

# Rdzeniasty rak piersi (część I). Obraz mikroskopowy, populacyjny i kliniczny

Beata Sas-Korczyńska<sup>1</sup> (A,D,E,F), Andrzej Stelmach<sup>2</sup> (B,F), Janusz Ryś<sup>3</sup> (B,D,G),  
Piotr Skotnicki<sup>4</sup> (B,D), Jerzy W. Mituś<sup>2</sup> (B,F), Anna Patla<sup>5</sup> (D,F), Elżbieta Pluta<sup>5</sup> (B,F),  
Tomasz Walasek<sup>5</sup> (D,F), Marian Reinfuss<sup>5</sup> (A,D,E)

<sup>1</sup> Klinika Onkologii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

<sup>2</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

<sup>3</sup> Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

<sup>4</sup> Oddział Chirurgiczny Zabiegowy, Szpital im. św. Rafała w Krakowie

<sup>5</sup> Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

**WKŁAD AUTORÓW:** (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Rdzeniasty rak piersi (*medullary breast carcinoma* – MBC) stanowi ok. 1% złośliwych nowotworów piersi. Rzadkość jego występowania powoduje, że wiele kwestii dotyczących tego nowotworu jest przedmiotem kontrowersji. W oparciu o dane piśmiennictwa, w tym również badania własne, w I części prezentowanej pracy omówiono epidemiologię MBC, ze szczególnym uwzględnieniem częstszego występowania MBC w populacji chorych na raka piersi wykazujących mutację genu supresorowego BRCA-1. Następnie przedstawiono mikroskopowe kryteria rozpoznawania MBC, jego postaci typowej (T-MBC) i atypowej (A-MBC) w oparciu o klasyfikację WHO 2012, z uwzględnieniem kryteriów opracowanych przez Ridolfiego i wsp. Omówiono cechy populacyjne TMBC (wiek), kliniczne (wielkość guza w piersi, zaawansowanie lokoregionalne nowotworu), cechy mikroskopowe (stan węzłów chłonnych – pN) oraz wybrane cechy immunohistochemiczne (ekspresja receptorów hormonalnych, genu *c-erbB-2*). Wykazano, różnice w charakterystyce klinicznej A-MBC i T-MBC. U chorych na A-MBC częściej obecne są następujące cechy: zaawansowanie lokoregionalne nowotworu z guzem pierwotnym przekraczającymi 5 cm średnicy i z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych pachowych, obecność ekspresji receptorów hormonalnych i *c-erbB2*.

**Słowa kluczowe:** rdzeniasty rak piersi, typowy rdzeniasty rak piersi, atypowy rdzeniasty rak piersi, rzadkie raka piersi

**Adres do korespondencji:**

Prof. nadzw. dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska  
Klinika Onkologii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie  
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków  
Tel./fax. 12 6348305; email: z5korczy@cyf-kr.edu.pl

Liczba słów: 2058 Tabele: 1 Ryciny: 0 Piśmiennictwo: 89

Received: 01.02.2016

Accepted: 26.02.2016

Published: 30.03.2016

## WSTĘP

Rdzeniasty rak piersi (*medullary breast carcinoma* – MBC), na podstawie danych piśmiennictwa, stanowi 1-3% złośliwych nowotworów piersi [1-4]. Berg i Hunter w oparciu o dane z rejestru SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) amerykańskiego Instytutu Badania Raka wykazali, że na MBC częściej chorują kobiety rasy czarnej, w porównaniu z rasą białą [5], co było zgodne z obserwacjami innych badaczy, między innymi: Claus i wsp. [6], Ownby i wsp. [7], Kovi i wsp. [8], Anderson i wsp. [9], Walker i Martin i wsp. [10]. Swede i wsp. przeprowadzili analizę grupy 719 kobiet rasy białej i 643 czarnej i stwierdzili 0,3% przypadków MBC w pierwszej z tych grup i 3,8% w drugiej [11].

W połowie lat 90. XX wieku ukazały się doniesienia (list Jacquemiera i wsp. umieszczony w czasopiśmie *Lancet* w 1995 roku oraz publikacja Eisingera i wsp. w *Cancer Research* z 1996 roku) wskazujące na częstą obecność występowania obrazów mikroskopowych podobnych do MBC, w grupie chorych ze stwierdzoną mutacją genu BRCA1 [12, 13]. Z kolei Marcus i wsp. w 1996 roku wykazali znacznie częstsze występowanie obrazu raka rdzeniastego (MBC, atypical MBC, ductal carcinoma with medullary features) u chorych z obecnością mutacji BRCA1, w porównaniu z grupą chorych bez tej mutacji (38% vs. 19%) [14]. W 1997 roku badania przeprowadzone w grupie 118 chorych na raka piersi, z mutacją BRCA1, wykazały, że chore na MBC (medullary, atypical medullary) stanowiły 13% przypadków, wobec 2%, w grupie chorych bez tej mutacji i 3% z mutacją BRCA2 [15, 16]. Wyniki opublikowane w 1998 roku przez Eis-

