

Does the microscopic form of invasive lobular Breast carcinoma have prognostic value?

Czy odmiana mikroskopowa inwazyjnego zrazikowego raka piersi ma znaczenie prognostyczne?

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 2 (4) 2008

Review article/Artykuł poglądowy

PIOTR SKOTNICKI¹, JANUSZ RYŚ², JERZY JAKUBOWICZ³, PAWEŁ BLECHARZ³

¹ Klinika Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytut im.

M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. med. Jerzy Mituś

² Zakład Patologii Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut im.

M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Kierownik: doc. dr hab. med. Janusz Ryś

³ Klinika Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytut im.

M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. med. Krzysztof Urbański

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Piotr Skotnicki

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

ul. Grancarska 11, 31-115 Kraków, Poland

tel. kom. 0502 149 752; e-mail: pskotnicki@vp.pl

Statistic/Statystyka

Word count/Liczba słów 1357/1093

Tables/Tabele 0

Figures/Ryciny 0

References/Piśmiennictwo 45

Received: 10.02.2008

Accepted: 17.04.2008

Published: 10.06.2008

Summary

Apart from the classic infiltrating lobular breast carcinoma (ILC) several further varieties have been depicted. Some classifications have wide-spread approval (solid, alveolar, tubulolobular), others are commonly discussed (pleomorphic, histiocyto-like, mixed), others still renounced by many authors (e.g. signet ring cell, trabecular). The incidence of particular ILC variants is difficult to assess in respect of various, from an intense to extreme extent, interpretations of the ILC microscopic image as furnished by different researchers. The majority considers the tubulolobular form as evincing the best prognosis. The classic, mixed and alveolar forms are attributed an intermediate prognosis. Pleomorphic form exceeds the heretofore mentioned in terms of aggressiveness and the lowest indices of long term survivals were found in patients with the solid variant of ILC. However, conflicting interpretations of microscopic images, the low numbers of patients in groups examined, inexistence of cases stratification as regards the degree of carcinoma development, finally, the absence of statistic variation of the reported differences in terms of survival rate, jointly result in the controversies over the prognostic significance of microscopic images of ILC.

Key words: infiltrating lobular breast carcinoma, microscopic forms, prognosis.

Streszczenie

Oprócz klasycznego naciekającego zrazikowego raka piersi (ILC) opisano jego kilka odmian. Jedne odmiany są powszechnie uznawane (lita, pęcherzykowa, cewkowo-zrazikowa), inne szeroko dyskutowane (pleomorficzna, histiocytopodobna, mieszana), a jeszcze inne odrzucone przez wielu autorów (np. sygnetowato-komórkowa, beleczkowa). Częstość występowania poszczególnych odmian ILC jest trudna do oceny, ze względu na bardzo różne, a czasem skrajnie różne interpretacje obrazu mikroskopowego ILC, przez poszczególnych badaczy. Większość z nich uważa, że najlepiej rokująca jest odmiana cewkowo-zrazikowa. Typ klasyczny oraz odmiany mieszana i pęcherzykowa cechują się pośrednim rokowaniem. Odmiana pleomorficzna jest bardziej agresywna niż wyżej wymienione, a najniższe wskaźniki długoletnich przeżyć stwierdzono w grupie chorych na odmianę litą ILC. Jednak odmienne interpretacje obrazów mikroskopowych, małe liczebności prezentowanych grup chorych, brak stratyfikacji przypadków względem stopnia zaawansowania raka, wreszcie brak zmienności statystycznej stwierdzanych różnic w przeżyciach, powodują, że rokownicze znaczenie odmian mikroskopowych ILC jest nadal przedmiotem kontrowersji.

Słowa kluczowe: naciekający zrazikowy rak piersi, odmiany mikroskopowe, rokowanie

INTRODUCTION

The examination of the invasive, lobular breast carcinoma (*infiltrating lobular carcinoma* – ILC) dates back nearly 150 years to 1865 when Cornil described a carcinoma of the breast composed of regular small spherical cells that form linear systems in the stroma [1-3]. In 1941 Foot and Stewart presented the morphological characteristics of ILC in detail and introduced the term “lobular carcinoma” to the literature. The so-called “classic” variant of ILC to which they referred constitutes some 70-85% of cases of the carcinoma [1, 4-7].

