

## گزارش یک مورد کارسینوم پاپیلر داخل کیستی پستان در مرد 44 ساله

دکتر سید علی جلالی\*، دکتر مینو شفیعی\*\*

### چکیده:

سرطان پاپیلر داخل کیستی نوع نادری از بدخیمی‌های پستان است که کمتر از نیم درصد سرطان پستان را در زنان شامل می‌شود. این بدخیمی از اختصاصات خاصی برخوردار است که از یک طرف به تشخیص کمک می‌کند و از طرفی ممکن است همراه کننده باشد. این نوع بدخیمی در زنان نادر است و گاه به طور بسیار نادر در مردان نیز اتفاق می‌افتد که به خصوص در این موارد برای تشخیص احتیاج به آگاهی قبلی از وجود این نوع بدخیمی دارد. این سرطان چه در زنان و چه در مردان در سنین پس از یائسگی و سالخوردگی اتفاق می‌افتد.

موردی که گزارش می‌شود مرد 44 ساله‌ای است که بیماری یک ماه قبل از مراجعه به صورت کیست منفردی در ناحیه پری آرئولار پستان چپ به وجود آمده بود که پس از پونکسیون و تخلیه کامل مایع زرد مایل به سبز رنگ شفاف پس از یک ماه عود کرد، لذا تصمیم به عمل جراحی گرفته شد و کیست همراه با دو سانتیمتر بافت سالم اطراف برداشته شد. گزارش میکروسکوپی سرطان پاپیلر داخل کیستی بود که با ایمونوهیستوشیمی تأیید شد و گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی مثبت و Her-2 منفی داشت. این بیماری در مردان فوق العاده نادر است به طوریکه در کشور تاکنون گزارش نشده و در دنیا نیز کمتر از سی مورد گزارش شده که در سن زیر پنجاه سال فقط چند مورد دیده شده است.

واژه‌های کلیدی: سرطان داخل کیستی پستان، کیست پستان، سرطان پستان در مردان

### زمینه و هدف

شده است که تعداد آنها انگشت شمار است.<sup>8-1</sup> این نوع بدخیمی چه در زنان و چه در مردان در سنین سالخوردگی گزارش شده است.<sup>6,5</sup> موردی که در اینجا گزارش می‌شود سرطان پاپیلری داخل کیستی است که در مرد 44 ساله ایجاد شده تا آن جایی که اطلاع داریم در کشور بی‌سابقه و

سرطان پاپیلری داخل کیستی پستان در زنان نادر است و به طور متوسط کمتر از حدود یک درصد سرطان‌های پستان در آنان را شامل می‌شود. سرطان پستان در مردان از نظر آماری حدود نیم الی یک درصد شمار سرطان در زنان می‌باشد. به طور بسیار نادر این سرطان در مردان نیز گزارش

\* نویسنده پاسخگو: دکتر سید علی جلالی

تلفن: 6-88766331

E-mail: [s.alijalali@Yahoo.com](mailto:s.alijalali@Yahoo.com)

