

Rak zrazikowy piersi sprawia wiele kłopotów diagnostycznych. Jest typem nowotworu, w stosunku do którego nadal nie uzgodniono kryteriów stopnia złośliwości histologicznej, nie znaleziono istotnych czynników prognostycznych i predykcyjnych. Kontrowersje dotyczą sposobu leczenia, zwłaszcza możliwości stosowania leczenia oszczędzającego. Różna jest ocena rokowania w różnych podtypach raka zrazikowego, a formy *in situ* nie określa się mianem choroby nowotworowej. Praca jest próbą podsumowania aktualnego stanu wiedzy na temat raka zrazikowego piersi.

Słowa kluczowe: rak zrazikowy, epidemiologia, leczenie, kontrowersje.

Co wiemy o raku zrazikowym piersi?

What do we know about lobular cancer of female breast?

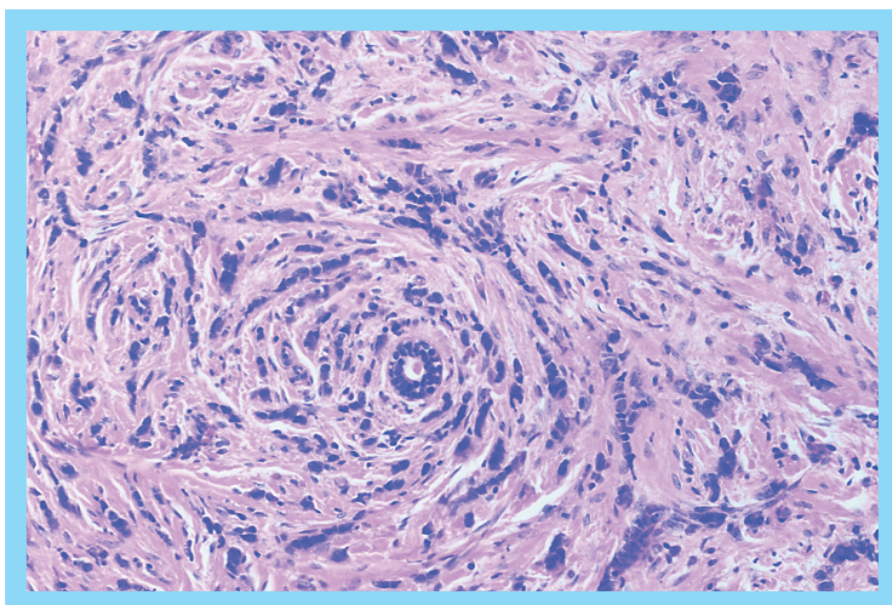
Arkadiusz Jeziorski

Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

WPROWADZENIE

Historia badań nad rakiem zrazikowym sięga 1865 r., kiedy to Cornil, badając nowotwór piersi, po raz pierwszy opisał strukturę guza, zbudowanego z komórek, tworzących w pościelisku charakterystyczne linijne układy [1]. W 1941 r. Foot i Stewart opisali cechy morfologiczne postaci naciekającej i nienaciekającej tego nowotworu oraz jako pierwsi nazwali ten nowotwór rakiem zrazikowym [2]. Opisany przez nich podtyp klasyczny (fot. 1.) jest najczęściej występującym podtypem raka zrazikowego. Jego obraz utworzony jest przez rozpraszające się komórki, które w podścieli-

sku układają się linijnie, tworząc mikroskopowy obraz tzw. *indiańskich ścieżek* (*Indian Files*). Innym charakterystycznym dla podtypu klasycznego obrazem mikroskopowym jest układ koncentryczny wokół prawidłowego przewodu wyprowadzającego, nazwany obrazem *tarczy strzelniczej* (*Targeoid Pattern*). Podtyp klasyczny tworzą drobne komórki o monomorficznym wyglądzie. Komórki mają dość skąpą cytoplazmę, a liczba mitoz jest niewielka. Jądra komórkowe mają gładkie zarysy błony jądrowej i dyspersję chromatyny. Jąderka są pojedyncze i występują centralnie. Częstość obrazem komórek raka zrazikowego naciekającego