gera i wsp. wskazywały na związek pomiędzy występowaniem w populacji chorych na raka piersi mutacji genu BRCA1, a podwyższoną częstością rozpoznawania MBC [17]; spośród 32 chorych z obecnością mutacji genu BRCA1, u 6 (19%) stwierdzili MBC, podczas gdy w kontrolowanej grupie 200 chorych, nie wykazujących mutacji BRCA1, nie stwierdzono ani jednego przypadku MBC. Spośród 18 chorych na MBC, Ford i wsp. u 2 tzn. 11% chorych, stwierdzili mutację genu BRCA1; jest to znacznie więcej niż w całej populacji, gdzie obecność mutacji genu BRCA1 stwierdzana jest u 1,7% osób [18]. W badaniu duńskim z 1998 roku, spośród 49 chorych wykazujących mutację BRCA1, u 8,7% stwierdzono MBC, podczas gdy w grupie kontrolnej tylko u 3,6% [19]. W badaniu australijskim spośród 10 chorych z mutacją BRCA1, u 6 (60%) rozpoznano atypowego MBC, w grupie kontrolnej u 5%, a w grupie chorych z mutacją BRCA2 – 0% [20].

Obecnie, nie ulega wątpliwości podwyższona część występowania MBC w populacji chorych na raka piersi, u których obecna jest mutacja genu supresorowego BRCA1 i nie ulega wątpliwości, że wśród chorych na MBC, w porównaniu z innymi postaciami raka piersi, częściej stwierdza się przypadki z mutacją BRCA1 [3, 16, 17, 20-25].

## OBRAZ MIKROSKOPOWY MBC

Mikroskopowe kryteria rozpoznawania MBC, z wyróżnieniem jego postaci typowej i atypo-

wej, zaprezentowali Fisher i wsp. oraz Ridolfi i wsp., odpowiednio w 1975 i 1977 roku [26, 27]. Tabela 1 przedstawia mikroskopowe kryteria rozpoznania MBC, przedstawione przez Ridolfiego i wsp, które przez zdecydowaną większość autorów uważane są za podstawowe w diagnostyce mikroskopowej MBC [28-30].

Stosując te kryteria, spośród 192 chorych, leczonych w latach 1955-1965 w Memorial Sloan – Kettering Cancer Center w Nowym Jorku, u których pierwotnie rozpoznano MBC, Ridolfi i wsp. wyróżnili 57 (29,7%) przypadków typowego MBC, 79 (41,1%) przypadków atypowego MBC i 56 (29,2%) przypadków przewodowego naciekającego raka piersi (PNRP nierdzieniastego).

W późniejszych latach badacze (m.in. Rapin i wsp. w 1988r., Wargotz i Silverberg w 1994r. oraz Pedersen i wsp. w 1995r.) proponowali różne modyfikacje wyżej przedstawionego podziału [31-34]; jednak nie podważały one w istotny sposób utrwalonej pozycji kryteriów opracowanych przez Ridolfiego i wsp. [28, 29, 35]. W pracach Pedersena i wsp. (1998 r.), Rigauda i wsp. (1993 r.) oraz Gaffey'a i wsp. (1995 r.), wykazano natomiast istotne niezgodności w ocenie typu raka (typowy MBC, atypowy MBC, rak nierdzieniasty) zarówno pomiędzy badającymi patologami (interobserver), jak i pomiędzy dwoma badaniami tego samego patologa (intraobserver) [36-38]. Ponadto, część autorów zaczęła podważać możliwość i celowość wyodrębnienia atypowej postaci MBC [28, 32, 34, 38-40].

**Tab. 1.** Kryteria mikroskopowe MBC wg Ridolfiego i wsp. (53)

### Typowy MBC

Posiada wszystkie cechy wymienione poniżej:

- wzrost syncytialny w ponad 75% masy guza,
- guz jest mikroskopowo (w małym powiększeniu) całkowicie odgraniczony od otoczenia; obecność raka wewnątrzprzewodowego na obrzeżu guza lub poza nim, nie jest elementem wykluczającym,
- brak komponenty wewnątrzprzewodowej w guzie,
- \* średni (2°) lub duży (3°) naciek komórek jednojądrzastych (limfocyty, plazmocyty) w podścielisku,
- średni lub znaczący pleomorfizm jąder (2° lub 3° wg klasyfikacji Blooma), brak struktur gruczołowych.

### Atypowy MBC

- wzrost syncytialny widoczny w ponad 75% masy guza,
- guz posiada trzy lub cztery z wyżej wymienionych cech od „b” do „f”

### Nierdzieniasty rak piersi

- wzrost syncytialny widoczny w ponad 75% masy guza, ale guz posiada tylko jedną lub dwie z cech wymienionych w punktach od „b” do „f”,
- wzrost syncytialny nieobecny lub widoczny w mniej niż 75% masy guza

\* rozróżniane są 4 stopnie nasilenia nacieku komórek jednojądrzastych (limfocyty, plazmocyty):

- mały: naciek niewidoczny pod małym powiększeniem (x25),
- średni, naciek widoczny pod małym powiększeniem,
- znaczący, naciek komórek jednojądrzastych równoważny liczbowo komórkom nowotworowym,
- bardzo duży, naciek komórek jednojądrzastych dominuje nad naciekiem nowotworowym, niekiedy nawet maskując go.