MICROSCOPIC IMAGE

The classic ILC variant involves the presence of small round and relatively homogenous cells that fail to manifest cohesion and infiltrate the stroma in either a diffuse manner or form characteristic linear systems dubbed “Indian files”. The cells that fall into the said ILC category also create concentric systems around normal ducts of the mammary glands in the likeness of a “targetoid pattern”. The nuclei of neoplastic cells are small, either round or oval, and, in principle, of equal size and situated eccentrically more often than not. The cells are conspicuous through their scarce cytoplasm and minor mitotic activity they tend to evince. Vacuoles may form in the neoplastic cells cytoplasm, sometimes large enough to drive the nucleus towards the circumference whereupon the image of the signet ring cell is created [1, 6-12].

Several variants of ILC have been depicted; Some of them are commonly recognized, others widely disputed, others again are renounced by the majority of authors [1, 5, 7-9, 13-22].

In the three main ILC forms acknowledged by most authors, namely solid variant, alveolar variant and tubulolobular variant, the cells that compose the tumour show characteristics typical of the said classic type of ILC; the disparities rest in the manner of growth and pattern of cells [8, 9, 11, 21, 23]. The solid variant is associated with the neoplastic cells’ forming large, merging nests that fail to evoke a considerable reaction in the stroma, the tend to be more polymorphic and show a much greater mitotic activity than the classic variant [1, 6-9, 23]. The alveolar variant features well defined foci that group 20 or more cells each, separated with a delicate angiofibrous stroma [1, 6-9, 23, 24]. The tubulolobular variant features a tendency for a part of the cells of tumour to form linear bands characteristic for the classic variant whereas other variants involve small tubulas with round or oval shapes; the tubulas in question are smaller and show more regularity than the tubulas present in tubular cancer [1, 21, 25]. The pleomorphic variant, as opposed to the classic ILC variant, the degree of cellular atypia is larger and neoplastic cells show considerable diversity of shape and the size of nuclei. The pleomorphic variant may manifest apocrine and histiocytoid differentiation [7, 11, 18, 22, 26-33].

WSTĘP

Historia badań nad inwazyjnym, zrazikowym rakiem piersi (ang. *infiltrating lobular carcinoma* - ILC) ma już prawie 150-letnią historię i sięga roku 1865, kiedy to Cornil opisał nowotwór piersi zbudowany z małych, okrągłych, regularnych komórek tworzących w podścielisku linijne układy [1-3]. W 1941 roku Foot i Stewart przedstawili szczegółowo cechy morfologiczne ILC i wprowadzili do piśmiennictwa nazwę „rak zrazikowy”; opisany przez nich tzw. „klasyczny” typ ILC stanowi prawdopodobnie 70-85% przypadków tego nowotworu [1, 4-7].

OBRAZ MIKROSKOPOWY

Klasyczny typ ILC charakteryzuje obecność małych, okrągłych, względnie jednakowych komórek, które nie wykazują cech kohezji i naciekają podścielisko w sposób rozproszony lub tworząc charakterystyczne linijne układy zwane „indiańskimi ścieżkami” (ang. *Indian files*). Komórki klasycznej postaci ILC tworzą również koncentryczne układy wokół prawidłowych przewodów gruczołu piersiowego na wzór „tarczy strzelniczej” (ang. *targetoid pattern*). Jądra komórek nowotworowych są małe, okrągłe lub owalne, zasadniczo o zbliżonych rozmiarach i często położone ekscentrycznie. Komórki te cechują się skąpą cytoplazmą i niewielką aktywnością mitotyczną. W cytoplazmie komórek raka mogą pojawiać się wodniczki, czasem na tyle duże, że spychają jądro ku obwodowi tworząc obraz komórki sygnetowej (ang. *signet ring cell*) [1, 6-12].