\* استاد گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

\*\* استادیار گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی تهران

تاریخ وصول: 1399/10/17

تاریخ پذیرش: 1400/01/31



تصویر 1- جدار نازک کیست و نبود سایه خلفی نشانگر کیست ساده

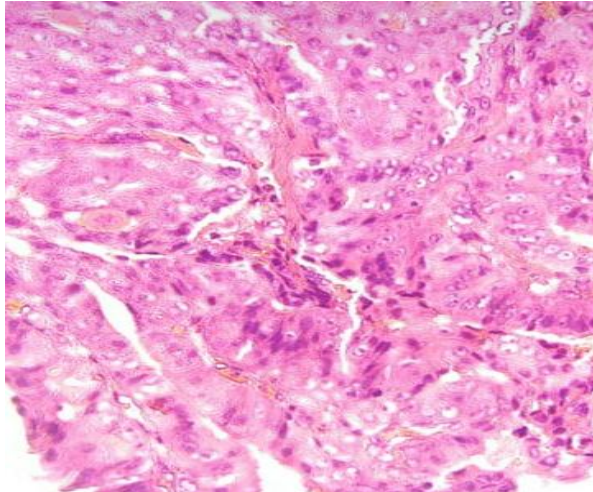
کیست یونکسیون شد و پس از آسپیراسیون دیگر کیست قابل لمس نبود و کاملاً فروکش کرده بود. در آسپیراسیون مایع حاصله زرد مایل به سبز و شفاف بود، از این جهت دور ریخته شد و به بیمار گفته شد یک ماه دیگر برای معاینه مجدد مراجعه کند. چهار هفته بعد کیست عود کرده بود و سونوگرافی نیز وضعیتی شبیه به سونوگرافی اول نشان می‌داد. به علت بازگشت کیست در مدتی نسبتاً کوتاه پس از تخلیه کامل، تصمیم به عمل جراحی گرفته شد. هنگام عمل جراحی سعی شد کیست همراه با مقداری از بافت سالم اطراف برداشته شود. هنگام عمل کیست در یک نقطه ناخواسته باز شد و مایع سبز رنگ تیره خارج شد و در کف کیست هم ته نشین وجود داشت که نگرانی را

در دنیا فقط چند مورد در سن کمتر از پنجاه سال دیده شده است.

این بدخیمی به طوری که از اسم آن پیدا است در داخل کیست پستان رشد می‌کند؛ این کیست‌های پاپیلر از مجرای شیری اصلی پستان سرچشمه می‌گیرند که ایجاد پاپیلوما خود می‌تواند باعث اتساع مجرا شده و به تدریج به صورت کیست ظاهر شود. این نوع سرطان‌ها از نظر شدت بدخیمی خفیف است و گاه در اطراف کیست نیز کارسینوم داکتال در جا دیده می‌شود (DCIS).<sup>6-9</sup> سرطان کیستیک اغلب اوقات در قسمت میانی و یا نزدیک به میانی پستان اتفاق می‌افتد و به عبارت دیگر در قسمتی که مجاری شیری اصلی در آن واقع شده‌اند، دیده می‌شود. از طرف دیگر به علت شباهت آنها به ضایعات خوش خیم گاه ممکن است عدم توجه به این نوع سرطان و همچنین رشد کند آنها باعث تأخیر در تشخیص این نوع سرطان شود.<sup>6-9</sup> از نظر میکروسکوپی عدم مشاهده لایه میوایی تلیال بسیار اهمیت دارد. به طور کلی سرطان‌های داخل کیستی به حسب نحوه شروع آن به سه دسته تقسیم می‌شوند؛ دسته نخست سرطان غیر کیستیک پستان است که در مرکز دچار نکروز شده و به این ترتیب یک کیست ثانویه در مرکز آن ایجاد می‌شود و به آن سرطان کیستیک پستان گفته می‌شود.<sup>3،10،12</sup> دسته دوم همراه بودن سرطان پستان و بیماری کیستیک پستان است که سرطان در داخل کیست ایجاد و گسترش می‌یابد و به آن همراه بودن کیست و سرطان گفته می‌شود. دسته سوم آنکه سرطان مستقیماً در دیواره کیست ایجاد می‌شود که به آن اصطلاحاً IPC گفته می‌شود؛<sup>11-15</sup> و گاه به ندرت ممکن است عفونت مزمن به صورت کیست ظاهر شود.<sup>16</sup> اگرچه تمایز این موارد گاه مشکل است،<sup>15-18</sup> ولی در مورد بیمار ما چون به طور وضوح سرطان از داخل کیست ایجاد شده بود و اینکه دیواره خارجی کیست و اطراف آن بدون درگیری بود این مورد به درستی نشانگر IPC پستان می‌باشد.