World Health Organization (WHO) obecnie rekomenduje kategorię raków piersi z obrazem raka rdzeniastego (carcinoma with medullary features), która obejmuje: typowe raki rdzeniaste piersi – MBC (ICD – 0, code 8510/3), atypowe raki rdzeniaste piersi (atypical MBC – ICD-0, code 8513/3) oraz inwazyjne raki nie będące specjalnymi postaciami raka piersi, z obrazem raka rdzeniastego (invasive carcinoma of no special type – IC-NST with medullary features) (ICD – 0 code 8500/3). Typowego raka rdzeniaistego piersi (typical medullary breast carcinoma – T-MBC) charakteryzuje: wzrost syncytialny widoczny w ponad 75% masy guza, mikroskopowo całkowite odgraniczenie guza od otoczenia, brak zróżnicowania cewkowego, znaczący i rozsiały naciek limfoplazmatyczny podścieliska, obecność okrągłych komórek z obfitą cytoplazmą i dużym pleomorfizmem jąder zawierających jedno lub więcej jąder. Dla guzów, które nie spełniają wszystkich w/w kryteriów używane są określenia: atypowy rak rdzeniasty piersi (A-MBC) lub rak naciekający NST z obrazem raka rdzeniastego. W klasyfikacji WHO zwrócono uwagę, że wyżej wymienione kryteria są w praktyce trudne do stosowania, co powoduje rozbieżności rozpoznań pomiędzy patologami. Według ekspertów WHO, T-MBC stanowi najwyżej 1% złośliwych nowotworów piersi, a podawane przez wielu autorów wyższe wskaźniki występowania MBC, wynikają z włączenia do grupy MBC jego postaci atypowych i IC-NST z obrazem raka rdzeniastego [41].

MBC prezentuje często obrazy raka piersi typu basal-like, w badaniach immunohistochemicznych wykazuje najczęściej brak ekspresji receptorów estrogenowe, progesteronowe i HER-2/neu, co kwalifikuje go do grupy raków potrójnie ujemnych (“triple negative”). Ponadto, stwierdzana jest obecność ekspresji markerów podstawnych i mezenchymalnych, takich, jak: cytokeratyna 5/6, 14 i 17, p33, EGFR (epidermal growth factor receptor), SMA (smooth muscle actin), wimentyna [1,2,14,17,19,21,22,28,30,35,41-53]. W skład nacieku limfocytarnego wchodzi głównie CD8<sup>+</sup> cytotoksyczne T-limfocyty i CD3<sup>+</sup> T-limfocyty [3,41,54-58].

## DIAGNOSTYKA MBC

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa jest stosowana w diagnostyce MBC, niemniej należy zwrócić uwagę, że metoda ta pełni jedynie rolę pomocniczą; dla ostatecznego rozpoznania MBC i określenia jego szczegółowej postaci

(typowa, atypowa) konieczne jest wykonanie pełnego badania mikroskopowego uzupełnionego badaniami immunohistochemicznymi [19, 59-62].

Istotną rolę w diagnostyce odgrywają również badania obrazowe. Uznane jest, że MBC nie prezentuje specyficznego obrazu, który zarówno w mammografii, jak i w ultrasonografii, jednoznacznie odróżniałby go od innych typów nowotworów złośliwych i niezłośliwych zmian piersi [19,63-66]. W ultrasonografii MBC widoczny jest zazwyczaj jako okrągła lub owalna masa, dobrze odgraniczona od otoczenia, o gładkich obrysach, z wyraźnym hypoechoogenicznym centrum. W obrazie mammograficznym opisywany jest jako okrągły guz o jednolitej gęstości, dobrze ograniczony od otoczenia, o budowie zrazikowej; brzeg guza jest wyraźny, ale nierówny, niekiedy zaciemiony przez naciek limfocytarny, zazwyczaj nie występują mikrozwapnienia [19,63,66-71]. Stosowane w diagnostyce raka piersi badania rezonansem magnetycznym, również nie pozwala na jednoznaczne rozpoznanie MBC i odróżnienie go od niezłośliwych guzów piersi [69-72].

## CECHY POPULACYJNE I KLINICZNE MBC

MBC występuje najczęściej pomiędzy 40 a 55 rokiem życia [5, 6, 27-29, 32, 35, 41, 43, 52,73-75]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że w większości przypadków MBC występuje u kobiet poniżej 50. roku życia; średni wiek chorych w badaniach różnych autorów wynosił: 47,5 lat (Vu-Nishino i wsp. oraz Khomsi i wsp.), 45 lat (Wargotz i Silverberg), 44 lata (Thurman i wsp. oraz Park i wsp.), 41 lat (Ponsky i wsp.) [30,32,35,52,63,76]. Zdecydowana większość badaczy podkreśla, że wśród młodych chorych na raka piersi, w porównaniu ze starszymi, odsetek przypadków MBC jest wyższy [6,44,45, 52,77]. W materiale opublikowanym przez Rosena i wsp. MBC stanowił 11% wszystkich nowotworów złośliwych piersi u kobiet powyżej 36 roku życia i zaledwie 1% w grupie chorych powyżej 70 roku życia [78,79]. W 1989 roku, w badaniu WHO obejmującym 2728 chorych na raka piersi, Stalsberg i wsp. stwierdzili wyższy odsetek chorych na MBC przed 45 rokiem życia, w porównaniu z chorymi starszymi [73]. Z kolei wyniki badań grupy CASH (Cancer and Steroide Hormone Study) wskazują, że wraz z obniżeniem wieku chorych na raka piersi, wzrasta odsetek chorych na MBC;