Opisano kilka odmian ILC; jedne z nich są powszechnie uznawane, inne szeroko dyskutowane, a jeszcze inne odrzucane przez większość autorów [1, 5, 7-9, 13-22].

W trzech podstawowych odmianach ILC, uznanych przez większość autorów, a więc litej (ang. *solid variant*), pęcherzykowej (ang. *alveolar variant*) i cewkowo-zrazikowej (ang. *tubulolobular variant*) komórki tworzące guz mają cechy charakterystyczne dla klasycznego typu ILC; różnice polegają na sposobie wzrostu, i układzie komórek [8, 9, 11, 21, 23]. W odmianie litej nowotworowe komórki tworzą duże, zlewające się gniazda, które nie indukują znacznego odczynu ze strony podścieliska; często są one bardziej polimorficzne i cechują się znacznie większą aktywnością mitotyczną aniżeli w typie klasycznym [1, 6-9, 23]. Odmiana pęcherzykowa charakteryzuje się tym, iż jest zbudowana z dobrze odgraniczonych ognisk grupujących 20 lub więcej komórek, oddzielonych delikatnym, włóknisto-naczyniowym podścieliskiem [1, 6-9, 23, 24]. W odmianie cewkowo-zrazikowej część komórek guza tworzy linijne pasma charakterystyczne dla typu klasycznego, podczas gdy inne formują małe cewki o owalnych lub okrągłych kształtach; cewki te są mniejsze i bardziej regularne aniżeli cewki widoczne w raku cewkowym [1, 21, 25]. W odmianie pleomorficznej (ang. *pleomorphic variant*), w odróżnieniu od typu klasycznego ILC, stopień atypii komórek jest większy, komórki raka są duże i cechują się większą

The structure of the ILC variant may involve signet ring cells, which are quantitatively a minor part of the tumour structure. Neoplasms composed mainly of signet ring cells are referred to as signet ring cell variant carcinomas [1, 11, 26, 34, 35].

There are mentions of the histiocytoid variant of ILC is composed of cells similar to histiocytes which show the characteristics of the classic variant of ILC and thus form the "Indian files" and evince numerous fine-grain vacuoles within the cytoplasm. The cells of the histiocytoid variant possess a light-coloured, acidoabsorbent cytoplasm that contains PAS-positive grains sensitive to the effect of diastasis and, furthermore, may be dyed immunohistochemically in response to the presence of the GCDFP protein (*gross cystic disease fluid protein*) [36-38]. The nuclei of the cells of the lobular variant of carcinoma are characterized by moderate polymorphism. Several authors count the cases that meet the microscopic criteria of the histiocytoid variant of ILC to either the pleomorphic or solid variant [1, 15, 19, 20, 26, 36-38].

Neoplastic tumours, in which structure more than one microscopic variant of ILC is present and none constitutes over 80-85% of the microscopic image, are counted among the mixed variant of ILC [1, 6, 7, 26]. Dixon et al. additionally extend the mixed variant onto all types of lobular carcinoma with a pleomorphic structure [39].

Although there have also been described the trabecular variant of ILC, it is usually categorized as the classic variant of the said carcinoma [8].

INCIDENCE

The incidence of particular ILC variants is difficult to assess as a result of the diversity of interpretations of the microscopic image of ILC supplied by different authors, ranging from intense to extreme [11, 26]. In the material provided by Dixon et al., in a group of 103 ILC subjects, in 30% of cases the classic variant of ILC was found, in 22% - the solid variant, in 19% - alveolar and in 29% - mixed [39]. The study of Ellis et al. revealed that 40% of cases involved the classic variant, 10% - solid, 6% - tubulolobular, 4% - alveolar while 40% - mixed [40]. The research conducted by Di Constanzo et al. of Memorial Sloan – Kettering Carcinoma Center demonstrated the presence of the classic variant in 176 (77%) out of 230 ILC patients, the alveolar variant – in 14 (6%), the solid variant - in 10 (4%) and the mixed - in 30 (13%) [6]. The material presented by du Toit et al. showed that 30,4% of cases involved the classic variant, -13,5% - the tubulolobular variant, 6,4% - the solid variant, 4,1% - the alveolar variant and 45,6% - the mixed variant [9]. The pleomorphic variant is seldom mentioned in the literature [9, 21, 29, 32, 33].

różnorodnością kształtu i wielkości jąder. Odmiana pleomorficzna może wykazywać zróżnicowanie apokrynowe lub histiocytoidne [7, 11, 18, 22, 26-33].