### گزارش بیمار

بیمار مردی است 44 ساله که به علت برجستگی زیر آرنج پستان چپ مراجعه می‌نماید. در معاینه توموری 3×3 سانتیمتر، مدور و کاملاً متحرک و سفت حس می‌شد. به علت اضافه وزنی که بیمار داشت وجود مختصر ژینکوماستی بیمار از نظر پنهان می‌شد. در سونوگرافی کیست دیواره واضحی داشت و رسوبی در داخل کیست دیده نمی‌شد (تصویر 1).

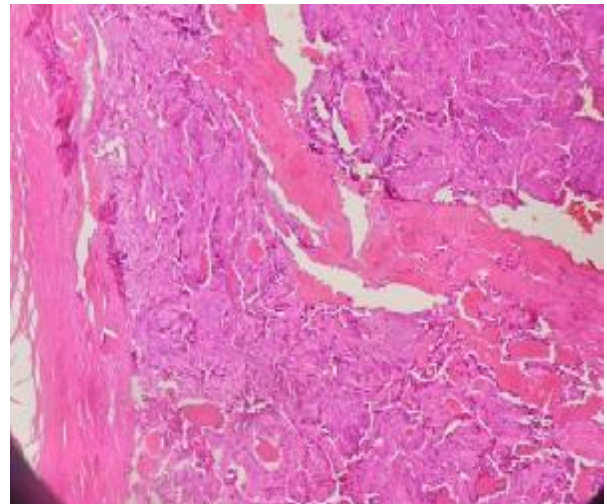


تصویر 3- نمای میکروسکوپی آتی پی هسته‌ای در سلول‌های تومور پاپیلری رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین با بزرگنمایی 400x

#### بحث و نتیجه‌گیری

سرطان پستان در مردان کمتر دیده می‌شود، زیرا غدد پستانی در آنها در وضعیت هیپوپلاستیک قرار دارند و از این جهت در مقایسه با زنان حدود یک درصد تعداد آن در زنان است.<sup>12-14</sup> از طرفی سرطان پاپیلری داخل کیستی در زنان هم کمیاب و کمتر از یک درصد سرطان‌های پستان را در آنها تشکیل می‌دهد. به این جهت با توجه به مطالب ذکر شده این نوع بدخیمی در مردان بسیار نادر است و نیز به همین دلیل اطلاعات کمی در مورد این نوع بدخیمی در مردان در دسترس می‌باشد.<sup>12-14</sup> بعضی از نویسندگان عقیده دارند که افزایش پرولاکتین در مردان ممکن است با سرطان پستان در آنها ارتباط داشته باشد و از طرف دیگر باور دارند که میزان کم پرولاکتین در مردان سبب محافظت آنها در برابر سرطان پستان می‌شود.<sup>12</sup> و<sup>13</sup> و<sup>17-20</sup>

افزایش می‌داد. در بررسی میکروسکوپی ضایعه کیستیک، تکثیر و رشد زوائد پاپیلری و منشعب با محور همبندی - عروقی از جدار فیبروی کیست به داخل لومن مشاهده شد. سلول‌های پوشاننده زوائد پاپیلری به صورت یک لایه بوده و آتی پی هسته‌ای را به میزان متوسط نشان می‌داد ولی علائمی دال بر نکروز و پیش روی سلول‌های اپی تلیالی آتیپیک از کپسول فیبری به بافت اطراف مشاهده نگردید (تصاویر 2 و 3). در رنگ‌آمیزی (IHC) عدم وجود سلول‌های میوایی تلیال در محور و محیط زوائد پاپیلری با منفی بودن مارکر CK-14 تأیید شد؛ همچنین گیرنده استروژنی (ER) و گیرنده پروژسترونی (PR) مثبت و HER-2 منفی گزارش گردید؛ و نیز اندازه تستوسترون، کورتیزول، استرادیول و پرولاکتین و استروژن و پروژسترون خون بیمار در حد طبیعی بود.



