

年齢別にみた原発生乳癌手術症例の臨床病理学的検討

その他の言語のタイトル	Age-specific clinicopathological characteristics of operated breast cancer
著者	阿部 元, 内藤 弘之, 梅田 朋子, 塩見 尚礼, 谷 徹, Kodama Masashi
雑誌名	滋賀医科大学雑誌
巻	15
ページ	29-35
発行年	2000-02
URL	http://hdl.handle.net/10422/102

年齢別にみた原発性乳癌手術症例の臨床病理学的検討

阿部 元, 内藤 弘之, 梅田 朋子, 塩見 尚礼,
谷 徹, 小玉 正智

滋賀医科大学第一外科

Age-Specific Clinicopathological Characteristics of Operated Breast Cancer

Hajime ABE, Hiroyuki NAITOH, Tomoko UMEDA, Hisanori SHIOMI,
Tohru TANI, Masashi KODAMA

First Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

Abstracts: A clinicopathological analysis has been performed on 283 breast cancers, operated at the First Department of Surgery, Shiga University of Medical Science from 1978 to 1998. The patients were classified into the young-aged (less than 35), the middle-aged (between 36 and 69) and the old-aged (over 70 years old) group. Basically the same treatment was done on all patients. No significant differences were found among 3 groups, in terms of tumor sizes, histopathological characteristics and rates of estrogen receptor expression. Compared to the other groups, the young group had significantly higher frequencies of lymph node metastasis and higher levels of urokinase-type plasminogen activator ($p < 0.05$), whereas no differences were found in the 10-year overall survival rates. These results indicate that young patients should be treated more intensely with adjuvant systemic therapy and strictly followed-up.

Key words: breast cancer, young-aged, old-aged, uPA, cyclin D1

はじめに

乳癌はあらゆる年齢層に発生するホルモン依存性の腫瘍であり, その生物学的特性や予後に年齢が密接に関係している. 本邦では若年者乳癌だけでなく, 高齢者社会に伴って高齢者乳癌の増加もみられている. そこで, 今回われわれは当科における過去20年間の原発性乳癌症例について, 年齢別に臨床病理学的特徴および予後, さらに乳癌の予後因子とし

て urokinase-type plasminogen activator (uPA) および cyclin D1 蛋白発現の有無を検討した.

対 象

1978年8月から1998年末までに当科で経験した原発性乳癌手術症例283例で, そのうち35歳以下の若年者乳癌は14例, 70歳以上の高齢者乳癌は33例であった. 若年者乳癌および高齢者乳癌の特徴を壮年者

Received September 30, 1999; Accepted after revision January 25, 2000

Correspondence: 滋賀医科大学第一外科 阿部 元 〒520 2192 大津市瀬田月輪町

乳癌（36～69歳）236例と比較検討した．手術後の観察期間は9ヵ月から20年10ヵ月で，中央値は8年7ヵ月であった．

方 法

乳癌の Stage 分類（TNM），組織学的分類，リンパ節転移，手術術式などの判定は乳癌取扱い規約第13版¹⁴⁾に従った．エストロゲンレセプター（ER）の測定はDCC法²⁸⁾により，判定は15 fmol/mg protein 以上を陽性とした．uPA，cyclin D1蛋白発現はそれぞれ抗ヒト uPA 抗体，抗 cyclin D1抗体を用いた免疫組織染色を用いた^{13)B1)}．uPA の陽性基準は染色細胞が5%以上の場合とし，cyclin D1の場合は染色陽性率が20%以上を強陽性，1～20%のものを弱陽性，陽性細胞がまったく認められないものを陰性とした．統計学的検討は²検定を用いた．また，累積健存率および累積生存率の計算はKaplan-Meier法により行い，有意差検定は一般化Wilcoxon および Logrank 検定にて行った．