W utkaniu klasycznego typu ILC pojawiać się mogą komórki sygnetowate, jednak ilościowo stanowią one niewielką część utkania guza. Nowotwory zbudowane w przeważającej części z komórek sygnetowatych określane są terminem raków sygnetowatokomórkowych (ang. *signet ring cell variant*) [1, 11, 26, 34, 35].

Opisywana jest również odmiana histiocytoidna (ang. *histiocytoid variant*) ILC zbudowana z komórek podobnych do histiocytołów, przy jednoczesnym zachowaniu cech mikroskopowych klasycznego typu ILC, a więc tworzeniu „indiańskich ścieżek” oraz obecności licznych, drobnych wodniczek wewnątrz cytoplazmy. Komórki odmiany histiocytoidnej mają jasną, kwasochłonną cytoplazmę, która zawiera PAS-dodatnie ziarnistości wrażliwe na trawienie diastazą oraz, dodatkowo, barwią się immunohistochemicznie na obecność białka GCDFP (ang. *gross cystic disease fluid protein*) [36-38]. Jądra komórek tej odmiany raka zrazikowego cechują się umiarkowanym polimorfizmem. Część autorów zalicza przypadki spełniające mikroskopowe kryteria odmiany histiocytoidnej ILC do odmiany pleomorficznej lub litej [1, 15, 19, 20, 26, 36-38].

Gruzy nowotworowe, w utkaniu których stwierdza się więcej niż jedną odmianę ILC, a żadna z nich nie stanowi więcej niż 80-85% obrazu mikroskopowego, autorzy zaliczają do odmiany mieszanej (ang. *mixed*) ILC [1, 6, 7, 26]. Dixon i wsp. zaliczają dodatkowo, do guzów mieszanych wszystkie raki zrazikowe o utkaniu pleomorficznym [39].

Wprawdzie została opisana również odmiana beleczkowa (ang. *trabecular variant*) ILC, ale powszechnie jest ona zaliczana do typu klasycznego tego nowotworu [8].

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

Częstość występowania poszczególnych odmian ILC jest trudna do oceny ze względu na bardzo różne, a czasem skrajnie różne, interpretacje obrazu mikroskopowego ILC, przez poszczególnych autorów [11, 26]. W materiale Dixona i wsp., w grupie 103 chorych na ILC, u 30% stwierdzono klasyczny typ tego nowotworu, u 22% odmianę litą, 19% pęcherzykową i 29% mieszaną [39]. W badaniach Ellisa i wsp. 40% przypadków stanowił typ klasyczny, 10% odmiana lita, 6% cewkowo-zrazikowa, 4% - pęcherzykowa i 40% mieszaną [40]. W badaniach Di Constanzo i wsp. z Memorial Sloan – Kettering Cancer Center, spośród 230 chorych na ILC, u 176 (77%) stwierdzono typ klasyczny, u 14 (6%) odmianę pęcherzykową, u 10 (4%) – litą i u 30 (13%) mieszaną [6]. W materiale zaprezentowanym przez du Toit i wsp. typ klasyczny stanowił 30,4% przypadków, odmiana cewkowo-zrazikowa -13,5%, lita -6,4% pęcherzykowa -4,1% i mieszaną -45,6% [9]. Odmiana pleomorficzna jest rzadko opisywana [9, 21, 29, 32, 33].

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE MICROSCOPIC VARIANT OF ILC

One of the issues inspiring the greatest controversy around ILC is the problem of prognostic significance of the microscopic variants of the said neoplasm [1, 6, 7, 9, 11, 13, 18, 21-24, 26, 27, 29, 32, 40-43].