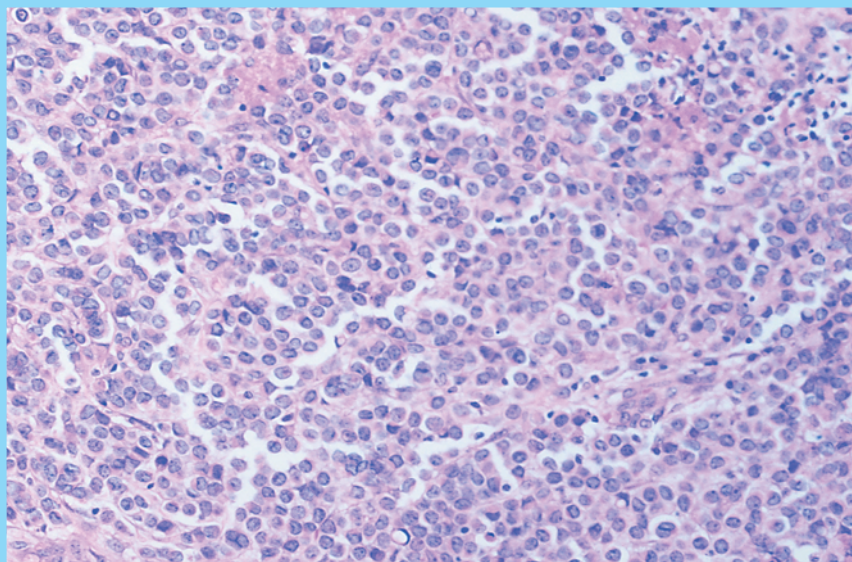
Fot. 1. Obraz mikroskopowy podtypu klasycznego raka zrazikowego (H+E 200 razy)
Photo 1. Microscopic view of lobular carcinoma of the classical subtype (H+E 200x)

Lobular carcinoma of the breast causes troubles both in diagnosis and in the treatment. This kind of cancer does not have its own classification of malignancy, and it is difficult to find proper prognostic and predictive factors. Also the treatment, especially the application of breast conserving therapy is controversial. The estimation of the prognosis in different forms of subtypes as well as the prognostic value of in situ form is still to be discussed. This paper summarizes what we know about lobular cancer of female breast.

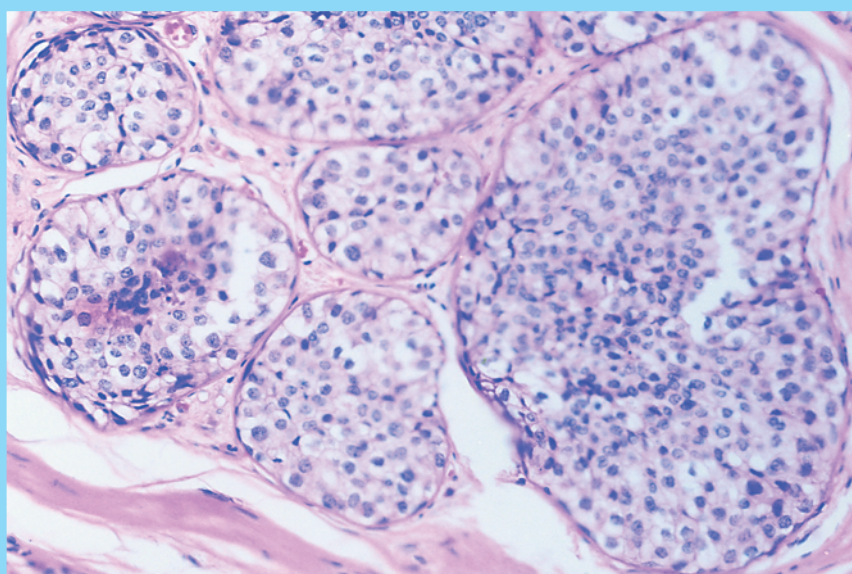
Key words: lobular carcinoma, epidemiology, treatment, current controversies.

(rzn) jest pojawienie się w cytoplazmie wodniczek, które zawierają śluz. Wodniczki spychają jądro ku obwodowi i wtedy komórka przypomina wyglądem sygnet (*signet-ring cell*). Jeśli komórki sygnetowate dominują w obrazie, wtedy taki nowotwór nazywamy sygnetowato-komórkowym (*Signet-Ring Cell Carcinoma*). Również niektóre zmiany w podścielisku, w postaci włóknienia i elastozy, mogą być charakterystyczne dla raka zrazikowego: wówczas określa się go mianem raka włóknistego [3].

