

Rdzeniasty rak piersi (część II). Metody i wyniki leczenia

Beata Sas-Korczyńska¹ (A,D,E,F), Andrzej Stelmach² (B,F), Piotr Skotnicki³ (B,D),
Jerzy W. Mitus² (B,G), Anna Patla⁴ (D,F), Tomasz Walasek⁴ (D,F), Elżbieta Łuczyńska⁵ (B,D),
Elżbieta Pluta⁴ (B,F), Marian Reinfuss⁴ (A,D,E)

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

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

³ Oddział Chirurgiczny Zabiegowy, Szpital im. św. Rafała w Krakowie

⁴ Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

⁵ Zakład Radiodiagnostyki, 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

Na podstawie danych literaturowych oraz obserwacji własnych w II części pracy przedstawiono metody leczenia chorych na rdzeniastego raka piersi (*medullary breast carcinoma* – MBC). Wykazano, że podstawowym sposobem postępowania terapeutycznego jest chirurgia z oszczędzeniem piersi (*breast conserving therapy* – BCT) skojarzona z pooperacyjną radioterapią. Chorzy na typową postać MBC (T-MBC) w przypadku braku przerzutów w węzłach chłonnych (pN0) nie wymagają stosowania adjuwantowego leczenia systemowego; natomiast w przypadku zajęcia węzłów chłonnych (pN+) oraz chorzy na atypową postać MBC (A-MBC) są poddawani adjuwantowemu leczeniu systemowemu, zgodnie z obowiązującymi zasadami leczenia chorych na inwazyjne raki, które nie specjalnymi postaciami raka piersi (*invasive carcinoma of no special type* – IC-NST). Analiza wyników leczenia wykazała, że 10-letnie przeżycia wynoszą ponad 90% u chorych na T-MBC; natomiast w przypadku chorych na A-MBC wyniki są zdecydowanie gorsze. W pracy przedstawiono szczegółowo problem A-MBC zwracając uwagę, że wprawdzie rozpoznanie A-MBC może być informacją mającą znaczenie prognostyczne, jednak pozostaje to bez wpływu na obowiązujące decyzje terapeutyczne.

Słowa kluczowe: rdzeniasty rak piersi, oszczędzające leczenie, radioterapia, chemioterapia, rak 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: zskorzcy@cyf-kr.edu.pl

Liczba słów: 1451 Tabela: 1 Ryciny: 0 Piśmiennictwo: 55

Received: 01.02.2016

Accepted: 29.02.2016

Published: 30.03.2016

W leczeniu chorych na MBC podstawową metodą jest chirurgia, która zazwyczaj polega na przeprowadzeniu zabiegu z oszczędzeniem piersi (*breast conserving therapy* – BCT) skojarzonego z pooperacyjną radioterapią. W przypadku rozpoznania typowej postaci MBC (T-MBC) i braku przerzutów do węzłów chłonnych powszechnie przyjęte jest odstąpienie od stosowania adjuwantowej chemioterapii [1-4]. Jednak warunkiem takiego postępowania jest pewność, że nowotwór jest T-MBC, zgodnie z przyjętymi kryteriami WHO, opartymi na kryteriach Ridolfiego i wsp. [5,6]. Natomiast chore na T-MBC z przerzutami w węzłach chłonnych pachowych oraz chore na atypową postać MBC (A-MBC) wymagają zastosowania adjuwantowej chemioterapii zgodnie z obowiązującymi zasadami postępowania dotyczącymi chorych na inwazyjne raki nie będące specjalnymi postaciami raka piersi (*invasive carcinoma of no special type* – IC-NST). Rola hormonoterapii w leczeniu chorych na T-MBC jest niewielka, ponieważ przeważnie ten typ raka piersi związany jest z brakiem ekspresji receptorów hormonalnych.