تصویر 2- نمای میکروسکوپی جدار فیبروی کیست همراه با پیشروی تومور به داخل لومن. رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین با بزرگنمایی 100x

اگر مایع حاصل از پونکسیون کیست خون آلود نباشد، بایستی محتوی کیست به طور کامل و تا آخرین قطره تخلیه شود و می‌توان مایع حاصله را دور ریخت زیرا احتمال پاتولوژی دیگری به جز کیست ساده بسیار اندک است و انجام آزمایش روی مایع بدست آمده در کشورهای غربی مقرون به صرفه نمی‌باشد.<sup>3و15و22</sup>

پس از تخلیه کامل کیست، بایستی دوباره سینه معاینه شود تا مطمئن شد که توده دیگری وجود ندارد. دو اصل در رابطه با پونکسیون کیست وجود دارد که اولی تخلیه کامل آن و دومی عدم آغستگی به خون است. چون در کیست‌های ساده نگرانی وجود ندارد، ولی در کیست‌های مرکب احتمال بدخیمی آن هم به میزان کمی وجود دارد.<sup>3و13و20</sup>

سرطان‌های داخل کیست بسیار نادر است. روزموند در سه هزار کیستی که آسپیره شده است فقط سه مورد بدخیمی گزارش کرده است که رقمی معادل یک دهم درصد است. سایر تحقیقات نیز این رقم را تأیید می‌کند و لذا هیچگونه شواهدی از مخاطره در کیست‌های پستان وجود ندارد. در سونوگرافی کیست‌های ساده به خوبی محدود شده‌اند و سایه خلفی دارند و گذشته از آن بدون اکو می‌باشند و محتویات جامد ندارند و در داپلر نیز بدون سیگنال هستند، برخلاف کیست‌های ساده کیست‌های مرکب و پیچیده محتوای داخلی داشته و در آن ته‌نشین دیده می‌شود و در داپلر سیگنال داخلی دارند، زیرا در این موارد داخل کیست واسکولار بوده و در داپلر رنگی سیگنال داشته و می‌تواند به تشخیص کمک کند.<sup>12و14و22</sup>

در MRI ضایعات IPC ندول‌هایی در جدار و دیواره داخلی مشاهده می‌شود و اگر کیست‌ها بزرگ باشند ظاهرشان مولتی کیستیک به نظر می‌رسد.<sup>17</sup> بدخیمی IPC در مردان بسیار نادر است و تا اواخر سال 2018 فقط 30 مورد در دنیا گزارش شده است که سن متوسط مبتلایان 71 سال می‌باشد.<sup>10و12</sup> با توجه به اینکه بیماری که گزارش می‌شود. 44 ساله است لذا در کشور تا آنجا که اطلاع دارد موردی از (IPC) در مردان گزارش نشده و با توجه به سن بیمار و عنایت به سن موارد گزارش شده در زیر سن پنجاه سالگی، در دنیا نیز چند مورد بیشتر گزارش نشده در مردان موارد اندک گزارش شده در دنیا نشان می‌دهد که تا بیش از نود درصد موارد گیرنده استروژنی مثبت دارند و تا بیش از هشتاد درصد گیرنده پروژسترون آنها نیز مثبت است، ولی