W 1973 r. Hood opisał 13 przypadków przerzutów raka piersi do powieki oka [4]. Ze względu na podobieństwo komórek występujących w ognisku przerzutowym do histiocytów, nadał im wspólną nazwę raka histiocytopodobnego. Z uwagi na charakterystyczne układy komórkowe o typie *indiańskich ścieżek* oraz obecności wewnątrzcytoplazmatycznych wakuoli, część autorów uważa, że postać ta należy do odmiany klasycznej [5, 6]. Opierając się na charakterze barwień GCDFP-15



Fot. 2. Obraz mikroskopowy podtypu litego raka zrazikowego (H+E 200 razy)
Photo 2. Microscopic view of lobular carcinoma of the solid subtype (H+E 200x)



Fot. 3. Obraz mikroskopowy podtypu pęcherzykowego raka zrazikowego (H+E 200 razy)
Photo 3. Microscopic view of lobular carcinoma of the alveolar subtype (H+E 200x)

(*Gros Cystic Fluid Protein*) sugerowano później, że jest to specjalna, apokrynowa odmiana raka zrazikowego [7–9]. W aktualnym podziale podtyp histiocytopodobny nie jest uwzględniany. W 1975 r. Fechner opisał cechy podtypu litygo (fot. 2.) raka zrazikowego [10]. W obrazie histopatologicznym dominuje obecność litych gniazd komórkowych o nieregularnym kształcie. Leżą one w zbitym podścielisku, które ulega procesowi szklwienia albo też w podścielisku luźnym. Często widoczne są pasma komórkowe, wyglądem przypominające obraz *indiańskich ścieżek*, stwierdzanych w podtypie klasycznym [10]. W niektórych przypadkach spotyka się różnicowanie cewkowe; o ile nie przekracza ono 5 proc. obrazu, to nie wpływa na zmianę kwalifikacji rozpoznania. Podtyp cewkowo-zrazikowy opisany został przez Fishera w 1977 r. [11]. Cechą charakterystyczną tego podtypu jest występowanie małych cewek, jak również liniowych pasm komórkowych, których obraz jest zbliżony do obserwowanego w podtypie klasycznym. W guzach tego typu rzadziej widuje się martwicę, natomiast elastozą jest zaznaczona znacznie silniej. Podtyp pęcherzykowy (fot. 3.) został opisany w 1979 r. przez Martinezę i Azzopardiego [12] jako nowotwór zbudowany z dobrze ograniczonych ognisk, grupujących 20 i więcej komórek. Na obwodzie tych ognisk widoczne są komórki mioepitelialne. Komórki tworzące ten nowotwór mają większe jądra niż w podtypie klasycznym, a cytoplazma jest jasna i bardziej obfita. Zauważa się wewnątrzcytoplazmatyczne wodniczki. W tym podtypie też obserwuje się 2 typy wzrostu: luźny i zbity. W podtypie pęcherzykowym zazwyczaj widoczna jest większa liczba komórek nacieku zapalnego w podścielisku. Elastozą jest rzadziej widywana niż w podtypie klasycznym. Określenie *luźno pęcherzykowy* (*Loose*

Alveolar Pattern) dotyczy tych obrazów histologicznych, w których komórki ułożone są w gniazda, ale spójność komórkowa jest wyraźnie zmniejszona. W 1984 r. Eusebi po raz pierwszy zwrócił uwagę na możliwość różnicowania apokrynowego w obrębie raka zrazikowego [8]. Stało się to podstawą do wyodrębnienia w 1992 r. podtypu pleomorficznego raka zrazikowego [15]. Podtyp pleomorficzny charakteryzuje się większymi komórkami o nadbarwliwych jądrach i obfitej cytoplazmie. Przez wielu autorów nie jest wyodrębniany.

Jeśli w preparacie stwierdza się cechy więcej niż jednej odmiany raka zrazikowego, a postać dominująca zajmuje mniej niż 85 proc. całości obrazu, wtedy badany guz jest klasyfikowany do podtypu mieszanego raka zrazikowego [14].