結 果

1) 背景因子

全症例の年齢は27歳から90歳で 40歳代をピー

クとした一峰性の分布を示し，若年者群は4.9%，高齢者群は11.7%であった（図1）．

TNM 分類のT因子については，T0，Tisの症例は少なく，壮年者群にT0症例は2例，Tisが3例認められるのみであった．3群ともにT2までの症例が多く，T3およびT4症例の占める割合も各群同様で，T因子に関して3群間に有意な差を認めなかった．N因子では，若年者群のN0症例およびN1b以上症例はおのおの28.6%，56.1%で，壮年者群は58.8%，32.2%，高齢者群は63.6%，36.3%であり，若年者群で他の2群に比べてN0症例が少なく，N1b以上の症例が多い傾向を認めた．Stage別頻度をみると，Stage0は壮年者群に3例認められるのみで，若年者群ではStageIIまでの症例が78.6%，壮年者群は81.4%，高齢者群は84.8%であり，各群間でStage別頻度の有意差を認めなかった（表1）．

2) 病理組織学的所見

組織型では，非浸潤癌は壮年者群のみにみられ，浸潤性乳管癌は若年者群で85.7%，壮年者群で89.1%，高齢者群で78.8%であった．若年者群では乳頭腺管癌が多く，壮年者群では硬癌の割合がやや多く，高齢者群では充実腺管癌の比率が高くなっていた．また，特殊型は高齢者群で21.2%とやや多い傾向を認めた（表2）．

tnm 分類のt因子では，若年者群にt3とt4症例がみられず，壮年者群のt3とt4症例が

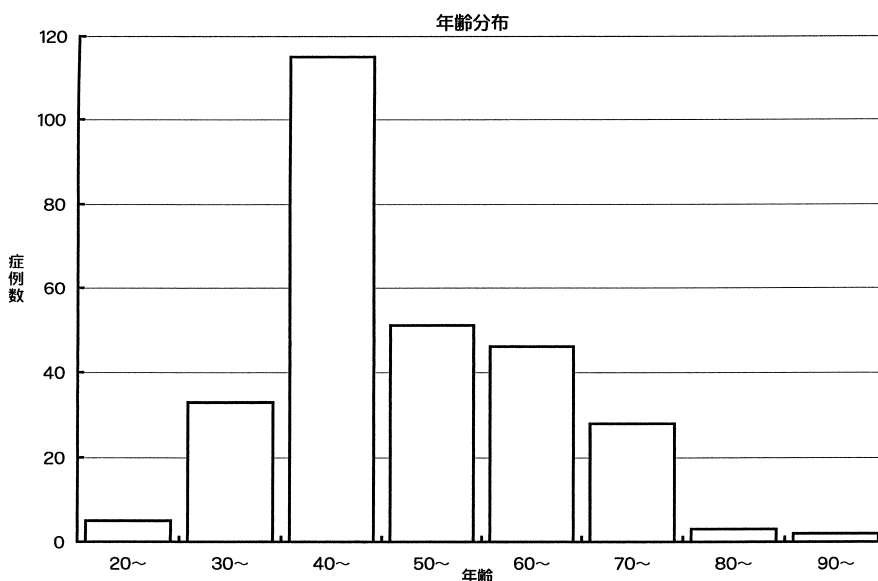


図1 年齢分布

表1 TNM 分類

	若年者群	壮年者群	高齢者群	χ^2
T 因子				
Tis	0	2 (0.9%)	0	
T0	0	3 (1.3%)	0	
T1	4 (28.6%)	80 (34.6%)	11 (33.3%)	
T2	7 (50.0%)	109 (47.1%)	18 (54.5%)	
T3	2 (14.3%)	17 (7.4%)	2 (6.1%)	
T4	1 (7.1%)	20 (8.7%)	2 (6.1%)	N.S.
N 因子				
N0	4 (28.6%)	137 (58.8%)	17 (51.5%)	
N1a	2 (14.3%)	21 (9.0%)	4 (12.1%)	
N1b	6 (42.9%)	67 (28.8%)	11 (33.3%)	
N2	1 (7.1%)	4 (1.7%)	0	
N3	1 (7.1%)	4 (1.7%)	1 (3.0%)	N.S.
Stage 分類				
0	0	3 (1.3%)	0	
I	4 (28.6%)	72 (31.2%)	10 (30.3%)	
II	7 (50.0%)	116 (50.2%)	18 (54.5%)	
IIIa	1 (7.1%)	19 (8.2%)	2 (6.1%)	
IIIb	2 (14.3%)	13 (5.6%)	3 (9.1%)	
IV	0	8 (3.5%)	0	N.S.