Większość danych z piśmiennictwa wskazuje na zdecydowanie dobre rokowanie u chorych na MBC, znacznie lepsze aniżeli w grupie chorych na raka przewodowego naciekającego (RPN) [1-3, 6-27].

W tabeli 1 zestawiono wyniki leczenia (wyrażone jako odsetki 5-i10-letnich przeżyć) chorych na MBC wg danych pochodzących z piśmiennictwa.

Jak wynika z tabeli 1 odsetek 10-letnich przeżyć w grupie chorych na MBC waha się od 63% do 95% i taki rozrzut jest skutkiem z różnic w składzie zarówno cech klinicznych jak i mikroskopowych prezentowanych grup cho-

rych, gdyż część autorów łączy w swoich opracowaniach T-MBC i A-MBC a także stosuje różną kwalifikację chorych do jednej z postaci mikroskopowych MBC [1,6,7,12,16,17,19,20,22-24,28].

Niektórzy badacze wykazali, że wyniki leczenia u chorych na raka piersi są lepsze w przypadku MBC w porównaniu z IC-NST; 10-letnie przeżycia całkowite wynosiły odpowiednio: 91% vs 81% (Cao i wsp.) oraz 84% vs 63% (Gjerstorff i wsp.), natomiast przeżycia wolne nawrotu wynosiły: 94,7% vs 77,5% (Vu-Nishino i wsp.) [17, 19, 20]. Z kolei Martinez i wsp. wykazali, że odsetki 14-letniego przeżycia

wynosiły odpowiednio 66% i 57%, a po uwzględnieniu stanu węzłów chłonnych: 80% i 73% (w przypadku braku przerzutów w węzłach chłonnych - pN0) oraz 63% i 49% (w przypadku zajęcia węzłów chłonnych – pN+) [22].

Wielu autorów zwraca uwagę na niewątpliwie zaskakujący fakt, że MBC, a szczególnie T-MBC zaliczany do „potrójnie ujemnego” raka piersi, z morfologicznymi cechami złośliwości, cechuje się lepszym rokowaniem niż RPN [4,8-11,17,18,20,26,29-31]. Prawdopodobnie jest to skutkiem obecności obfitego nacieku limfoplazmatycznego, nieodłącznie związanego z tym typem nowotworem [32,33]. Inni autorzy, jak Jacquemier i wsp. oraz Bertucci i wsp. sugerują, że lepsze rokowanie może być związane z myoepithelialnym różnicowaniem T-MBC [9,10].

Najważniejszym czynnikiem prognostycznym u chorych na MBC jest stan mikroskopowy węzłów chłonnych pachowych. Dane literaturowe wskazują na większe odsetki 10-letnich przeżyć u chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych (pN0) w porównaniu z zajęciem węzłów (pN+) [16,21-23,27]. Martinez i wsp. wykazali, że 10-letnie przeżycia w zależności od stanu węzłów chłonnych wynosiły 81,9 (dla

pN0) oraz 67,5% (dla pN+), natomiast 14-letnie wyniki przedstawione przez Huobera i wsp. wynosiły odpowiednio 80% i 62% [12, 23].

Do innych czynników prognostycznych u chorych na MBC zaliczane są: stopień zaawansowania nowotworu, ekspresja receptorów hormonalnych, wielkość guza w badaniu mikroskopowym (pT) oraz wiek czy też stwierdzenie mutacji genu supresorowego BRCA1 [16,19,23, 25,29]. Jednak w piśmiennictwie, są to pojedyncze doniesienia, a porównanie z innymi typami raka piersi wykazuje różnice, które są statystycznie nieistotne. Inne dane wskazują na prognostyczne lub predykcyjne znaczenie ekspresji m.in. E-kadheryny, receptorów androgenowych [34], nadekspresji cykliny F [35], czy też ekspresji antygenów C/T (MAGE - A, NY-ESO-1) [36].