UWAGI EPIDEMIOLOGICZNE

Rak zrazikowy naciekający jest drugim co do częstości występowania rakiem piersi u kobiet. Wszelkie analizy dotyczące tego typu raka napotykają na kontrowersje w wielu aspektach oceny tego nowotworu. Już próba podania liczby dotyczącej częstości jego występowania jest trudna – podawane w piśmiennictwie częstości wahają się od 0,7 do 20 proc. ogółu raków piersi, czyli różnice te są niemal 30-krotne (tab. 1.). Jedną z prób wyjaśnienia tego zjawiska jest zwrócenie uwagi na czynniki rasowe. Poznano bowiem, że wśród ludzi rasy czarnej *rzn* piersi występuje rzadziej [15]. W niektórych publikacjach sugeruje się udział czynników środowiskowych i geograficznych. Donegan i Perez-Mesa najniżej ocenili udział procentowy *rzn* w badanej grupie chorych. W doniesieniu z 1972 r. stwierdzali występowanie raka zrazikowego w formie naciekającej, nienaciekającej i mieszanej [16]. Podany przez nich odsetek 0,7 proc. dotyczy tylko tych przypadków, w których nie stwierdzano komponentu *in situ*. W zestawieniu z informacją, że rakom

zrazikowym naciekającym komponenty *in situ* towarzyszy w 70–80 proc. przypadków [12, 17] wydaje się, że podany odsetek występowania nie powinien być brany pod uwagę w rozważaniach epidemiologicznych. Także Miller i Kay w artykule z 1956 r. bardzo ostrożnie ocenili częstość występowania *rzn* [18]. Należy jednak pamiętać, że w tym okresie znany był tylko podtyp klasyczny; obraz pozostałych podtypów nie był utożsamiany z rakiem zrazikowym.

Biegunowo odmienne dane epidemiologiczne podali Fisher i Taylor, którzy obraz *rzn* opisali w 20 proc. przypadkach badanej grupy chorych [19]. Wysoką częstość występowania podał Silverberg [20] oraz Martinez i Azzopardi [12].

Dyskusja na tematy epidemiologii raka zrazikowego jest powodem do zastanowienia się nad zastosowaną metodyką badań epidemiologicznych. Silverberg oceniał odsetek raków zrazikowych, naciekających i nienaciekających, w stosunku do ogólnej liczby raków piersi, w tym także przewodowych nienaciekających [20]. Gdyby wyłączyć z jego rozważań raki nienaciekające, częstość *rzn* w badanej przez niego grupie wyniesie 15,8 proc. Warner oceniał częstość *rzn* w stosunku do guzów piersi w ogóle, włączając w to także chłoniaki i raki piersi u mężczyzn. Dixon podał częstość występowania *rzn* uznając 4 jego podtypy: klasyczny, lity, pęcherzykowy i mieszany [21]. DuToit natomiast uwzględnił 5 jego podtypów, włączając do analizy podtyp, złożony z komórek sygnetowatych [22]. Fisher [23] i Newman [24] dopuszczali możliwość istnienia w obrazie mikroskopowym komponentu innego niż rak zrazikowy.

Zmieniały się także kryteria oceny obrazu i kwalifikacji do typu zrazikowego. Sastre-Garau podaje częstość występowania *rzn* w latach 1981–1992 na 6,2 proc. Ale podaje także, że w latach

Tab. 1. Częstości rzn z różnych ośrodków
Table 1. Frequency of lobular carcinoma in different centers

Autor (rok publikacji)	Proc. rzn	Uwagi
Fisher, Taylor (1973)	20	
Martinez, Azzopardi (1979)	14,7	towarzyszące zmiany <i>in situ</i> zauważono w 80 proc. przypadków
Silverberg (1972)	14,3	wyłączając z ogólnej liczby raki <i>in situ</i> , udział <i>rzn</i> wśród wszystkich raków naciekających wyniósł 15,8 proc.
DuToit (1989)	13,6	uwzględnił 5 typów raków naciekających; nie brał pod uwagę raka z komórek sygnetowatych
Silverstein (1994)	12,4	obserwacje 161 chorych
Dixon (1982)	10,3	wyróżnił 4 typy <i>rzn</i> : klasyczny, lity, pęcherzykowy, mieszany
Fechner (1972)	10,3	
McDivitt (1968)	8,8	
Rosen (1978)	7,0	
Sastre-Garau (1996)	6,2	częstości zmieniały się w zależności od przyjmowanych kryteriów: od 5 proc. w latach 1981–84 do 9 proc. w latach 1989–92
Ashikari (1973)	5,8	obserwacje w dużej liczebnie grupie chorych: 354/6 104
Newman (1966)	5,2	gdy analizą objęto także preparaty z <i>domieszką</i> obrazu raka innego typu, wtedy częstość rozpoznawanych <i>rzn</i> wzrosła do 10,2 proc.
Wheeler, Enterline (1976)	4,0	
Warner (1969)	2,5	po wykluczeniu chłoniaków piersi i raków piersi u mężczyzn – 2,7 proc.
Miller, Kay (1956)	1,5	uwzględniał tylko postać klasyczną
Donegan, Perez-Mesa (1972)	0,7	uwzględniali tylko postaci pozbawione elementu <i>in situ</i>