表2 組織分類

	若年者群	壮年者群	高齢者群	χ^2
非湿潤性乳管癌	0	2 (0.8%)	0	
非湿潤性小葉癌	0	1 (0.4%)	0	
乳頭腺管癌	8 (57.1%)	110 (46.4%)	14 (42.4%)	
充実腺管癌	3 (21.4%)	57 (24.1%)	10 (30.3%)	
硬癌	1 (7.1%)	44 (18.6%)	2 (6.1%)	
粘液癌	0	4 (1.7%)	5 (15.2%)	
髓様癌	2 (14.3%)	7 (3.0%)	1 (3.0%)	
湿潤性小葉癌	0	4 (1.7%)	1 (3.0%)	
アポクリン癌	0	3 (1.3%)	0	
Paget 病	0	1 (0.4%)	0	
不明	0	4 (1.7%)	0	N.S.

9.9%，高齢者群で15.2%であった。n0およびn1 β 以上のリンパ節転移は、それぞれ若年者群で28.7%，50.0%，壮年者群は52.4%，22.2%，高齢者群は63.6%，12.1%と、若年者群で有意にリンパ節転移が多く、逆に高齢者群で有意にリンパ節転移が少なかった ($p < 0.05$)。stage別頻度をみると、stage Iの比率は若年者群で28.6%，壮年者群，高齢者群でそれぞれ60.1%，63.6%であり、若年者群で有意に少なかった ($p < 0.05$) (表3)。

3) 治療

手術術式は、拡大手術および胸筋合併乳房切除術の割合は若年者群で42.8%，壮年者群25.5%，

表3 tnm 分類

	若年者群	壮年者群	高齢者群	χ^2
t 因子				
t1	3 (21.4%)	89 (38.2%)	12 (36.4%)	
t2	11 (78.6%)	121 (51.9%)	16 (48.5%)	
t3	0	19 (8.2%)	5 (15.2%)	
t4	0	4 (1.7%)	0	N.S.
n 因子				
n0	4 (28.6%)	122 (52.4%)	21 (63.7%)	
n1 α	3 (21.4%)	59 (25.3%)	8 (24.2%)	
n1 β	2 (14.3%)	29 (12.4%)	3 (9.1%)	
n2	4 (21.4%)	18 (7.7%)	0	
n3	1 (7.1%)	5 (2.1%)	1 (3.0%)	$p < 0.05$
stage 分類				
I	4 (28.6%)	141 (60.5%)	21 (63.6%)	
II	5 (35.7%)	57 (24.5%)	7 (21.2%)	
III	4 (28.6%)	27 (11.6%)	4 (12.1%)	
IV	1 (7.1%)	8 (3.4%)	1 (3.0%)	$p < 0.05$

表4 治療

	若年者群	壮年者群	高齢者群
手術			
拡大乳房切除術	3 (21.4%)	17 (7.2%)	3 (9.1%)
胸筋合併乳房切除術	3 (21.4%)	43 (18.3%)	2 (6.1%)
胸筋温存乳房切除術	4 (28.6%)	125 (53.3%)	22 (66.7%)
全乳房切除術	0	3 (1.3%)	4 (12.1%)
乳房温存手術	4 (28.6%)	47 (20.0%)	2 (6.1%)
化学療法			
あり	12 (85.7%)	164 (69.8%)	18 (52.9%)
なし	2 (14.3%)	71 (30.2%)	16 (47.1%)
内分泌療法			
あり	12 (85.7%)	182 (77.4%)	24 (72.7%)
なし	2 (14.3%)	53 (22.6%)	9 (27.3%)