najwyższy był w grupach w wieku 20-29 lat i 30-39 lat; natomiast wśród chorych w wieku 40-49 lat i 50-54 lat był wyższy niż u starszych chorych [6, 80]. Podobne są obserwacje opublikowane w 1995 roku przez Berga i Huntera, którzy stwierdzili wysoki odsetek MBC u młodszych chorych. Częstość MBC wynosiła 8% u chorych w wieku 30-34 lata, 3% w wieku 45-49 lat i zmniejszyła się do 1,5% u chorych w wieku 77-81 [5]. W materiałach innych autorów MBC u chorych na raka piersi poniżej 40 roku życia stanowił 16,5% (Flucke i wsp.) i 30% (Thurman i wsp.), natomiast u chorych w wieku poniżej 35 roku życia odsetek ten wynosi 26% (Vu-Nishino i wsp., WHO) [30, 41, 44, 76].

## OBJAWY KLINICZNE

U zdecydowanej większości chorych, w badaniu fizykalnym w piersi stwierdzany jest okrągły guz, dobrze odgraniczony, ruchomy, o gładkiej powierzchni i średniej twardości, najczęściej zlokalizowany w górnym zewnętrznym kwadracie piersi, często sugerujący gruczolakowo-włóknika lub torbiel [27,31,63,76].

Wymiar guza w piersi, w chwili rozpoznania według danych piśmiennictwa wynosi średnio od 1,5 cm do 3 cm, mediana: 2-3 cm [45, 52, 76, 81-84]. Ta ostatnia wartość wynosiła 14,8 mm w materiale Vonga i wsp. [83], 30,4 mm u Khomsi i wsp. [63] i 20 mm u Thurmana i wsp. [76].

Wśród chorych na MBC dominują pacjentki z niezaawansowanym procesem nowotworowym (stopień zaawansowania I° i II°) [27,30-32,52,76,84,85]. Według piśmiennictwa chore o takim zaawansowaniu stanowią ponad 90% przypadków [45,54,82,83], dla przykładu: 92,3% w materiale Anzi i wsp. [56], 94,6% u Cao i wsp. [45] oraz 96,2% u Zhang i wsp. [84].

Większość autorów stwierdza, że MBC, w porównaniu z naciekającym rakiem piersi, wykazuje znacznie niższą tendencję do tworzenia przerzutów w pachowych węzłach chłonnych [27, 29-31,43,45,52,76,82-84,86]; brak zajęcia tych węzłów stwierdzany jest u 70% do ponad 90% chorych [30,45,52,76,82-84,86], a przerzuty stwierdzane w ponad 3 węzłach chłonnych są stosunkowo rzadkie [27,28,31, 32, 34,35,76]. Cecha N0 stwierdzana jest u 71,7% chorych (Martinez i wsp.), 75% (Flucke i wsp.), 76,7% (Vo i wsp.), 78,8% (Khomsi i wsp.), 92,3% (Hang i wsp.) [44,52,63,82, 84,85]. Inni badacze, jak Cao i wsp. wykazali

brak zajęcia węzłów chłonnych (N0) u 70,2% chorych N0 i obecność przerzutów u 23,9% (pN+ 1-3) i 5,9% (pN+ ≥4) [45], natomiast w materiale opublikowanym przez Thurmana i wsp. odetki te wynosiły: 90% (N0) i 10% (pN+ 1-3) [76].

MBC bardzo rzadko rozwija się w obu piersiach zarówno synchronicznie jak i metachronicznie [31, 32, 79, 87]; natomiast MBC może współistnieć w tej samej piersi lub synchronicznie w drugiej, z innymi postaciami raka piersi np. naciekającym przewodowym lub rakiem śluzowym [27,31,32,43,67,79].

W większości przypadków MBC nie stwierdza się ekspresji receptorów hormonalnych (estrogenowych i progesteronowych) oraz genu c-erbB2, to jest podstawą do kwalifikowania tego nowotworu do raków piersi potrójnie ujemnych [1-3,21,22,28,30,41,44-49,52, 53,77, 82,83,85,88]. Bertucci i wsp. wykazali brak ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych odpowiednio w 100% i 96% przypadków [3]. Inni autorzy zaobserwowali brak ekspresji estrogenowych i progesteronowych u 89,5% i 48,7% (Jacquemiera i wsp.), 84,8% i 62,2% (Park i wsp.), 94,0% i 83,0% (Matkovic i wsp.) [21, 52, 88].