On the accounts of many authors the prognosis is most positive in the cases of tubulolobular variant [9, 21, 40]. Du Toit et al. discovered that this variant of ILC occurred concomitantly with the minimum tumour diameter, most cases evince a high (G1) degree of microscopic differentiation and the least numerous cases of metastasis to regional lymph nodes. Du Toit et al. obtained a 100% of 12-year long total survivals in a group of patients with tubulolobular variant and 80% of survivals without neoplastic symptoms whereas in a group of patients with the solid variant – respectively, as few as 47% and 10%; the remaining variants (classic, alveolar and mixed) featured an intermediate prognosis [9]. Local relapses of ILC were found in 17% of patients with tubulolobular variant, 41%- with the mixed variant, 46%-with the classic variant, 57%- with the alveolar variant and as much as 82% - with the solid variant in the material collected by du Toit et al. It is to be borne in mind, however, that all the differences mentioned above showed no statistic variation (due to the low number of patients?) [9].

The majority of authors share du Toit et al.'s conviction that both the classic type and the mixed variety involve intermediate prognosis [6, 7, 9, 13, 40] while the alveolar variant – only slightly better prognosis than the above-mentioned [7, 23, 24, 44].

Many authors propound that the pleomorphic variant demonstrates greater aggressiveness and entails worse prognosis than the classic variant [7, 18, 22, 29, 32, 42, 43]. Similarly, the signet ring cell variant described by some authors is associated with poorer prognosis than the classic variant [11, 35].

It is highlighted in the literature that the lowest indices of long-term survivals are observed in patients with the said variety of ILC [1, 7, 41, 45]. Du Toit et al. contend that the group of subjects with the ILC variant in question show a particularly high percentage of metastases to regional lymph nodes and a low (G3) degree of differentiation [9].

In summary it may be said that the prognostic significance of respective ILC variants are subject to discussion. The diverse interpretations of the microscopic images, small numbers of the presented patient groups, inexistence of case stratification In terms of the degree of carcinoma development, and, finally, the Lack of statistic variation as regards the differences in survival, contribute to lack of solution to the problem raised.

PROGNOSTYCZNE ZNACZENIE TYPU MIKROSKOPOWEGO ILC

Jednym z bardziej kontrowersyjnych zagadnień dotyczących ILC jest problem prognostycznego znaczenia odmiany mikroskopowej tego nowotworu [1, 6, 7, 9, 11, 13, 18, 21-24, 26, 27, 29, 32, 40-43].

Większość autorów uważa, że najlepiej rokującą jest odmiana cewkowo-zrazikowa [9, 21, 40]. Du Toit i wsp. stwierdzili, że u chorych na tą odmianę ILC: średnica guza pierwotnego jest najmniejsza, najwięcej przypadków cechuje się wysokim (G1) stopniem zróżnicowania mikroskopowego i najrzadziej występują przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Du Toit i wsp. w grupie chorych na odmianę cewkowo-zrazikową uzyskali 100% 12 letnich przeżyć całkowitych i 80% przeżyć bezobjawowych, natomiast w grupie chorych na odmianę litą odpowiednio tylko 47% i 10%; pozostałe odmiany (klasyczna, pęcherzykowa i mieszana) cechowały się pośrednim rokowaniem [9]. Wznowy miejscowe ILC stwierdzono w materiale du Toit i wsp. u: 17% chorych na odmianę cewkowo-zrazikową, 41%-mieszana, 46%-klasyczną, 57%-pęcherzykową i aż 82% - litą; należy jednak podkreślić, że wszystkie, przedstawione powyżej, różnice nie wykazywały, znamienności statystycznej (mała liczebność grup chorych?) [9].

Większość autorów podziela opinię du Toit i wsp., że typ klasyczny i odmiana mieszana cechują się pośrednim rokowaniem [6, 7, 9, 13, 40], a odmiana pęcherzykowa nieco tylko lepszym, od obu wyżej wymienionych [7, 23, 24, 44].

Wielu autorów podkreśla, że odmiana pleomorficzna jest bardziej agresywna i gorzej rokuje od typu klasycznego [7, 18, 22, 29, 32, 42, 43]. Podobnie, gorzej od typu klasycznego, rokować ma opisywana przez niektórych autorów odmiana sygnetowato-komórkowa [11, 35].