高齢者群15.2%と、若年者群で縮小手術の比率が少ない傾向にあった。また、すべての年齢層でリンパ嚢腫以外の術後合併症はみられなかった。術後の補助化学療法は若年者群では85.7%に施行され、壮年者群は69.8%，高齢者群は54.5%であった。内分泌療法は若年者群で85.7%，壮年者群は77.4%，高齢者群は72.7%に施行されていた (表4)。

4) 予後因子

ERは171例で測定可能であり、陽性率は若年者群で70.0%，壮年者群43.9%，高齢者群53.8%であった。さらに、乳癌組織におけるuPAを108例で測定したところ、陽性率は若年者群で80.0%，壮年者群52.3%，高齢者群26.7%と、若

表5 予後因子

	若年者群	壮年者群	高齢者群	χ^2
ER				
陽 性	7(70.0%)	65(43.9%)	7(53.8%)	N.S.
陰 性	3(30.0%)	83(56.1%)	6(46.2%)	
uPA				
陽 性	4(80.0%)	46(52.3%)	4(26.7%)	p<0.05
陰 性	1(20.0%)	42(47.7%)	11(73.3%)	
cyclin D1				
強陽性	2(40.0%)	29(29.5%)	5(33.3%)	N.S.
弱陽性	0	23(26.1%)	4(26.7%)	
陰 性	3(60.0%)	39(44.3%)	6(40.0%)	

年者乳癌で有意に出現していた (p < 0 . 05). Cyclin D1強陽性例は若年者群で40.0%, 壮年者群は29.5%, 高齢者群は33.3%で, 若年者群で多い傾向を認めた (表 5).

5) 術後成績

術後の累積健存率をみると, 若年者群の10年健存率は55.0%, 壮年者群では75.0%, 高齢者群は87.8%であり, 高齢者群に比べて若年者群の健存率が有意に劣っていた (p < 0 . 05)(図 2). 次に累積生存率 (他病死は打ち切り) でみると, 若年者群の10年生存率は70.0%, 壮年者群では82.5%, 高齢者群は85.0%であり, 各群に有意差を認めなかったが, 若年者群で低い傾向を認めた (図 3).

