kribriiform, kadang-kadang tumor berproliferasi sampai padat,
6. stroma sedikit dengan vaskularisasi jelek, atau tanpa stroma,
7. gangguan polaritas sel mencolok,
8. bagian sentral sedikit nekrosis atau tanpa nekrosis.

Kriterium karsinoma duktal in situ tipe solid (komedokarsinoma) adalah:

1. tumor solid, sering dengan nekrosis sentral,

2. sel-sel tumor lebih atipi, dan lebih besar daripada tipe papilar,
3. inti hiperkromatis,
4. polaritas sel sangat terganggu,
5. secara keseluruhan sel-sel tampak anaplastik,
6. kadang-kadang dijumpai sel tumor menyerupai sel apokrin.

Kriterium karsinoma lobular in situ adalah:

1. unit duktulo-lobular terminal membesar terisi oleh sel-sel tumor yang berproliferasi padat,
2. kohesi sel tumor menghilang,
3. nukleus bulat agak membesar, uniform dan hiperkromatis,
4. lumen menghilang.

Berdasarkan klasifikasi di atas Dupont & Page (1985) dengan penelitian retrospektif terhadap wanita yang menjalani biopsi lesi jinak payudara mendapatkan hasil 69,7% lesi jinak payudara adalah lesi non proliferasif, dan wanita dengan lesi ini memiliki risiko untuk mendapatkan kanker payudara sama dengan populasi wanita normal. Frekuensi penyakit proliferasif tanpa atipia adalah sebesar 26,7%. Risiko terjadinya kanker payudara pada wanita dengan penyakit proliferasif tanpa atipia adalah 1,9 kali lebih besar daripada wanita dengan lesi non proliferasif. Frekuensi hiperplasia atipik adalah sebesar 3,6%. Pada lesi ini risiko terjadinya kanker payudara menjadi 5,3 kali lebih besar dibandingkan dengan lesi proliferasif. Dalam penelitian oleh Dupont & Page ini ditemukan pula bahwa faktor risiko yang lain misalnya riwayat keluarga, kista dan status menopause mempengaruhi besarnya risiko untuk mendapatkan kanker. Wanita dengan hiperplasia atipik dan ada riwayat keluarga menderita kanker payudara mempunyai risiko 11 kali lebih besar dibandingkan wanita dengan lesi non proliferasif tanpa riwayat keluarga. Kista tidak meningkatkan risiko, kecuali bila didapatkan pula riwayat keluarga. Risiko ini besarnya 2,7 kali. Risiko terjadinya kanker payudara pada wanita pasca menopause (usia lebih dari 55 tahun) dengan lesi non proliferasif risiko mendapatkan kanker menurun 0,3 kali, sedangkan bila dijumpai lesi proliferasif meningkat 2,2 kali. Hasil penelitian Dupont & Page di atas diperkuat lagi oleh London *et al.* (1992) dan Dupont *et al.* (1993) yang mengadakan penelitian prospektif dengan klasifikasi yang sama. Hasil yang diperoleh kedua penelitian terakhir ini tidak jauh berbeda dengan penelitian terdahulu.

Selain penelitian-penelitian di atas yang menggunakan klasifikasi Page, terdapat pula beberapa penelitian yang menggunakan klasifikasi lain, yaitu klasifikasi Black-Chabon. McDivitt *et al.* (1992) mengadakan penelitian kasus-kontrol dengan menggunakan klasifikasi *Black-Chabon* yang dimodifikasi, yang pada dasarnya tidak jauh berbeda dengan klasifikasi Page. Pada klasifikasi Black-Chabon, fibroadenoma merupakan faktor risiko yang berdiri sendiri. Dengan modifikasi klasifikasi Black-Chabon, McDivitt *et al.* (1992) membagi lesi jinak payudara menjadi 3 golongan, yaitu:

1. lesi tanpa hiperplasia atau atipia baik pada duktus *intermediate* maupun terminal (Black-Chabon derajat 1);

2. lesi jinak dengan hiperplasia, yang ditandai dengan hiperplasia epitel di dalam duktus *intermediate* maupun terminal dengan ataupun tanpa atipia minimal (Black-Chabon derajat 2);
3. lesi jinak dengan hiperplasia dan atipia sedang maupun berat (Black-Chabon derajat 3 dan 4).

Lesi hiperplasia atipik menurut Black-Chabon adalah lesi hiperplasia dengan atipia minimal (derajat 3) dan hiperplasia dengan gambaran mendekati karsinoma *in situ* (derajat 4) (Black *et al.*, 1971), sedangkan menurut modifikasi yang dikembangkan oleh McDivitt *et al.* (1992) hiperplasia atipik adalah lesi yang ditandai dengan hiperplasia selular dan perubahan proliferasi tetapi tidak mempunyai gambaran karsinoma *in situ*. Hasil penelitian McDivitt *et al.* (1992) menunjukkan bahwa wanita dengan lesi jinak payudara tanpa hiperplasia mempunyai frekuensi 30,3% dan risiko untuk mendapatkan kanker sebesar 1,5 kali, wanita dengan hiperplasia tanpa atipik mempunyai frekuensi 29,3% dan risiko 1,8 kali, dan wanita dengan hiperplasia dan atipik mempunyai frekuensi 15,4% dan risiko 2,6 kali. Fibroadenoma sendiri mempunyai frekuensi 29,5% dan risiko sebesar 1,7 kali.