می‌دانیم که پاپیلوماهای پستان چه از نوع خوش‌خیم و چه از نوع بدخیم آن در مجاری شیری اصلی پستان ایجاد می‌شود و چون خاصیت ذاتی پاپیلوماها خونریزی و ایجاد لخته است، پس دور از ذهن نیست که با ایجاد لخته و اتساع مجرای شیری کیستی بوجود آید که درون آن ساختار پاپیلری داشته باشد.<sup>15و20</sup> اما متأسفانه به علت فعال شدن استرومای سلولی در اطراف این ضایعه گاه تشخیص بین سرطان اینسایتو DCIS ساده و تهاجمی و از نوع پاپیلر دشوار می‌شود. از این جهت DCIS پاپیلری وضعیتی گسترده را به ذهن می‌آورد که ممکن است چندین مجرای شیری را درگیر کرده باشد، لذا رنگ گرفتن سلول‌های میوآپیتلیالی MEP نشانگر حرکت سرطان DCIS به طرف سرطان تهاجمی داکتال است.<sup>12و13و20</sup> به عبارت دیگر چنانچه حتی اگر به نظر نوع DCIS برسد ضایعه قابلیت متاستازهای دوردست را دارد؛ بنابراین وجود و یا نبود سلول‌های میوآپی تلیال MEP از اهمیت ویژه برخوردار است.<sup>14و15و19و21</sup> همچنین رنگ آمیزی کالپونین که میوزین عضلات صاف با زنجیره سنگین است SMM-HC و P63 که رنگ‌آمیزی هسته‌ای است می‌تواند دست نخورده بودن لایه بازال سلول‌های میوآپی تلیالی را به تصویر بکشد. این نحوه رنگ‌آمیزی از حساسیت زیادی برخوردار بوده و نشان از درجه تهاجمی سلول‌های پاپیلری دارد.<sup>21و23</sup>

تحقیقات تعدادی از پاتولوژیست‌ها نشان می‌دهد که برخلاف DCIS سرطان IPC حاوی لایه MEP نبوده و چنین نتیجه‌گیری کرده‌اند که IPC اصلاً DCIS نمی‌باشد بلکه ندولی کیسوله با درجه تهاجمی خفیف است. شواهدی نیز نشان می‌دهد که عدم هتروزیگوتی در کروموزوم 16q مارکر خوبی برای تشخیص سرطان پاپیلری داخل کیستی است. و نیز عکس العمل PCR نیز شاهد قوی‌تری برای قابلیت سرطانی داشتن ضایعات پاپیلری داخل کیستی است.<sup>20-22</sup> همه این شواهد برای آن است که گفته شود که اگر ضایعه پاپیلری منحصرأ داخل کیستی باشد، اکسیزیون ضایعه بدون برداشتن غدد لنفاوی زیر بغلی کافی است. رادیولوژیست‌ها پیشنهاد می‌کنند که چون بیوپسی سوزنی و یا تشخیص سوزنی در پستان ممکن است، تولید آرتفکت کند و پس از آن تفسیر ماموگرافی با مشکل روبرو شود بهتر است ماموگرافی قبل از بیوپسی سوزنی انجام شود؛ ولی در عمل، ساده‌ترین کار در توده‌های پستانی تشخیص با سوزن است که بهترین روش شناسائی کیست است.<sup>21و22</sup>

ناچیز است، این بیماران احتیاج به ماستکتومی ندارند، مگر آنکه از نظر تکنیکی قابل اجتناب نباشد و حجم سینه به قسمی کاهش یافته باشد که ماستکتومی ترمیم کننده باشد.<sup>23و24</sup> در موارد اندکی که این بیماری در مردان ثبت شده است، تعدادی از آنها به علت مثبت بودن گیرنده‌های استروژن آنها، تعدیل کننده آن گیرنده به آنها تجویز شده (Tamoxifen) ولی اثبات نشده که استفاده از تعدیل کننده استروژنی امید به زندگی را افزایش داده باشد. در دو بیمار دیگر نیز رادیوتراپی انجام شد که یکی به علت وجود تومور در کناره عمقی نمونه برداشته شده بود و آن دیگری با وجود اکسیژون وسیع موضعی پس از طرح در کمیته علمی دانشگاهی انجام شد.<sup>22-24</sup> به طور خلاصه IPC بیماری بسیار نادر به خصوص در مردان بوده و پس از رزکسیون کامل و نداشتن آلودگی در کناره‌های نمونه برداشته شده، به درمان‌های یابوری کننده نیازی نمی‌باشد، اما در مورد ضرورت نمونه برداری از غده لنفاوی نگهبان به هیچ وجه اتحاد آراء وجود ندارد.<sup>22-24</sup>