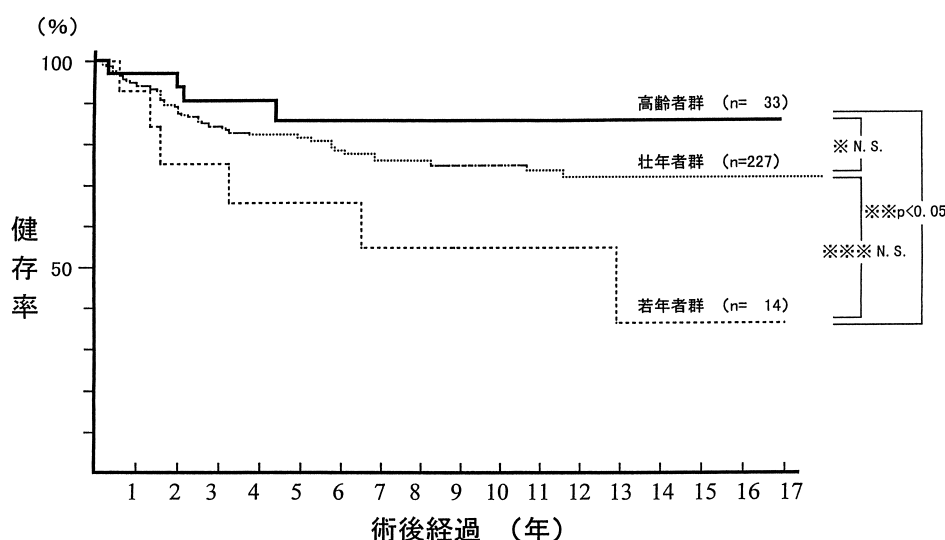
考 察

近年の乳癌の発症年齢は広範囲に分布している . また , ホルモン依存性であるために加齢が乳癌の特性に影響している可能性が考えられる . 若年者乳癌および高齢者乳癌の規定は様々である¹⁵⁾¹⁶⁾²¹⁾²²⁾が , 今回は若年者乳癌を35歳以下 , 高齢者乳癌を70歳以上として検討した .

腫瘍径については若年者群ではT 1 以下が多く , T 3 以上の進行例は高齢者群に多いとする報告⁸⁾²⁶⁾や , 逆にT 3 以上の進行例は若年者群でも多いとする報告¹⁰⁾¹⁵⁾がみられる . 今回の検討では各年齢層で差は認められなかった .

組織型と年齢の関係について , 坂元ら²⁰⁾は加齢とともに硬癌の比率が増加し , 乳頭腺管癌は減少し , 充実腺管癌は一定であると報告している . しかし , 一定の傾向はないとする報告²⁾もある . われわれの検討では若年者で乳頭腺管癌が多かったが , 高齢者群では充実腺管癌と特殊型乳癌の比率が高い傾向にあった .

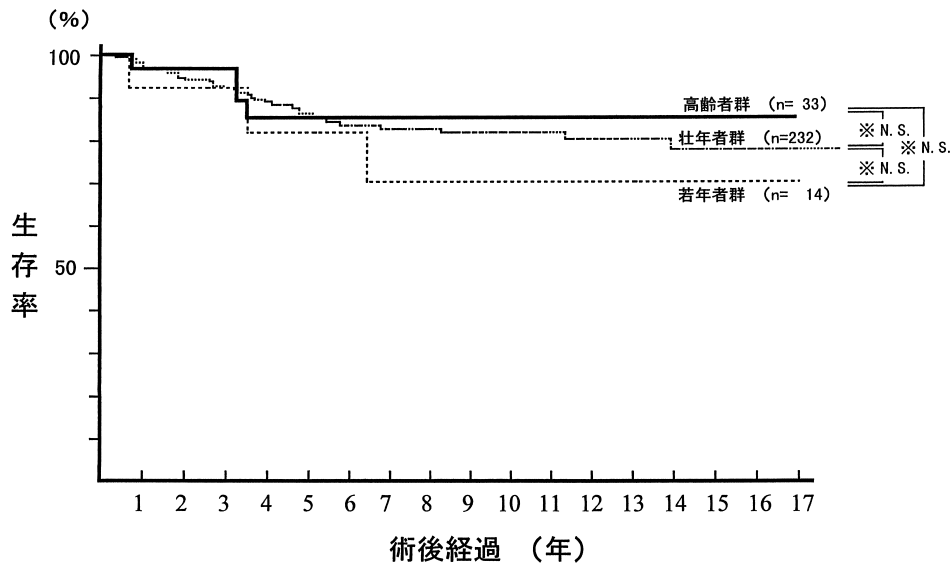
リンパ節転移陽性率は , 高塚ら²⁶⁾および第34回乳癌研究会アンケート¹⁷⁾の報告をみると , 年齢による差はなく , n 2 以上の高度転移例は高齢者群に比べ若年者群に多い . 今村ら⁸⁾は高齢者群のリンパ節転移頻度は低く , 若年者群と明らかな差がみられたと



※健存率の検定はG-WilcoxonおよびLogrank検定とも同結果
 ※※Logrank : p<0.05、G-Wilcoxon : p=0.0602
 ※※※Logrank : 0.05≤p<0.10、G-Wilcoxon : p=0.1416