Analiza 13 kontrolowanych badań klinicznych dokonana przez Huobera i wsp. wykazała brak ekspresji receptorów hormonalnych u 81% chorych [81]. Z kolei inni badacze wykazali brak receptorów estrogenowych i progesteronowych odpowiednio u 56,8% i 58,4% (Martineza i wsp. [82]), 54% i 49% (Vo i wsp. [85]) oraz 59% i 55,1% (Cao i wsp [45]). Należy jednak zaznaczyć że w powyższych badaniach, odpowiednio u 27%, 38% i 8% chorych nie wykonano oceny ekspresji receptorów hormonalnych.

Obserwacje Bertucciego i wsp. i Vonga i wsp. [3, 83], Jacquemiera i wsp. [21] oraz Flucke i wsp.[44] wykazały, że brak ekspresji genu c-erbB2 dotyczy odpowiednio 100%, 94,4% oraz 93,4% chorych na MBC. Natomiast Park i wsp. [52] stwierdzili nieobecność tej ekspresji u 62,5%.

Przedstawiona powyżej charakterystyka populacyjno-kliniczna i mikroskopowa MBC dotyczy w znacznej mierze wyodrębnionego w klasyfikacji WHO typowego raka rdzeniastego (T-MBC), oznaczonego kodem 8510/3. Natomiast charakterystyka innego typu tego nowotworu - atypowego MBC (A-MBC) określonego kodem 8513/3 jest odmienna; dane piśmiennictwa wskazują, że przypomina on naciekającego raka piersi. U chorych na A-MBC, w po-

równaniu z T-MBC, częściej obserwuje się: zaawansowanie nowotworu w stopniu III (30% vs 10%), guzy w piersi przekraczające 5 cm średnicy (20% vs. 5-10%), obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (30-40% vs. 10-20%), zajęcie przez przerzuty więcej niż 3 węzły chłonne (10% vs. 0-3%), występowanie ekspresji receptorów hormonalnych i genu c-erbB2 (20% vs. 5-10%) [3,21,30,32,35,44,45,56,63,66,76,82-85,89].

Podsumowując, na charakterystykę populacyjno-kliniczną i mikroskopową typowego raka

rdzeniastego (T-MBC, kod WHO 8510/3) składają się następujące cechy:

- średni wiek chorych: 41-48 lat,
- zaawansowanie kliniczne: ok. 90% chorych w I° lub II°,
- średnia wielkość guza w piersi: 2-3 cm,
- brak przerzutów w węzłach chłonnych pachowych (pN0): ponad 90% chorych,
- przerzuty w więcej niż 3 węzłach chłonnych pachowych (pN+ >3): bardzo rzadko,
- brak ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych i genu c-erb B2: ponad 90% chorych.