1981–1984, przy istniejących wtedy kryteriach, rozpoznawano *rzn* w 5 proc. przypadków, po czym, po rozszerzeniu kryteriów rozpoznawczych w latach 1985–1992, odsetek rozpoznań *rzn* wzrósł do 9 proc. [25].

Różne są także kryteria rozpoznania tego nowotworu. Mimo istnienia pewnych charakterystycznych cech morfologicznych w obrazie mikroskopowym, nie ma zgodności autorów co do ujednoczenia kryteriów rozpoznawania. Toker i Goldberg, jako podstawowe kryterium rozpoznawcze traktują wielkość komórki [26], Fechner – konieczność występowania monomorficznej populacji komórkowej [10], Fisher zaś – konieczność występowania układu *tarcz strzelniczych* [11]. Wiele sprzecz-

ności budzi obecność struktur cewkowych w obrazie raka zrazikowego. Część patologów twierdzi, że struktury te wykluczają możliwość rozpoznania raka zrazikowego, inni zaś twierdzą, że są one nieodłącznie związane z morfologią tego nowotworu pod warunkiem, że nie zajmują więcej niż 15 proc. obrazu [5, 10, 11]. Dodatkowe utrudnienie w interpretacji wprowadza możliwość istnienia form przejściowych pomiędzy rakiem przewodowym i zrazikowym. Badania dowodzą, że większość raków piersi może rozwijać się z tego samego fragmentu układu wyprowadzająco-wydzielniczego piersi, czyli z końcowego zespołu przewodnikowo-zrazikowego TDLU (*Terminal Ductulo-Lobular Unit*) [27]. Komórki tych odcinków zachowują podobne właściwości pro-

liferacyjne, nie są bowiem zróżnicowane, dlatego mogą tworzyć zespoły wydzielniczo-mioepitelialne, czyli zraziki, jak i struktury cewkowe, które odpowiadają końcowym odcinkom układu wyprowadzającego. W związku z tym nowotwory wywodzące się z tej strefy mogą posiadać cechy raka zrazikowego, jak i przewodowego.

Do chwili obecnej nie utworzono jednego, uniwersalnego kryterium diagnostycznego dla *rzn*. Bez wprowadzenia jednolitych zasad diagnostyki histopatologicznej w tym raku nie uda się poznać częstości jego występowania. Zakończeniem rozważań nad jego epidemiologią niech będą słowa wypowiedziane przez Matrinez i Azzopardiego: *Jeśli odsetek występowania raka zrazikowego nienaciekającego w stosunku do wszystkich raków piersi jest*

mniej niż 8 proc., należy wówczas doprowadzić do zweryfikowania własnych kryteriów rozpoznawania tego nowotworu.

CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA

Rak zrazikowy naciekający charakteryzuje się wzrostem poprzez dyskretną penetrację podścieliska. Ten rozproszony sposób rozwoju nowotworu powoduje, że może nie dochodzić do tworzenia się guza w klinicznym rozumieniu tego słowa [28, 29]. Autorzy zwracają uwagę na fakt, że w przeciwieństwie do raka przewodowego, *rzn* jest często niemożliwy do wykrycia w badaniu klinicznym [30]. Jeśli już jednak dojdzie do tworzenia się guza, jest on najczęściej dużych rozmiarów i zajmuje dużą część mięszu piersi. Najczęściej jest to guz o brzegach bez wyraźnych granic, niespoistej konsystencji [29, 30]. Często rozwojowi tego nowotworu towarzyszy rozrost włóknisty podścieliska i, jeśli jest on intensywny, wtedy guz jest lepiej wyczuwalny w badaniu klinicznym [30]. Dyskretny, często nieuchwytny klinicznie rozwój *rzn* powoduje, że nierzadko dochodzi do późnego jego rozpoznania [28, 30], czyli czas do jego wykrycia jest długi. Również obraz mammograficzny *rzn* jest niecharakterystyczny. W mammografii dominują mikrozwapnienia o charakterze główki szpilki i często są one rozproszone w całym gruczole piersiowym [30]. Rzadko mamy do czynienia z obrazem jednolitego przejaśnienia, o charakterystycznym dla guza nowotworowego, gwiazdkowatym kształcie.