Podsumowując powyższą charakterystykę MBC należy zwrócić uwagę, że najlepsze rokowanie (ponad 90% przeżyć 10-letnich) dotyczyły prawie wyłącznie chorych na T-MBC (WHO – MBC kod 8510/3) [12,17,19]. Natomiast w publikacjach, gdzie grupy chorych składały się zarówno z T-MBC jak i A-MBC (WHO – AMBC kod 8513/3), odsetki 10-letnich przeżyć były niższe, rzędu 43%-84%) [7, 20, 22, 23, 28]. To wskazuje, że charakterystyka chorych na A-MBC wymaga osobnego omówienia.

ATYPOWY RDZENIASTY RAK PIERSI (*atypical medullary breast carcinoma* – A-MBC)

A-MBC jest nowotworem rzadkim; w materiale pochodzącym z protokołu National Surgical Adjuvant Breast Project (NSA BP) opublikowanym przez Fishera i wsp., w grupie chorych na raka piersi w I lub II stopniu zaawansowania,

Tab. 1. Wyniki leczenia chorych na MBC

Autor, rok publikacji, pozycja piśmiennictwa	Wyniki leczenia	
	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie
Rapin i wsp., 1988 [12]	-	92%
Reinfuss i wsp., 1995 [16]	78,0%	-
Thurman i wsp., 2004 [7]	-	63%
Vu-Nishino i wsp., 2005 [17]	-	94,9%
Gjerstorff i wsp., 2006 [20]	-	84,0%
Khoms i wsp., 2007 [1]	85%	-
Vo i wsp., 2007 [28]	89,0%	79,5%
Martinez i wsp., 2011 [23]	-	78%
Huober i wsp., 2012 [22]	-	66%**
Zhang i wsp., 2013 [24]	92,3%*	-
Cao i wsp., 2013 [19]	-	91%

* odsetki przeżycia 6-letniego

** odsetki przeżycia 14-letniego

A-MBC stwierdzono u 273, co stanowiło 4,3% chorych [21]. Natomiast w grupie 2304 chorych na inwazyjnego raka piersi, diagnozowanych w latach 1987-88 w Nottingham, UK, chore na A-MBC stanowiły 2,3% [8]. Z kolei, Zhang i wsp. wykazali, że w grupie 428 chorych na „potrójnie ujemnego” raka piersi A-MBC stanowił 15,89% [24]. Zwraca uwagę, że w przedstawiane w piśmiennictwie grupy z rozpoznaniem A-MBC zazwyczaj liczą od kilku- do kilkunastu chorych, jak np. 7 chorych (Vu-Nishino i wsp.), 9 chorych (Matkovic i wsp., Vong i wsp., Orlando i wsp.), 12 chorych (Lim i wsp., Cheung i wsp.), 13 chorych (Xu i wsp.), 15 chorych (Tamiolakis i wsp.), 18 chorych (Yilmaz i wsp.) oraz 21 chorych (Rubens i wsp.) [4,17,37-44]. W niewielu publikacjach prezentowane grupy są większe, jak np. 68 chorych (Zhang i wsp.), 79 chorych (Ridolfi i wsp.), 84 chore (Reinfuss i wsp.) oraz 88 chorych (Rakha i wsp.) [6,24,28,33].