HER2 منفی بوده است. از نظر آزمایشگاهی بیمارانی که تاکنون در دنیا گزارش شده‌اند، استرادیول، LH، FSH، تستوسترون، پروژسترون و پرولاکتین خون آنها همگی در حد طبیعی بوده است.<sup>12و22</sup>

درمان اصلی این بیماران جراحی است ولی پروتکل درمانی هم آهنگی هم احتمالاً به علت تعداد اندک موارد وجود ندارد. در تعدادی از موارد ماستکتومی و یا رزکسیون‌هایی با وسعت کمتر روی آنها انجام شده است. اگر چه در مورد برداشتن غدد زیربغلی اتحاد رویه وجود ندارد ولی اغلب جراحان معتقدند که در این بیماران توصیه نمی‌شود و اگر حتی در اطراف ضایعه آلودگی به DCIS هم باشد، به جهت اینکه احتمال متاستاز در DCIS بسیار اندک است اغلب آن را توجیه نمی‌کنند ولی هنوز هم تعدادی از جراحان موافق برداشتن نمونه از یک غده لنفاوی نگهبان (SLND) هستند، زیرا تعداد کمی از این بیماران متاستاز زیر بغلی پیدا می‌کنند.<sup>12و22و23</sup> از آنجائیکه پیش آگهی IPC عالی است و احتمال برگشت بیماری در ناحیه و در دورتر

**Abstract:**

**An intracystic Papillary Carcinoma of the breast in a  
44 year-old Male**

*Jalali S. A. MD<sup>\*</sup>, Shafii M. MD<sup>\*\*</sup>*

(Received: 6 Jan 2021      Accepted: 20 April 2021)

Intracystic papillary carcinoma of the breast is a rare form of breast carcinoma in female; yet it is very rare in male; those cases reported are very scarce and usually are in the elderly age group.

Unusually our case is a 44-year-old male that felt a lump in his periareolar region, on his left breast, for two months before being seen in the clinic; he had an U.S. scan that showed a simple cyst without septation. The cyst was aspirated which revealed a clear yellow-green aspirate; and the cyst disappeared on palpation. The cyst recurred and the patient was scheduled for surgery; the cyst was removed completely with a safe margin of normal breast tissue.

No evidence of neoplastic activity was detected in surrounding tissue. The pathology report was an intracystic papillary carcinoma of the breast (IPC), and was confirmed by IHC. The ER and PR were strongly positive and HER-2 negative. As IPC is very rare in men, as far as we know it has not been reported in Iran so far, and concerning the age of the patient only few cases has been reported in the world.

**Key Words:** *IPC – Intracystic Papillary Carcinoma, Male-Breast Carcinoma, Breast Cyst*

\* *Professor of General Surgery, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran*

\*\* *Assistant Professor of Pathology, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences Islamic Azad University, Tehran, Iran*