図2 累積健存率

年齢別にみた原発性乳癌手術症例の検討



※生存率の検定はG-WilcoxonおよびLogrank検定とも同結果

図3 累積生存率

報告している。一方、高齢者群のほうが若年者群よりもリンパ節転移が多く¹⁸⁾、また転移リンパ節の個数が多いとする報告²³⁾もある。今回の検討では若年者群のリンパ節転移頻度が有意に高く、高度転移例も多かった。若年者群ではt3, t4症例がないにもかかわらず、リンパ節転移が多いことから、腫瘍径が同等であってもリンパ節転移をきたしやすいと考えられた。

手術に関して、高齢者群に対する術式は縮小手術を行う傾向があるという報告¹⁸⁾がみられるが、乳癌の手術は基本的には体表の手術であり、開胸操作などを伴わない限り術式による手術侵襲に大差はなく、年齢によって術式を縮小化する必要はないとする考えが一般的である¹¹⁾。また、術後補助療法としてはタモキシフェンを中心とする内分泌療法を勧めるものが多く、化学療法を積極的に勧めるものは少ない²⁷⁾。乳癌に対する手術術式は一般に縮小手術の方向に向かっており、われわれの手術術式も同様に変化してきている。自験例では各群間で手術術式に有意差はみられず、リンパ腫以外の術後合併症を認めなかった。また、われわれの術後補助化学療法の適応は基本的に腫瘍径の大きさとリンパ節転移の有無で決定しているため、今回の検討では壮年者群と高齢者群には差を認めなかったが、リンパ節転移の多い若年者群で他群より有意に施行されていた。

ER陽性率に関しては、高齢者群でER陽性率が

高いとする報告⁸⁾²⁴⁾²⁶⁾と同等であるとする報告⁹⁾があり、未だ統一された見解はない。今回の検討では症例数も少なく、年齢層別に有意差を認めなかった。われわれの術後内分泌療法は基本的にER陽性例に施行しているため、内分泌療法の実施率は各群間に差がみられなかった。

uPAはplasminogenを分解してplasminに変換し、続いてmetalloproteaseを活性化することにより細胞外基底膜を分解し、癌の浸潤・転移を促進すると考えられている²²⁾。乳癌組織中のuPAが高値な症例ほど予後が悪く、有力な予後因子になり得るとされている⁴⁾³¹⁾。金ら¹²⁾はuPAの値と閉経状況は関係を認めないと報告しているが、われわれの検討では年齢と共に出現率が有意に減少しており、uPAの発現率の高い若年者乳癌の予後は不良と考えられた。

G1期関連遺伝子産物であるcyclin D1は細胞周期の律速に重要な物質の一つであり、cyclin D1蛋白の過剰発現は細胞回転を速めて、癌の増殖を促進するといわれている³⁾。乳癌において、梅田らはcyclin D1蛋白高発現例は予後不良であると報告¹⁾³⁰⁾しているが、予後と無関係とする報告³³⁾や、逆に予後良好であるとする報告⁶⁾もあり、一定した見解は得られていない。藤井ら⁵⁾は若年者群では壮年者群、高齢者群に比べて高発現例の割合が高いと報告している。われわれの検討でも若年者群で高発現例が多

い傾向を示した。

術後成績と年齢の関係については、若年者群は予後不良とする報告¹⁶⁾²⁹⁾と、特に予後不良ではないとする報告¹⁹⁾²⁵⁾があり、また高齢者に関しても予後不良とするもの⁸⁾²³⁾と、特に不良ではないとするもの⁷⁾¹⁷⁾²⁶⁾があり意見が分かれている。われわれの検討をみると、累積健存率では若年者群で他の2群に比べて有意に不良であり、累積生存率も若年者群で有意差は認めなかったもののやや低い傾向はみられた。n因子およびuPAの検討からみて、若年者乳癌の腫瘍病態は他の年齢層に比べて悪性度が高いと考えられる。累積生存率で明らかな有意差がなかった原因としては、若年者群の症例数が少ないことが考えられ、さらに宿主自体の問題、すなわち免疫力や化学療法に対する感受性が高く、再発したとしても経過がそれほど悪くないということも考えられる。しかし、悪性度が高いと考えられるため、若年者乳癌症例に対しては積極的な術後補助療法と注意深い経過観察を行うべきと考えられた。