W piśmiennictwie podkreśla się fakt, iż najniższe wskaźniki długoletnich przeżyć stwierdza się u chorych na odmianę litą ILC [1, 7, 41, 45]. Du Toit i wsp. podkreślają, że w grupie chorych na tę odmianę ILC stwierdza się szczególnie wysoki odsetek przypadków z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych oraz przypadków o niskim (G3) stopniu zróżnicowania [9].

W podsumowaniu stwierdzić należy, że rokownicze znaczenie poszczególnych odmian ILC jest nadal w znacznym stopniu dyskusyjne. Odmienne interpretacje obrazów mikroskopowych, małe liczebności prezentowanych grup chorych, brak stratyfikacji przypadków względem stopnia zaawansowania raka, wreszcie brak znamienności statystycznej stwierdzanych różnic w przeżyciach, powodują, że zagadnienie to pozostaje ostatecznie nierozstrzygnięte.

References/Piśmiennictwo:

1. **Jeziorski A.** Co wiemy o raku zrazikowym piersi? *Wsp Onkol* 2004; 8: 269-75.
2. **Cornil AV.** Contribution a l'histoire du development histologique des tumeurs epitheliales *J Anatom Physiol* 1865; 2: 266-7.
3. **Moore MM, Barossa G, Imbrie JZ i wsp.** Association of infiltrating lobular carcinoma with positive surgical margins after breast - conservation therapy. *Ann Surg* 2000; 231: 877-82.
4. **Foote FW, Stewart FW.** Lobular carcinoma in situ: a rare form mammary cancer *Am J Pathol* 1941; 17: 491-8.
5. **Robinson IA, Mc Kee G, Jackson PA i wsp.** Lobular carcinoma of the breast: cytological features supporting the diagnosis of lobular cancer. *Diagn Cytopathol* 1995; 13: 196-201.
6. **Di Costanzo D, Rosen PP, Gareen I i wsp.** Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of „classical” and “variant” tumors. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 12-23.
7. **Tavassoli FA, Devilee P** (eds.) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press Lyon, 2003, 23-25.
8. **Martinez V, Azzopardi JG.** Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathology* 1979; 3: 467-488.
9. **du Toit RS, Locker AP, Ellis IO i wsp.** Invasive lobular carcinomas of the breast: the prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer* 1989; 60: 605-9.
10. **Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ i wsp.** Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 1995; 222: 549-61.
11. **Silverberg SG, De Lellis RA, Frable WJ i wsp.** Silverberg's principles and practice of surgical pathology and cytopathology. Fourth ed. Churchill Livingstone, Richmond, 2006; 465-498.
12. **Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain M i wsp.** Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 1996; 77: 113-20.
13. **Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR i wsp.** Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 1994; 73: 1673-7.
14. **Cserni G.** Reproducibility of a diagnosis of invasive lobular carcinoma. *J Surg Oncol* 1999; 70: 217-21.
15. **Kasashima S, Kawashima A, Zen Y i wsp.** Expression of aberrant mucins in lobular carcinoma with histiocytoid feature of the breast. *Virchows Arch* 2007; 450: 397-403.
16. **Hussien M, Lioe TF, Finnegan J, Spence RAJ.** Surgical treatment for invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast* 2003; 12: 23-35.
17. **Jeziorski A.** O raku zrazikowym piersi. *Biul Onkol* 2004; 4: 97-102.
18. **Cocquyt V, Van Belle S.** Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 55-60.
19. **Fujiwara M, Horiguchi M, Mori S i wsp.** Histiocytoid breast carcinoma: solid variant of invasive lobular carcinoma with decreased expression of both E-cadherin and Vol 44 epithelial variant. *Pathol Int* 2005; 55: 353-9.
20. **Shimizu S, Kitamura H, Nakamura T i wsp.** Histiocytoid breast carcinoma: histological, immunohistochemical, ultrastructural, cytological and clinicopathological study. *Pathol Int* 1998; 48: 549-56.
21. **Fisher ER, Gregorio RM, Redmond C, Fisher B.** Tubulolobular invasive breast cancer: a variant of invasive lobular cancer. *Hum Pathol* 1977; 8: 679-83.
22. **Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG.** Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol* 1992; 23: 655-62.
23. **Fechner RE.** Histologic variants of infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 1975; 29: 1539-45.
24. **Nesland JM, Grude TH, Ottestad L, Johannessen JV.** Invasive lobular carcinoma of the breast. The importance of an alveolar growth pattern. *Pathol Annu* 1992; 27: 233-47.
25. **Green I, McCormick B, Cranor M, Rosen PP.** A comparative study of pure tubular and tubulolobular carcinoma of the breast *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 653-7.
26. **Schnitt SJ, Guidii AJ.** Pathology of invasive breast cancer. w: Harris JR, Lipman ME, Morrow M, Osborn CV. (eds) Disease of the breast. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2000; 428-470.
27. **Dixon JM, Anderson TJ, Page DL i wsp.** Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology* 1982; 6: 149-61.
28. **Frolik D, Caduff R, Varga Z.** Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: its cell kinetics, expression of oncogenes and tumor suppressor genes compared with invasive ductal carcinomas and classical infiltrating lobular carcinomas. *Histopathology* 2001; 39: 503-13.
29. **Bentz JS, Yass N, Clayton F.** Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 12 cases. *Mod Pathol* 1998; 11: 814-22.
30. **Radhi JM.** Immunohistochemical analysis of pleomorphic lobular carcinoma: higher expression of p53 and chromogranin and lower expression of ER and PgR. *Histopathology* 2000; 36: 156-60.
31. **Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR i wsp.** Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1650-1656.
32. **Reis-Filho JS, Simpson PT, Jones C i wsp.** Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: role of comprehensive molecular pathology in characterization of an entity. *J Pathol* 2005; 207: 1-13.
33. **Palacios J, Sarrio D, Garcia-Macias MC i wsp.** Frequent E-cadherin gene inactivation by loss of heterozygosity in pleomorphic lobular carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 2003; 16: 674-8.
34. **Raju U, Ma CK, Shaw A.** Signet ring variant of lobular carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Mod Pathol* 1993; 6: 516-20.
35. **Frost AR, Terahata S, Yeh IT i wsp.** The significance of signet ring cells in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 64-8.
36. **Walford N, Velden J.** Histiocytoid breast carcinoma: an apocrine variant of lobular carcinoma. *Histopathology* 1989; 14: 515-22.
37. **Eusebi V, Foschini MP, Bussolati G, Rosen PP.** Myoblastomatoid (histiocytoid) carcinoma of the breast. A type of apocrine carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 553-62.