W I części pracy poświęconej m. innymi charakterystyce klinicznej MBC przedstawiono, że obraz A-MBC jest odmienny od obrazu klinicznego T-MBC i przypomina raczej RPN. Według danych piśmiennictwa, odsetki 10-letniego przeżycia w grupie chorych na A-MBC, wahają się od 62% do 74% (w materiale Ridolfiego i wsp. wyniosły 74%, Rapina i wsp. - 62%, Reinfussa i wsp. - 63,1%) [6,12,16]. Zdecydowana większość autorów wskazuje, że rokowanie u chorych z rozpoznaniem typem A-MBC jest gorsze w porównaniu z rokowaniem u chorych na T-MBC, choć prawdopodobnie jest ono nieco lepsze, aniżeli u chorych na RPN [4,6,12,16,21,37,43,45,46]. Zhang i wsp. przedstawili wyniki leczenia u chorych na różne podtypy raka piersi z okresem obserwacji wynoszącym 70,6 miesiąca i wykazali, że przeżycie bezobjawowe w zależności od typu nowotworu wynosiło: 80,9% (u 68 chorych z A-MBC), 92,3% (w grupie 26 chorych na T-MBC) oraz 73,3% (u 300 chorych na RPN). Natomiast wskaźnik niepowodzeń wynosił odpowiednio w podgrupach: 19,1%, 5,8% oraz 26,7% [24]. Z kolei Fisher i wsp. stwierdzili podobne wyniki w grupach chorych na A-MBC i na RPN [21]. Z kolei wyniki Ridolfiego i wsp. wskazują na statystycznie istotne różnice w odsetkach 10-letnich przeżyć w zależności od typu raka piersi: 100% (T-MBC) vs 43% (A-MBC i RPN). Podobne są wyniki przedstawione przez Petersoma i wsp., którzy uzyskali odpowiednio: 75%, 33% i 43% przeżyć oraz Tavassoliego i wsp., gdzie wynoszą: 100%, 56% i 43% [6,47,48].

W 1995 roku Reinfuss i wsp. przedstawili grupę 184 chorych na raka piersi pierwotnie zdiagnozowane jako raki rdzeniaste piersi, a leczone w Centrum Onkologii w Krakowie w latach 1952-1983. Odsetki 10-letniego przeżycia bez objawów nowotworu wynosiły: 84,6% (w grupie 52 chorych na T-MBC), 63,1% (u 84 chorych z A-MBC) oraz 45,8% (u 48 chorych na raki nierdzeniaste) [16].

W piśmiennictwie pojęcie A-MBC istnieje od 1977 roku, kiedy zostało wprowadzone przez Ridolfiego i wsp. [6]. Znaczenie jego ugruntowane zostało przez wyniki badań Jacquemiera i wsp. oraz Harrisa i Lessellsa [49,50]. W 1988 Rapin i wsp. zaproponowali by termin MBC używać jedynie dla TMBC, a Wargotz i Silverberg zasugerowali całkowitą rezygnację z wyodrębnienia A-MBC i włączenie go do RPN [12, 51]. W późniejszych latach, idąc w ich ślady, część autorów zrezygnowała z rozpoznawania A-MBC, uzasadniając to brakiem istotnych różnic w obrazie mikroskopowym, a zwłaszcza w rokowaniu pomiędzy A-MBC i RPN (Fisher et al. – 1990, Pedersen et al. – 1991, Tavassoli – 1992, Rigaud et al. – 1993, Gaffey et al. – 1995, Pedersen et al. – 1995, Jansen – 1997, Orlando et al. – 2005) [21,44,45,47,48,52-54]. Jednak wielu autorów, uznając kliniczne znaczenie kryteriów Ridolfiego i wsp. wyróżniało i nadal wyróżnia A-MBC (Ponsky et al. – 1984, Reinfuss i wsp. – 1995, Yilmaz i wsp.-2002, Rakha i wsp. – 2009, Zhang i wsp. – 2013 [4,16,24,33,55]; autorzy ci zwracają szczególną uwagę na dwie cechy A-MBC, tj. większą niż w T-MBC dynamikę wzrostu (duże guzy w piersi, często obecność przerzutów do węzłów chłonnych pachowych) oraz gorsze rokowanie. W w ich opinii obie to cechy zbliżają A-MBC do RPN.

Równocześnie w piśmiennictwie podkreśla się, że wprawdzie rozpoznanie A-MBC może być pożyteczną dla klinicysty informacją dotyczącą rokowania, to nie wpływa ono na wybór metody leczenia, gdyż nie ulega wątpliwości, że chore na ten nowotwór winny być leczone według tych samych zasad i metod, co chore na RPN.