結 語

高齢者乳癌は壮年者乳癌と同等またはそれ以上の予後が期待できる。しかし、若年者乳癌はリンパ節転移が多く、uPAの発現率が高く、壮年者乳癌や高齢者乳癌と比較して悪性度が高いと考えられ、積極的な術後補助療法と厳重な経過観察が必要である。

文 献

- 1) 阿部 元, 迫 裕孝, 梅田朋子, 内藤弘之, 寺田信國, 小玉正智, 服部隆則, 沖野功次: n 0 乳癌再発に関する臨床病理学的検討 cyclin D1 蛋白発現の意義 . 日臨外医学会誌 57: 2360 2364, 1996
- 2) 安藤 博, 秋山松竹, 木本健雄, 中村浩一: 20 歳代乳癌の 5 例とその性染色質出現率. 癌の臨床 16: 943 946, 1970
- 3) Bates S, Peters G: Cyclin D1 as a cellular proto-oncogene. Semin Cancer Biol 6: 73 82,

1994

- 4) Duffy MJ, Reilly D, McDermott E, O'Higgins N, Fennelly JJ, Andreasen PA: Urokinase plasminogen activator as a prognostic marker in different subgroups of patients with breast cancer. Cancer 74: 2276 2280, 1994
- 5) 藤井誠志, 有広光司, 金子真弓, 井内康輝: 若年者乳癌の増殖態度の検討. 乳癌の臨床 13: 766 768, 1998
- 6) Gillett C, Smith P, Gregory W, Richards M, Millis R, Peters G, Barnes D: Cyclin D1 and prognosis in human breast cancer. Int J Cancer 69: 92 99, 1996
- 7) Herbsman H, Feldman J, Seldera J, Gardner B, Alfonso AE: Survival following breast cancer surgery in the elderly. Cancer 47: 2325 2363, 1981
- 8) 今村 洋, 芳賀駿介, 清水忠夫, 飯田富雄, 細川俊彦, 蒔田益次郎, 石川信也, 平井雅倫, 島川 武, 菊池友允, 梶原哲郎: 乳癌における各年齢層別の臨床病理学的検討. 日臨外医学会誌 49: 2242 2247, 1988
- 9) 石田常博: 若年者および妊娠・授乳期乳癌. 泉雄 勝, 妹尾亘(編), 乳腺疾患, 改訂第2版, 東京, 金原出版, pp461 471, 1993
- 10) 伊藤末喜, 篠藤満亮, 小柴 康, 島田良昭: 高齢者乳癌; その特徴と手術適応. 日臨外医学会誌 39: 965 970, 1978
- 11) 岩瀬拓士, 吉本賢隆, 渡辺 進, 霞富士雄, 西 満正: 高齢者乳癌 その疾患の特徴と外科治療. 外科診療 32: 1529 1535, 1990
- 12) 金 昇晋, 芝 英一, 小林哲郎, 弥生恵司, 古川順康, 高塚雄一, 辛 栄成, 小山博記, 稲治英生, 田口哲也, 高井新一郎: n 0 乳癌における新規の予後因子; 乳癌組織中の u-PA および PAI 1 の生化学的検討. 日癌治会誌 31: 1042 1048, 1996
- 13) Naitoh H, Shibata J, Kawaguchi A, Kodama M, Hattori T: Overexpression and localization of cyclin D1 mRNA and antigen in esophageal cancer. Am J Pathol 146: 1161 1169, 1995
- 14) 日本乳癌学会: 臨床・病理 乳癌取扱い規約, 第13版, 東京, 金原出版, 1998