Perbedaan antara klasifikasi Page dan *Black-Chabon* yang paling mencolok adalah dalam pengertian istilah lesi hiperplasia atipik. Page mengartikan istilah hiperplasia atipik sebagai lesi yang mempunyai gambaran histologis karsinoma *in situ* yang tidak lengkap. Jadi istilah hiperplasia atipik ini menurut Black-Chabon mempunyai arti yang lebih longgar. Kelonggaran inilah yang menyebabkan hasil-hasil penelitian yang menggunakan klasifikasi Black-Chabon menunjukkan frekuensi yang lebih tinggi dan tingkat risiko yang lebih rendah untuk lesi hiperplasia atipik daripada yang menggunakan klasifikasi Page. Kodlin *et al.* (1977) dengan menggunakan klasifikasi Black-Chabon menunjukkan frekuensi untuk lesi hiperplasia atipik sebesar 13% dan tingkat risiko keganasan untuk derajat 4 sebesar 2,6 kali, sedangkan untuk derajat 3 tingkat risikonya sama dengan derajat di bawahnya (derajat 1 dan 2). Hasil-hasil penelitian yang menggunakan klasifikasi Black-Chabon tampak tidak ada kesesuaian dengan hasil penelitian yang menggunakan klasifikasi Page dalam hal lesi hiperplasia atipik. Hal ini disebabkan karena pengertian hiperplasia atipik menurut Page secara morfologi mendekati pengertian kanker daripada pengertian hiperplasia atipik derajat 3 dan 4 menurut Black-Chabon.

Dengan adanya hasil penelitian Love *et al.* (1982) dan disusul oleh Dupont & Page (1985) mulai timbul perbedaan pendapat mengenai masih perlu tidaknya pemakaian istilah penyakit (*disease*) untuk diagnosis lesi fibrokistik payudara. Di satu pihak masih mengingankan pemakaian istilah tersebut dengan alasan pada gejala klinis dan potensi keganasannya (Vorherr, 1965), di pihak lain ingin menghilangkan istilah tersebut dengan alasan frekuensinya yang tinggi dan hanya sebagian kecil saja yang ternyata berisiko tinggi untuk menjadi karsinoma invasif (Dupont & Page, 1985; Hutter, 1985).

Pada bulan Agustus 1985 Cancer Committee of the College of American Pathologists mengadakan pertemuan untuk membahas adanya pertanyaan apakah *penyakit fibrokistik* payudara bersifat prekanker (CC-CAP, 1986). Pertemuan ini sebagai hasil dari perubahan pandangan mengenai lesi fibrokistik dan serangkaian peristiwa yang dimulai dari keluhan para wanita di Amerika Serikat mengenai kelanjutan asuransi kesehatan mereka akibat diagnosis penyakit fibrokistik. Akibat diagnosis ini kelanjutan asuransi terancam dibatalkan atau premi mereka dinilai lebih tinggi. Pada pertemuan tersebut diputuskan bahwa istilah penyakit fibrokistik untuk diagnosis tidak tegas, istilah

perubahan fibrokistik atau kondisi fibrokistik lebih dianjurkan. Oleh karena itu bila menggunakan salah satu dari tiga istilah di atas untuk diagnosis komponen-komponen penyusunnya ditulis dengan jelas pada pemerian (deskripsi) laporan mikroskopis atau dalam kesimpulan diagnosisnya. Hal ini bertujuan untuk kepentingan epidemiologis dan terapi, terutama untuk memperkirakan risiko relatif untuk terjadinya karsinoma invasif kelak kemudian hari. Komisi kanker juga membagi lesi jinak payudara menjadi 3 kategori (golongan) berdasarkan besarnya risiko terjadinya karsinoma invasif pada wanita yang menjalani biopsi lesi jinak bila dibandingkan dengan wanita yang tidak pernah menjalani biopsi lesi jinak payudara. Tiga kategori tersebut adalah sebagai berikut:

1. golongan dengan risiko yang tidak mengalami kenaikan, terdiri dari adenosis (sklerosing maupun florid), metaplasia apokrin, kista (makro dan mikro), ektasia duktus, fibroadenoma, fibrosis, hiperplasia ringan (sel epitel lebih dari dua sampai lapis), mastitis (radang), mastitis periduktal, dan mataplasia skuamus;
2. golongan dengan kenaikan risiko ringan (1,5 sampai dengan 2 kali), terdiri dari hiperplasia sedang, florid, solid maupun papilar, papiloma dengan stroma fibrovas-kular;
3. golongan dengan kenaikan risiko sedang (5 kali), terdiri dari hiperplasia atipik (lesi borderline) baik jenis duktal maupun lobular.