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Weigelt B., Geyer F.C., Reis-Filho J.S. Histological types of breast cancer: how special are they? <i>Mol. Oncol.</i> 2010, 4:192-208.</li> <li>2. Rakha E.A., Reis-Filho J.S., Ellis I.O. Basal-like breast cancer: a critical review. <i>J Clin Oncol.</i> 2008, 26, 2568-2581.</li> <li>3. Bertucci F., Finetti P., Cervera N. i wsp. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. <i>Cancer Res.</i> 2006, 66, 4636-4644.</li> <li>4. Northridge M.E., Rhoads G.G., Wartenberg D., Koffman D. The importance of histologic type on breast cancer survival. <i>J. Clin Epidemiol.</i> 1997, 50, 283-90.</li> <li>5. Berg J.W., Hutter R.V. Breast cancer. <i>Cancer</i> 1995,75,257-269.</li> <li>6. Claus E.B., Risch N., Thompson W.D., Carter D. Relationship between breast histopathology and family history of breast cancer. <i>Cancer</i> 1993,71,147-153.</li> <li>7. Ownby H.E., Frederick J., Russo J. i wsp. Racial differences in breast cancer patients. <i>J. Natl. Cancer Inst.</i> 1985, 75,55-60.</li> <li>8. Kovi J., Mohla S., Norris H.J. i wsp. Breast lesions in black women. <i>Pathol Ann</i> 1989, 24,199-218.</li> <li>9. Anderson W.F., Chu K.C., Chang S., Sherman M.E. Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 2004, 13,1128-1135.</li> <li>10. Walker R.A., Martin C.V. The aged breast. <i>J Pathol.</i> 2007, 211,232-240.</li> <li>11. Swede H., Gregorio D.I., Tannenbaum S.H. i wsp. Prevalence and prognostic role of triple-negative breast cancer by race: a surveillance study. <i>Clin Breast Cancer</i> 2011, 11,332-341.</li> <li>12. Jacquemier J., Eisinger F., Birnbaum D., Sobol H. Histoprognostic grade in BRCA1-associated breast cancer. <i>Lancet.</i> 1995,345,1503.</li> <li>13. Eisinger F., Stoppa-Lyonnet D., Longy M. i wsp. Germ line mutation at BRCA1 affects the histoprognostic grade in hereditary breast cancer. <i>Cancer Res.</i> 1996,56,471-474.</li> <li>14. Marcus J.N., Watson P., Page D.L. i wsp. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. <i>Cancer.</i> 1996,77,697-709.</li> <li>15. Breast Cancer Linkage Consortium. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. <i>Lancet</i>1997, 349, 1505-1510.</li> <li>16. Marcus J.N., Page D.L., Watson P. i wsp. BRCA1 and BRCA2 hereditary breast carcinoma phenotypes. <i>Cancer</i> 1997, 80, 543-548.</li> <li>17. Eisinger F., Jacquemier J., Charpin C. i wsp. Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited. <i>Cancer Res.</i> 1998,58,1588-1592.</li> <li>18. Ford D., Easton D.F., Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. <i>Am. J. Hum. Genet.</i> 1995,57,1457-1462.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>19. Verhoog L.C., Brekelmans C.T., Seynaeve C. i wsp. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. <i>Lancet.</i> 1998, 351, 316-321.</li> <li>20. Armes J.E., Egan A.J., Southey M.C. i wsp. The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and without BRCA1 or BRCA2 germline mutations: a population-based study. <i>Cancer</i> 1998,83,2335-2345.</li> <li>21. Jacquemier J., Padovani L., Rabayrol L. i wsp. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. <i>J Pathol.</i> 2005, 207, 260-268.</li> <li>22. Marginean F., Rakha E.A., Ho B.C. i wsp. Histological features of medullary carcinoma and prognosis in triple-negative basal-like carcinomas of the breast. <i>Mod. Pathol.</i> 2010, 23,1357-1363.</li> <li>23. Vargas A.C., Da Silva L., Lakhani S.R. The contribution of breast cancer pathology to statistical models to predict mutation risk in BRCA carriers. <i>Fam. Cancer.</i> 2010, 9, 545-553.</li> <li>24. Malyuchik S.S., Kiyamova R.G. Medullary breast carcinoma. <i>Exp. Oncol.</i> 2008, 30, 96-101.</li> <li>25. Kleer C.G. Carcinoma of the breast with medullary-like features: diagnostic challenges and relationship with BRCA1 and EZH2 functions. <i>Arch. Pathol.Lab. Med.</i> 2009,133,1822-1825.</li> <li>26. Fisher E.R., Gregorio R.M., Fisher B. i wsp. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). <i>Cancer</i> 1975, 36, 1-85.</li> <li>27. Ridolfi R.L., Rosen P.P., Port A. i wsp. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. <i>Cancer</i> 1977, 40, 1365-1385.</li> <li>28. Jensen M.L., Kiaer H., Andersen J. i wsp. Prognostic comparison of three classifications for medullary carcinomas of the breast. <i>Histopathology</i> 1997, 30, 523-532.</li> <li>29. Reinfuss M., Stelmach A., Mituś J. i wsp. Typical medullary carcinoma of the breast. A clinical and pathological analysis of 52 cases. <i>J. Surg. Oncol.</i> 1995, 60, 89-94.</li> <li>30. Vu-Nishino H., Tavassoli F.A., Ahrens W.A., Haffty B.G. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). <i>Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.</i> 2005, 62, 1040-1047.</li> <li>31. Rapin V., Contesso G., Mouriessie H. i wsp. Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. <i>Cancer</i> 1988, 61, 2503-2510.</li> <li>32. Wargotz E.S., Silverberg S.G. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with appraisal of current diagnostic criteria. <i>Hum. Pathol.</i> 1988,19,1340-1346.</li> <li>33. Pedersen L., Holck S., Schiødt T. i wsp. Medullary carcinoma of the breast, prognostic importance of characteristic histopathological features evaluated in a multivariate Cox analysis. <i>Eur. J. Cancer.</i> 1994, 30A, 1792-1797.</li> </ol>
---	---