Formą nienaciekającą jest rak zrazikowy *in situ*. Z formy nienaciekającej może rozwinąć się naciekająca. Obie formy cechuje rozwój wielogniskowy [14, 15, 31–34]. Opisano 50 przypadków kobiet po miejscowym usunięciu raka zrazikowego *in situ*. Stwier-

dzono, że nawrót choroby nastąpił po 5 latach obserwacji u 8 proc. kobiet, po 10 latach obserwacji u 15 proc. kobiet, a po 15 latach obserwacji u 27 proc. kobiet [35]. Autorzy podają, że wielogniskowość jako cecha charakterystyczna występuje u 14 do 31 proc. chorych na *rzn* [14, 34].

Rak zrazikowy w obu postaciach jest nowotworem często rozwijającym się obustronnie [12, 15, 22, 24, 29, 30, 32, 34, 36, 37, 38]. McDivitt podaje, że u obserwowanych chorych rak w przeciwległej piersi wystąpił u 10 proc. po 10 latach, u 15 proc. chorych po 15 latach i u 25 proc. chorych po 20 latach obserwacji. Obustronne występowanie w *rzn* stwierdza się często, średnio w 14–19 proc. chorych na *rzn* [14].

Opublikowano wiele spostrzeżeń na temat występowania przerzutów regionalnych i odległych w raku zrazikowym. Analizując czas trwania choroby, sposób wzrostu nowotworu w mięszu piersi oraz wielogniskowy i często obustronny charakter zmian w *rzn*, odnosi się wrażenie, że do powstawania przerzutów powinno tu dochodzić szybciej i częściej. Okazuje się jednak, że zajęcie węzłów chłonnych pachowych w *rzn* występuje nie częściej niż w innych typach raka piersi, np. w raku przewodowym [30]. W przypadku, kiedy dojdzie do przerzutów, jako typową dla raka zrazikowego podaje się lokalizację przerzutów w obwodowej części węzłów chłonnych, czyli w zatokach, zwłaszcza w zatoce brzeżnej. Szczególnie często występują przerzuty do kości [39–41]. Częściej niż w raku przewodowym występują przerzuty do żołądka [14, 40], macicy i jajników [14], otrzewnej, trzewnej i okolicy zaotrzewnowej [14, 39, 40] oraz do mózgu [42]. Przerzuty do płuc i opłucnej obserwuje się rzadziej niż w raku przewodowym.

Problemem wyjątkowo kontrowersyjnym, o dużym ładunku informacji wręcz sprzecznych i wzajemnie się wykluczających, jest ocena rokowania w *rzn*. W piśmiennictwie porównuje się je do rokowania w raku przewodowym i określa jako gorsze [15, 31, 32, 34, 37, 43–45], porównywalne [25, 33, 46] lub lepsze [14, 21, 22, 30, 47–50]. Różnorodność podtypów histologicznych powoduje, że podejmowane są próby oceny rokowania dla każdego z nich. Jest zgodność, że rozpoznanie podtypu litego jest złym czynnikiem rokowniczym [21, 29, 51]. W sprawie podtypu o najlepszym rokowaniu stanowiska są rozbieżne. Niektórzy traktują podtyp klasyczny jako najlepiej rokujący [21], inni twierdzą, że najlepsze rokowanie jest w podtypie pęcherzykowym [10], a inni, że w podtypie cewkowo-zrazikowym [11].

W sprawie leczenia chorych uważa się, że optymalnym zabiegiem jest amputacja. Natomiast kontrowersje dotyczą możliwości zastosowania leczenia oszczędzającego. Niekwestionowana cecha wielogniskowości i obustronnego występowania w raku zrazikowym sprawiła, że w tym typie raka leczenie oszczędzające było przeciwwskazane [52–54]. Doskonale nie metod wczesnej diagnostyki, łatwiejsza dostępność do mammografii, poprawa świadomości kobiet dotycząca konieczności systematycznego badania piersi, a także popularyzacja badań przesiewowych sprawiły, że coraz więcej raków piersi, w tym także raków zrazikowych wykrywanych jest w stopniu przedklinicznym. Wobec tego coraz częściej podejmowane są próby stosowania BCT u chorych leczonych z powodu *rzn* [30, 33, 55].