- 15) 野水 整, 渡辺岩雄, 安藤善郎, 鈴木正人, 関川浩司, 吉田典行, 土屋敦雄, 大森勝寿: 乳癌における年齢と予後の検討 若年者乳癌および高齢者乳癌の臨床的特徴. 日臨外医学会誌 47: 139 143, 1986
- 16) Norris HJ, Taylor HB: Carcinoma of the breast in women less than thirty years old. *Cancer* 26: 953 959, 1970
- 17) 乳癌研究会: 第34回乳癌研究会アンケートのまとめ. 主題 I . 乳癌と年齢. 日癌治会誌 17: 966 986, 1982
- 18) 岡 忠之, 成松元治, 渡辺良子, 三根義和, 中村 徹, 仲野裕輔, 辻 博治, 田代 光, 梶原啓司, 川原克信, 綾部公懿, 富田正雄: 高齢者乳癌の特異性に関する臨床的検討. 外科診療 29: 1353 1357, 1987
- 19) Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ: Breast carcinoma in women 35 years of age or younger. *Ann Surg* 199: 133 142, 1984
- 20) 坂元吾偉, 菅野晴夫, 井川洋二, 梶谷 鑲, 久野敬二郎, 深見敦夫, 木下 巖, 堀 雅晴: 乳癌の組織型と生存率. 癌の臨床 18: 453 460, 1972
- 21) Schmidt RT, Tsangaris TN, Cheek JH: Breast cancer in women under 35 years of age. *Am J Surg* 162: 197 201, 1991
- 22) Schmitt M, Janicke F, Graeff H: Tumor-associated fibrolysis; the prognostic relevance of plasminogen activators uPA and tPA in human breast cancer. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1: 695 702, 1990
- 23) 篠田正昭, 岡 隆宏: 高齢者乳癌の特性と治療方針. 癌の臨床 19: 99 104, 1973
- 24) Singletary SE, Shallenberger R, Guinee VF: Breast cancer in the elderly. *Ann Surg* 218: 667 671, 1993
- 25) Sutherland CM, Mather FJ: Charity Hospital experience with long-term survival and prognostic factors in patients with breast cancer with localized or regional disease. *Ann Surg* 207:569 580, 1988
- 26) 高塚雄一, 今本治彦, 河原 勉: 若年者及び高齢者乳癌の特性について. 日臨外医学会誌 43: 112 118, 1982
- 27) Taylor SG, Gelman RS, Falkson G, Cummings FJ: Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women. *Ann Intern Med* 104: 455 461, 1986
- 28) 富永 健, 北村正次, 斎藤妙子, 森 功, 申貞均, 今川健一, 福山愛保, 王置文一: 16α ¹²⁵I Estradiol を用いた乳癌 Cytoplasmic Estrogen Receptor の測定. 癌と化学療法 8: 1558 1564, 1981
- 29) Tsuchiya A, Abe R, Kanno M, Ohtake T, Fukushima T, Nomizu T, Kimijima I: Role of age as a prognostic factor in breast cancer. *Surg Today* 27: 213 216, 1997
- 30) 梅田朋子, 内藤弘之, 阿部 元, 迫 裕孝, 寺田信國, 小玉正智, 服部隆則: 乳癌における cyclin D1 の発現. 日外会誌 96(増): 302, 1995
- 31) Umeda T, Eguchi Y, Okino K, Kodama M, Hattori T: Cellular localization of urokinase-type plasminogen activator, its inhibitors, and their mRNAs in breast cancer tissues. *J Pathol* 183:388 397, 1997
- 32) Yancik R, Ries LG, Yates JW: Breast cancer in aging women; a population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. *Cancer* 63: 976 981, 1989
- 33) van Diest PJ, Michalides RJ, van der Valk P, Peterse HL, de Jong JS, Meijer CJ, Baak JP: Cyclin D1 expression in invasive breast cancer; correlations and prognostic value. *Am J Pathol* 150: 705 711, 1997