34. Pedersen L., Zedeler K., Holck S. i wsp. Medullary carcinoma of the breast. Prevalence and prognostic importance of classical risk factors in breast cancer. *Eur. J. Cancer* 1995, 31A, 2289-2295.
35. Ponsky J.L., Gliga L., Reynolds S. Medullary carcinoma of the breast: an association with negative hormonal receptors. *J. Surg. Oncol.* 1984, 25, 76-78.
36. Pedersen L., Holck S., Schiødt T. i wsp. Inter- and intra-observer variability in the histopathological diagnosis of medullary carcinoma of the breast, and its prognostic implications. *Breast Cancer Res. Treat.* 1989, 14, 91-99.
37. Rigaud C., Theobald S., Noël P. i wsp. Medullary carcinoma of the breast. A multicenter study of its diagnostic consistency. *Arch Pathol Lab Med.* 1993,117,1005-1008.
38. Gaffey M.J., Mills S.E., Frierson H.F. Jr. i wsp. Medullary carcinoma of the breast: interobserver variability in histopathologic diagnosis. *Mod. Pathol.* 1995,8,31-38.
39. Pedersen L., Zedeler K., Holck S. i wsp. Medullary carcinoma of the breast, proposal for a new simplified histopathological definition. Based on prognostic observations and observations on inter- and intraobserver variability of 11 histopathological characteristics in 131 breast carcinomas with medullary features. *Br. J. Cancer.* 1991, 63, 591-595.
40. Ellis I.O., 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, 479-489.
41. Jacquemier J., Reis-Filho J.S., Lakhani S.R., Rakha E. Carcinoma with medullary features. w: WHO classification of tumours of the breast. 4<sup>th</sup> edition. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2012, 46-47.
42. Lakhani S.R., Gusterson B.A., Jacquemier J. i wsp. The pathology of familial breast cancer: histological features of cancers in families not attributable to mutations in BRCA1 or BRCA2. *Clin. Cancer Res.* 2000, 6, 782-789.
43. Maier W.P., Rosemond G.P., Goldman L.I. i wsp. A ten year study of medullary carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1977, 144, 695-698.
44. Flucke U., Flucke M.T., Hoy L. i wsp. Distinguishing medullary carcinoma of the breast from high-grade hormone receptor-negative invasive ductal carcinoma: an immunohistochemical approach. *Histopathology* 2010, 56, 852-859.
45. Cao A.Y., He M., Huang L. i wsp. Clinicopathologic characteristics at diagnosis and the survival of patients with medullary breast carcinoma in China: a comparison with infiltrating ductal carcinoma-not otherwise specified. *World J. Surg. Oncol.* 2013, 11, 91.
46. Vincent-Salomon A., Gruel N., Lucchesi C. i wsp. Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic sub-group of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity. *Breast Cancer Res.* 2007, 9, R24.
47. Gjerstorff M.F., Benoit V.M., Laenkholm A.V. i wsp. Identification of genes with altered expression in medullary breast cancer vs. ductal breast cancer and normal breast epithelia. *Int. J. Oncol.* 2006, 28,1327-1335.
48. Jacquemier J., Bertucci F., Finetti P. i wsp. High expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in the tumour is associated with medullary features and favourable outcome in basal-like breast carcinoma. *Int. J. Cancer.* 2012, 130, 96-104.
49. Livasy C.A., Karaca G., Nanda R. i wsp. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod. Pathol.* 2006, 19, 264-271.
50. Rakha E.A., Ellis I.O. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology* 2009, 41, 40-47.
51. Tot T. The cytokeratin profile of medullary carcinoma of the breast. *Histopathology* 2000, 37, 175-181.
52. Park I, Kim J, Kim M. i wsp. Comparison of the characteristics of medullary breast carcinoma and invasive ductal carcinoma. *J Breast Cancer* 2013; 16: 417-425.
53. Chu Z, Lin H, Liang X. i wsp. Clinicopathologic characteristics of typical medullary breast carcinoma: a retrospective study of 117 cases. *PLOS ONE* 2014; 9: e111493
54. Osin P., Lu Y.J, Stone J. i wsp. Distinct genetic and epigenetic changes in medullary breast cancer. *Int. J. Surg. Pathol.* 2003, 11, 153-158.
55. Tamiolakis D., Simopoulos C., Cheva A. i wsp. Immunophenotypic profile of tumor infiltrating lymphocytes in medullary carcinoma of the breast. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2002, 23, 433-436.
56. Anz D., Eiber S., Scholz C. i wsp. In breast cancer, a high ratio of tumour-infiltrating intraepithelial CD8+ to FoxP3+ cells is characteristic for the medullary subtype. *Histopathology* 2011, 59, 965-974.
57. Guo X., Fan Y., Lang R. i wsp. Tumor infiltrating lymphocytes differ in invasive micropapillary carcinoma and medullary carcinoma of breast. *Mod. Pathol.* 2008, 21, 1101-1107.
58. Kuroda H., Tamaru J., Sakamoto G. i wsp. Immunophenotype of lymphocytic infiltration in medullary carcinoma of the breast. *Virchows Arch.* 2005, 446, 10-14.
59. Gorczyca W., Olszewski W., Tuziak T. i wsp. Fine needle aspiration cytology of rare malignant tumors of the breast. *Acta Cytol.* 1992, 36, 918-926.
60. Olszewski W. Miejsce cytologii klinicznej we współczesnej diagnostyce medycznej. *Diagn. Lab.* 1996, 43, 75-80.
61. Kelten C., Sen Turk N., Kesen Z. i wsp. Fine-needle aspiration biopsy of an invasive ductal carcinoma with medullary features presented with abscess formation. *Diagn. Cytopathol.* 2010, 38, 624-625.
62. Aouni N.E., Athanasiou A., Mansouri D. i wsp. Medullary breast carcinoma: a case report with cytological features and histological confirmation. *Diagn. Cytopathol.* 2006, 34, 701-703.
63. Khoms F., Ben Bachouche W., Bouzaïene H., Chargui R. i wsp. Carcinome médullaire typique du sein : étude rétrospective à propos de 33 cas. *Gynécologie Obstétrique and Fertilité* 2007, 35, 1117-1122.
64. Tominaga J., Hama H., Kimura N., Takahashi S. MR imaging of medullary carcinoma of the breast. *Eur. J. Radiol.* 2009, 70, 525-529.
65. Kopans D.B., Rubens J. Medullary carcinoma of the breast. *Radiology.* 1989, 171, 876.
66. Yilmaz E., Lebe B., Balci P. i wsp. Comparison of mammographic and sonographic findings in typical and atypical medullary carcinomas of the breast. *Clin. Radiol.* 2002, 57,640-645.
67. Meyer J.E., Amin E., Lindfors K.K. i wsp. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. *Radiology.* 1989,170, 79-82.
68. Swann C.A., Kopans D.B., Koerner F.C. i wsp. The halo sign and malignant breast lesions. *AJR* 1987, 149,1145-1147.
69. Abdul Rashid S., Rahmat K., Jayaprasagam K. i wsp. Medullary carcinoma of the breast: role of contrast-enhanced MRI in the diagnosis of multiple breast lesions. *Biomed Imaging Interv J.* 2009, 5, e27.
70. Liberman L., LaTrenta L.R., Samli B. i wsp. Overdiagnosis of medullary carcinoma: a mammographic-pathologic correlative study. *Radiology* 1996, 201, 443-446.
71. Cheung Y.C., Chen S.C., Lee K.F. i wsp. Sonographic and pathologic findings in typical and atypical medullary carcinomas of the breast. *J. Clin. Ultrasound.* 2000, 28, 325-331.
72. Jeong S.J., Lim H.S., Lee J.S. i wsp. Medullary carcinoma of the breast: MRI findings. *AJR* 2012,198, W482-W487.
73. Stalsberg H., Thomas D.B., Noonan E.A. i wsp. Histologic types of breast carcinoma in relation to international variation and breast cancer risk factors. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int. J. Cancer.* 1989, 44, 399-409.
74. Stelmach A., Mituś J., Reinfuss M. i wsp. Atypowy rak rdzeniasty sutka. Obraz kliniczny i rokowanie. *Pol. Przegl. Chir.*1997, 69, 6, 594-598.