KESIMPULAN

Sistem klasifikasi Page untuk perubahan fibrokistik payudara sangat bermanfaat dalam memperkirakan tingkat risiko untuk mendapat karsinoma invasif pada wanita dengan biopsi lesi jinak payudara. Dengan klasifikasi Page penanganan lanjut pada wanita dengan lesi jinak payudara disesuaikan dengan gambaran histologis, sehingga hasilnya dapat lebih baik. Pemakaian istilah penyakit fibrokistik atau mastopatia tidak tepat, sebagai gantinya dipakai istilah perubahan atau kondisi fibrokistik. Dalam penulisan laporan maupun kesimpulan diagnosis, perlu pemerian unsur-unsur penyusunnya. Faktor-faktor epidemiologis seperti riwayat keluarga dan status menopause perlu diperhatikan dalam pengelolaan wanita dengan lesi jinak payudara karena mempengaruhi tingkat risiko keganasan.

SARAN

Ahli patologi dianjurkan segera meninggalkan istilah penyakit fibrokistik atau mastopatia dan menerapkan sistem klasifikasi Page untuk diagnosis lesi jinak payudara. Perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan antara faktor-faktor histopatologis dengan faktor-faktor epidemiologis yang lain seperti faktor diet dan pemakaian hormon eksogen.

KEPUSTAKAAN

- Black, M. M., Barclay, T. H. C., Cutter, S. J., Hankey, B. F., & Astre A. J. 1971 Association of atypical characteristics of benign breast lesions with subsequent risk of breast cancer. *Cancer* 29:338-43.

- Cancer Committee of the College of American Pathologists (CC-CAP) 1986 Is "fibrocystic disease" of the breast precancerous? *Arch. Pathol. Lab. Med.* 110:171-3.
- Davis, H. H., Simons, M., & Davis, J. B. 1964 Cystic disease of the breast - relationship to carcinoma. *Cancer* 17:957-78.
- Dupont, W. D., & Page, D. L. 1985 Risk factor for breast cancer in women with proliferative breast disease. *New Engl. J. Med.* 312(3):146-51.
- _____, Parl, F. F., Hartmana, W. H., Brinton, L. A., Winfield, A. C., Worrell, J. A., Schuyler, P. A., & Plummer, W. D. 1993 Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 71:1258-565.
- Fisher, E. R., Gregorio, R. M., Fisher, B., Redmond, C., Vellios, F., & Sommer, S. C. 1975 The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from finding of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no:4). *Cancer* 36:1-64.
- Franz, V. K., Oichen, J. W., Melcher, G. E., & Auchinclass, H. Jr. 1951 Incidence of chronic cystic disease in so-called "normal breast". *Cancer* 4:762-83.
- Hutter, R. V. 1985 Goodbye to "fibrocystic disease" (editorial). *New Engl. J. Med.* 312(3):179-81.
- Kem, W. H., & Brooks, R. N. 1969 Atypical epitheloid hyperplasia associated with breast cancer and fibrocystic disease. *Cancer* 24:668-75.
- Kodlin, D., Winger, E. L., Morgenstem, N. L., & Chen, U. 1977 Chronic mastopathy and breast cancer, a follow-up study. *Cancer* 39:2603-607.
- London, S. J., Connolly, J. L., Schnitt, S. J., & Colditz, G. A. 1992 A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA.* 267(7):941-4.
- Love, S. M., Gelman, R. S., & Silen, W. 1982 Sounding board: fibrocystic "disease" of the breast - a non disease? *New Engl. J. Med.* 307(16):1010-1014.
- McDivitt, R. W., Stewart, F. W., & Berg, J. W. 1968 *Tumors of the breast. Atlas of Tumor Pathology*, ser. 2, fasc. 2. Armed Forces Institutes of Pathology, Washington DC.
- _____, Stevens, J. A., Lee, N. C., Wingo, O. A., Rubin, G. I., & Gersell, D. 1992 Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. *Cancer* 69:1408-414.
- Pelletiere, E. V. 1971 The clinical and pathologic aspects of papillomatous disease of breast - a study of 97 patients treated by local excision. *Am. J. Clin. Pathol.* 55:740-48.
- Rosai, J. 1989 *Ackerman's Surgical Pathology*. 7th ed. C. V. Mosby Co., Washington DC.
- Silverberg, S. G., Chitale, A. R., & Levitt, S. H. 1972 Prognostic implications of fibrocystic dysplasia in breast removed for mammary carcinoma. *Cancer* 29:574-80.
- Tellem, M., Prive, L., & Meranze, D. R. 1962 Four quadrant study of breast removed for carcinoma. *Cancer* 15:10-17.
- Vorherr, H. 1965 Fibrocystic breast non disease (Letter to Editor). *New Engl. J. Med.* 312(19):1258.
-