Podsumowując, wyniki leczenia chorych na MBC są bardzo dobre, bezobjawowe przeżycia 10-letnie wynoszą ponad 90%. Dotyczy to jednak wyłącznie chorych na typową postać MBC (T-MBC) określoną ściśle według kryteriów WHO (MBC (ICD – 0, code 8510/3), opartych na kryteriach Ridolfiego i wsp., natomiast wyniki leczenia chorych na A-MBC (WHO –

ICD – 0, code 8513/3) są wyraźnie gorsze. Postępowaniem z wyboru w leczeniu chorych na MBC jest leczenie chirurgiczne oszczędzające pierś (*breast conserving therapy* – BCT) skojarzone z radioterapią. U chorych na T-MBC, bez przerzutów w węzłach chłonnych pach-

wych (pN0), można odstąpić od adjuwantowego leczenia systemowego; natomiast chorych na T-MBC (pN+), natomiast chore z rozpoznaniem A-MBC powinny być leczone zgodnie z aktualnie przyjętymi zasadami postępowania z chorym na IC – NST.

1. Khomsi F., Ben Bachouche W., Bouzaiene H., Chargui R. Carcinome médullaire typique du sein : étude rétrospective à propos de 33 cas. *Gyn Obs Fer* 2007; 35: 1117-1122.
2. 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.
3. Black C.L., Morris D.M., Goldman L.I., McDonald J.C. The significance of lymph node involvement in patients with medullary carcinoma of the breast. *SGO* 1983; 157: 497-499.
4. 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.
5. Jacquemier J., Reis-Filho J.S., Lakhani S.R., Rakha E. Carcinoma with medullary features. w: WHO classification of tumours of the breast. International Agency for Research on Cancer. IARC. Lyon.2012, 46-47.
6. Ridolfi R.L., Rosen P.P., Port A. i wsp. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer.* 1977; 40: 1365-1385.
7. 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.
8. Weigelt B., Geyer F.C., Reis-Filho J.S. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol. Oncol.* 2010; 4: 192-208.
9. Jacquemier J., Padovani L., Rabayrol L., i wsp. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J. Pathol.* 2005; 207: 260-268.
10. Bertucci F., Finetti P., Cervera N. i wsp. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res.* 2006; 66: 4636-4644.
11. 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. *Mod. Pathol.* 2010; 23: 1357-1363.
12. Rapin V., Contesso G., Mouriesse H. i wsp. Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer* 1988; 61: 2503-2510.
13. Eisinger F., Jacquemier J., Charpin C. i wsp. Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited. *Cancer Res.* 1998; 58: 1588-1592.
14. Verhoog L.C., Brekelmans C.T., Seynaeve C. i wsp. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet.* 1998; 351: 316-321.
15. Malyuchik S.S., Kiyamova R.G. Medullary breast carcinoma. *Exp Oncol.* 2008; 30: 96-101.
16. Reinfuss M., Stelmach A., Mituś J. i wsp. Typical medullary carcinoma of the breast. A clinical and pathological analysis of 52 cases. *J. Surg. Oncol.* 1995; 60: 89-94.
17. 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). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62: 1040-1047.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Fisher E.R., Kenny J.P., Sass R. i wsp. Medullary cancer of the breast revisited. *Breast Cancer Res Treat.* 1990; 16: 215-229.
22. Huober J., Gelber S., Goldhirsch A. i wsp. Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IB CSG) trials. *Ann Oncol.* 2012; 23: 2843-2851.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Milde S., Gaedcke J., Wasielewski R. i wsp. Diagnostik und Immunohistochemie des medullären Uammkarzinens. *Pathologe.* 2006; 27: 358-362.
27. Samir S.M., Fayaz M.S., Elbasmi A. i wsp. Medullary carcinoma of the breast: ten year clinical experience of the Kuwait cancer control centre. *Gulf J Oncolog.* 2011; 1: 45-52.
28. 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.
29. 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.
30. Tot T. The cytokeratin profile of medullary carcinoma of the breast. *Histopathology.* 2000; 37: 175-181.
31. Weigelt B., Horlings H.M., Kreike B. i wsp. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J. Pathol.* 2008; 216: 141-150.
32. Sabatier R., Finetti P., Cervera N. i wsp. A gene expression signature identifies two prognostic subgroups of basal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 126: 407-420.
33. Rakha E.A., Aleskandarany M., El-Sayed M.E. i wsp. The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1780-1787.
34. Koo J.S., Jung W., Jeong J. The predictive role of E-cadherin and androgen receptor on in vitro chemosensitivity in