UWAGI KOŃCOWE

Rak zrazikowy piersi jest nowotworem o złożonej strukturze morfo-

logicznej. Ze względu na stale istniejące kontrowersje wokół tego nowotworu wskazane są działania, mające na celu ujednoczenie kryteriów jego rozpoznawania, określenie jednolitych czynników prognostycznych i predykcyjnych, a w konsekwencji ujednoczenie standardów leczenia. Najlepszym rozwiązaniem byłoby powołanie krajowego rejestru chorych na rzn i przeprowadzenie wielośrodkowych badań.

PIŚMIENICTWO

- Cornil AV. *Contributions a l'histoire du developement histologique des tumeurs epitheliales*. J Anat Physiol 1865; 2: 266-7 (In: The Breast, Edited by Bland, Copeland. Saunders 1991).
- Foot FW Jr, Stewart FW. *Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer*. Am J Pathol 1941; 17: 491-49B.
- Kubiak RP. *Ocena przydatności kryteriów kliniczno-morfologicznych w określaniu rokowania u kobiet ze zrazikowym rakiem sutka*. Praca doktorska. Akademia Medyczna, Łódź 1994.
- Hood CI, Font RL, Zimmerman LE. *Metastatic mammary carcinoma in the eyelid with histiocytoid appearance*. Cancer 1973; 31: 793-800.
- Azzopardi JG. *Problems in breast pathology. Vol. II. Major problems in pathology*. Edd. JL Bennington, 1979.
- Gad A, Azzopardi JG. *Lobular carcinoma of the breast: a special variant of mucin-secreting carcinoma*. J Clin Pathol 1975; 28: 711-71.
- Eisenberg BL, Bagnall JW, Harding CT. *Histiocytoid carcinoma: a variant of breast cancer*. J Surg Oncol 1986; 31: 271-4.
- Eusebi V, Betts C, Haagensen DE Jr, et al. *Apocrine differentiation in lobular carcinoma of the breast: a morphologic, immunologic and ultra-structural study*. Hum Pathol 1984; 15: 134-40.
- Walford N, Ten-Velden J. *Histiocytoid breast carcinoma: an apocrine variant of lobular carcinoma*. Histopathol 1989; 14: 515-22.
- Fechner RE. *Histologic variants of infiltrating lobular carcinoma of the breast*. Hum Pathol 1975; 6: 373-8.
- Fisher ER, Georgio RM, Redmont C, Fisher B. *Tubulolobular invasive breast cancer: a variant of lobular invasive cancer*. Hum Pathol 1977; 8: 679-83.
- Martinez V, Azzopardi JD. *Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants*. Histopathology 1979; 3: 467-88.
- Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG. *Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation*. Hum Pathol 1992; 26: 655-62.
- Di Constanzo D, Rosen PP, Gareen I, et al. *Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of „classical” and „variant” tumors*. Am J Surg Pathol 1990; 14 (1): 12-23.
- Ashikari R, Huvos A, Urban J, Robbins GF. *Infiltrating lobular carcinoma of the breast*. Cancer 1997; 31: 110-16.
- Donegan WL, Perez-Mesa CM. *Lobular Carcinoma – an indication for elective biopsy of the second breast*. Ann Surg 1972; 176: 178-87.
- Wheeler JE. *Lobular carcinoma of the breast*. Cancer 1969; 23: 840-6.
- Miller HW Jr, Kay S. *Infiltrating lobular carcinoma of the mammary gland*. Surg Gin Obst 1956; 102: 661-7.
- Fisher ER, Taylor M. *Changing pattern of some pathologic parameters of mammary carcinoma*. Cancer 1973; 32: 1380-4.
- Silverberg SG, Chitale AR, Levitt SH. *Prognostic implications of fibrocystic dysplasia in breast removed for mammary carcinoma*. Cancer 1972; 29: 574-80.
- Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, et al. *Infiltrating lobular carcinoma of the breast*. Hum Pathol 1975; 6 (3): 373-8.
- duToit RS, Locker AP, Ellia 10, et al. *Invasive lobular carcinoma of the breast – the prognosis of histopathological subtypes*. Br J Cancer 1989; 60: 605-9.
- Fisher ER, Georgio RM, Fisher B, et al. *The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol No. 4)*. Cancer 1975; 36: 1-85.
- Newman W. *Lobular carcinoma of the female breast, Report of 73 cases*. Ann Surg 1966; 164: 305-14.
- Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain M, et al. *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.
- Toker C, Goldberg JD. *The small cell lesion of mammary ducts and lobules*. Pathol Ann 1977; edd. Sommers & Rosen, vol. 12.
- Wellings SR, Jensen HM. *On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast*. J Natl Cancer Inst 1973; 50: 1111-18.
- Tavasaoli FA. *Infiltrating lobular carcinoma*. In: *Pathology of the breast*. Norwalk; Appleton and Lange 1992; 307-15.
- Urban JA, Castro EL. *Selecting variations in extent of surgical procedure for breast cancer*. Cancer 1971; 28: 1615-23.
- Silverstein MJ, Leyinsky BS, Waisman JR, et al. *Infiltrating Lobular Carcinoma. Is it different from Infiltrating Duct Carcinoma?* Cancer 1994; 73: 1673-7.
- Fisher ER, Georgio RM, Redmond C, et al. *Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol 4). Observation concerning the multicentricity of mammary cancers*. Cancer 1975; 35: 247-54.
- Horn PL, Thomson WD. *Risk of contralateral breast cancer: association with histologic, clinical and therapeutic factors*. Cancer 1988; 62: 412-24.
- Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J. *Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma*. Cancer 1989; 63: 1630-5.
- Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW. *Multicentricity and bilaterality in invasive breast cancer*. Surgery 1982; 91: 234-40.
- McDivitt RW, Hutter RVP, Foot FW, Stewart FW. *In Situ Lobular Carcinoma. A prospective follow-up study indicating cumulative patient risk*. JAMA 1967; 201: 96-100.
- Fechner RE. *Infiltrating lobular carcinoma without carcinoma in situ*. Cancer 1972; 29: 1539-45.
- Richter GO, Dockerty MB, Ciagett OT. *Diffuse infiltrating scirrhous carcinoma of the breast. Special consideration of the single-filing phenomenon*. Cancer 1967; 20: 363-70.
- Warner NE. *Lobular carcinoma of the breast*. Cancer 1969; 23: 840-6.
- Borst MJ, Ingold JA. *Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast*. Surgery 1993; 114: 637-42.
- Harris M, Howell, Chrissohou M, et al. *A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast*. Br J Cancer 1984; 50: 23-30.
- Warren RB. *Infiltrating lobular carcinoma metastatic to bone: an unusual morphologic n*. Breast 1985; 11: 16-18.