75. Stelmach A., Reinfuss M., Mituś J., Ryś J. Typowy rak rdzeniasty sutka. Analiza czynników prognostycznych i wyników leczenia. *Pol. Przegl. Chir.* 1994, 66, 543-546.
76. Thurman S.A., Schnitt S.J., Connolly J.L. i wsp. Outcome after breast-conserving therapy for patients with stage I or II mucinous, medullary, or tubular breast carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, 59, 152-159.
77. Weiss M.C., Fowble B.L., Solin L.J. i wsp. Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992, 23, 941-947.
78. Rosen P.P., Lesser M.L., Senie R.T., Duthie K. Epidemiology of breast carcinoma IV: age and histologic tumor type. *J. Surg. Oncol.* 1982, 19, 44-51
79. Rosen P.P., Lesser M.L., Kinne D.W. Breast carcinoma at the extremes of age: a comparison of patients younger than 35 years and older than 75 years. *J. Surg. Oncol.* 1985, 28, 90-96.
80. Marcus J.N., Watson P., Page D.L., Lynch H.T. Pathology and heredity of breast cancer in younger women. *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.* 1994, 16, 23-34.
81. Huober J., Gelber S., Goldhirsch A. i wsp. Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials. *Ann. Oncol.* 2012, 23, 2843-2851.
82. Martinez S.R., Beal S.H., Canter R.J. i wsp. Medullary carcinoma of the breast: a population-based perspective. *Med. Oncol.* 2011, 28, 738-744.
83. Vong J.S., Yu A.M., Ng D.C. i wsp. Reduced numbers of regulatory T cells in breast carcinoma with medullary features. *Histopathology* 2011, 59, 345-349.
84. Zhang J., Wang Y., Yin Q. i wsp. An associated classification of triple negative breast cancer: the risk of relapse and the response to chemotherapy. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013, 6, 1380-1391.
85. Vo T., Xing Y., Meric-Bernstam F. i wsp. Long-term outcomes in patients with mucinous, medullary, tubular, and invasive ductal carcinomas after lumpectomy. *Am. J. Surg.* 2007, 194, 527-531.
86. Wong S.L., Chao C., Edwards M.J. i wsp. Frequency of sentinel lymph node metastases in patients with favorable breast cancer histologic subtypes. *Am. J. Surg.* 2002, 184, 492-498.
87. Permi H.S., Kishan Prasad H.L., Mohan R. i wsp. Synchronous bilateral medullary carcinoma of breast: is it metastasis or second primary? *J. Cancer. Res. Ther.* 2012, 8, 129-131.
88. Matkovic B., Juretic A., Separovic V. i wsp. Immunohistochemical analysis of ER, PR, HER-2, CK 5/6, p63 and EGFR antigen expression in medullary breast cancer. *Tumori.* 2008, 94, 838-844.
89. Orlando L., Renne G., Rocca A. i wsp. Are all high-grade breast cancers with no steroid receptor hormone expression alike? The special case of the medullary phenotype. *Ann Oncol.* 2005, 16, 1094-1099.