- triple-negative breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2009; 36: 560-568.
35. Berglund P., Stighall M., Jirstrom K. i wsp. Cyclin E overexpression obstructs infiltrative behavior in breast cancer: a novel role reflected in the growth pattern of medullary breast cancers. *Cancer Res.* 2005; 65: 9727-9734.
 36. Matković B., Juretić A., Spagnoli G.C. i wsp. Expression of MAGE-A and NY-ESO-1 cancer/testis antigens in medullary breast cancer: retrospective immunohistochemical study. *Clinical Sciences.* doi. 3325/cmj.2011. 52. 171.
 37. Xu R, Feiner H., Li P. i wsp. Differential amplification and overexpression of HER-2/neu, p53, MIB1, and estrogen receptor/progesterone receptor among medullary carcinoma, atypical medullary carcinoma, and high-grade invasive ductal carcinoma of breast. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1458-1464.
 38. 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
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Rubens J.R., Lewandrowski K.B., Kopans D.B. i wsp. Medullary carcinoma of the breast. Overdiagnosis of a prognostically favorable neoplasm. *Arch Surg* 1990; 125: 601-604.
 43. Lim K.H., Telisinghe P.U., Abdullah M.S., Ramasamy R. Possible significance of differences in proportions of cytotoxic T cells and B-lineage cells in the tumour-infiltrating lymphocytes of typical and atypical medullary carcinomas of the breast. *Cancer Immunity* 2010; 10: p3.
 44. 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.
 45. Jensen M.L, Kiaer H., Andersen J. i wsp. Prognostic comparison of three classifications for medullary carcinomas of the breast. *Histopathology* 1997; 30: 523-532.
 46. Nurlaila I., Telisinghe P.U., Ramasamy R. CD8+ lymphocytes and apoptosis in typical and atypical medullary carcinomas of the breast. *Immunol Lett* 2013; 156: 123-126.
 47. Pedersen L., Zedeler K., Holck S. i wsp. Medullary carcinoma of the breast, proposal for a new simplified histopathological definition. *Br J Cancer* 1991; 63: 591.
 48. Tavassoli F.A. Infiltrating carcinomas, common and familiar special types: medullary carcinoma. w: Tavassoli FA. *Pathology of the breast.* Norwalk Connecticut. Appleton and Lange, 1992, 333.
 49. Jacquemier J., Robert-Vague D., Torrente M., Lieutaud R. Mise en évidence des immunoglobulines lymphoplasmoctaires et epitheliale dans les carcinomes infiltrants á strona lymphoide et les carcinomes médullaires du sein. *Arch Anat Cytol Path.* 1983; 31: 296.
 50. Harris M., Lessells A.M. The ultrastructure of medullary, atypical medullary and non-medullary carcinomas of the breast. *Histopathology* 1986; 10: 405-414.
 51. Wargotz E.S., Silverberg S.G. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with appraisal of current diagnostic criteria. *Hum Pathol.* 1988; 19: 1340-1346.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. Ponsky J.L., Gliga L., Reynolds S. Medullary carcinoma of the breast: an association with negative hormonal receptors. *J Surg Oncol.* 1984; 25: 76.