## References:

1. Hunt KK, Mittendorf EA, "Breast Cysts in "Sabiston Textbook of Surgery", 20th edition edited by Townsend CM., Beauchamp RD., Evers BM., Mattox KL P 835, Chap 34, Elsevier 2017.
2. BarbieTU, GillandersWE, "Benign Breast Disease - Proliferative and nonproliferative Disease in Greenfield's Surgery", edited by Mulholland MW et al, pp 1297-1304, chap 74, 2017 Wolters Kluwer.
3. Krotrias H, Umphrey H, BlandKI, "Diagnostic Approach to Breast Abnormalities" sixth edition in Mastery of Surgery, Chap 46, P 567 edited by Fischer JE., et al., 2012, Lippincott and Williams & Wilkins. U.S.A.
4. Farrokh D, Abedi M, Rastegar YM, "An Intracystic Papillary Carcinoma of the Breast"; IJCP, 2013, Spring 6(2), 118-121.
5. Calderaro J, Espie M, DuclosJ, et al, "Breast Intracystic Papillary Carcinoma: an update". BreastJ, 2009; 15(6) L, 639.
6. ChiWM, WaiPL, Weng LV, et al, "Intracystic Papillary breast Carcinoma in a Male Patient: a case report and review of literature". JSCR 2018; 11, 1-4.
7. Mollaoglu S, Ozdemir E, Kutlay L, "Intracystic Papillary Carcinoma of the Male Breast-a case report". Vol. 2012, ID 378157, Pub., 30Oct., 2012.
8. RomicsL, jr et al, "Intracystic Papillary Carcinoma in a Male as a rare Presentation of Breast Cancer - a case report and a literature review". J Med case rep, 2009.
9. Grabowski J, Salzstein SL, Sadler GR, Blair S "Intracystic Papillary carcinoma: a review of 917 cases". Cancer 2008; 113: 916-20.
10. Sinha S, Hughes RG, Ryley NG, "Papillary Carcinoma in a male breast cyst: a diagnostic challenge". Ann R, Coll Surg Engl 2006; 88:W3-5.
11. Kinoshita T, Fukutomit T, et al, "Intracystic Papillary Carcinoma of the breast in male Patient Diagnosed by core needle biopsy: a case report." Breast 2005; 14: 322-4.
12. RomicsLjr, O'Brien ME, Relihon N, et al., "Intracystic Papillary Carcinoma in a male as a rare Presentation of breast Cancer: a case report and literature review". J Med Case Rep 2009; 3: 13.
13. Yoshida M, Mouri Y, Yamomoto S, et al, "Intracystic invasive Papillary Carcinoma of the male Breast with Analysis of loss of Heterozygosity on chromosome 16q", Breast Cancer 2010; 17: 146-50.
14. Johnson JB, Emory TH, "Intracystic Papillary Carcinoma in a man with Gynecomastia." Radiol case Rep 2005; 3: 214.
15. Brahmi SA, El M'rabet FZ, Akasbi Y, et al, "Intracystic Papillary Carcinoma Associated with Ductal Carcinoma insitu in a Male Breast: a case report." Cases J. 2009; 2: 7260.
16. JalaliSA, "Tuberculous Mastitis: a case report" MJIRI, Vol. 4 No. 4, 307-309, 1990.
17. Jalali S. A, Karimian B, "Adenoid Cystic Carcinoma of the breast: A Brief review of Literature and report of a new case" MJIRI, Vol. 6, No. 3, 237-239, 1992.
18. Jalali S. A, "Metagenous Carcinoma of the breast: Secondary deposit of Papillary Carcinoma of Thyroid in a Breast with Primary ductal Carcinoma" MJIRI, Vol. 6, No. 4, 303-305, 1993.
19. Xia HS, Wang X, Ding H, et al, "Papillary Breast Lesions on Contrast Enhanced Ultrasound: Morphological Enhancement Patterns and Diagnostic Strategy". Eur Radiol 2014; 24: 3178-90.
20. Munoz Diaz, MdelM, MartinG, et al., "Intracystic Papillary Breast Carcinoma with areas of Infiltration: Report on two cases". Colomb Med (cali) 2012; 43: 162-60.
21. Collins LC, Carlo VP, Hwang H, et al, "Intracystic Papillary Carcinoma of the breast: a Reevaluation using a panel of Myoepithelial cell markers". Am J Surg Pathol 2006; 30:1002-7
22. IngleSB, MurdeshwarHG, SiddiaquiS, "Papillary Carcinoma of breast: Minireview". World J Clin Cases 2016; 4:20-4.
23. Fayanju OM, Ritter J, Gillanders WE, et al, "Therapeutic management of intracystic papillary carcinoma of the breast: the roles of radiation and endocrine therapy". Am J Surg 2007; 194: 497-500.
24. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN, "Male breast Cancer". Lancet 2006; 367: 595-604.