38. **Eusebi V, Betts C, Haagensen DE Jr i wsp.** Apocrine differentiation in lobular carcinoma of the breast: a morphologic, immunologic, and ultrastructural study. *Hum Pathol* 1984; 15: 134-140.
39. **Dixon JM, Anderson TJ, Page DL i wsp.** Infiltrating lobular carcinoma of the breast: an evaluation of the incidence and consequence of bilateral disease. *Br J Surg* 1983; 70: 513-16.
40. **Ellis IO, Galea M, Broughton N I wsp.** Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20: 479-89.
41. **Kubiak R, Szadowska A.** Invasive lobular carcinoma: correlation between morphological features, vimentin expression, oestrogen receptor status and prognosis. *Breast* 1997; 6: 89-96.
42. **Weidner N, Semple JP.** Pleomorphic variant of invasive lobular carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 1992; 23: 1167-71.
43. **Tot T.** The diffuse type of invasive lobular carcinoma of the breast: morphology and prognosis. *Virchows Arch* 2003; 443: 718-24.
44. **Shousha S, Backhaus CM, Alaghband-Zadeh J, Burn I.** Alveolar variant of invasive lobular carcinoma of the breast. A tumor rich in estrogen receptors. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 1-5.
45. **Dixon JM, Anderson TJ, Page DL i wsp.** Infiltrating lobular carcinoma of the breast *Hum Pathol* 1975; 6: 373-8.