42. Smith DB, Howell A, Harris M, et al. *Carcinomatous meningitis associated with infiltrating lobular carcinoma of the breast*. Eur J Surg Oncol 1985; 11: 33-6.
43. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH, eds. Manual for Staging of Cancer, ed. 3. Philadelphia: J. B. Lippincott 1988; 145-50.
44. Mate TP, Carter D, Fisher DB, et al. *A clinical and histopathologic analysis of the results of conservative surgery and radiation therapy in stage I and II breast carcinoma*. Cancer 1986; 58: 1995-202.
45. McCredie JA, Inch WR, Alderson M. *Consecutive primary carcinomas of the breast*. Cancer 1975; 35: 1472-7.
46. Davis RP, Nora PF, Kooy RG, Hines J. *Experience with lobular carcinoma of the breast: emphasis on recent aspects of management*. Arch Surg 1979; 114: 485-8.
47. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, et al. *Infiltrating Lobular Carcinoma of the breast*. Histopathology 1982; 6: 149-61.
48. Dixon JM, Anderson TJ, Page UL, et al. *Infiltrating lobular carcinoma of the breast: an evaluation of incidence and consequence of bilateral disease*. Br J Surg 1983; 70: 513-6.
49. Toikkanen S, Pylkkanen L, Joensuu H. *Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma*. Er J Cancer 1997; 76: 1234-40.
50. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, et al. *An evaluation of differences in prognosis, recurrence patterns and receptor status between invasive lobular and other invasive carcinomas of the breast*. Eur J Surg Oncol 1991; 17: 251-7.
51. Kubiak R, Szadowska A. *Invasive lobular carcinoma: correlations between morphological features, vimentin expression, oestrogen receptor status and prognosis*. Breast 1997; 6: 89-96.
52. Calle R, Pilleron JP, Schlienger P, Vilcoq JR. *Conservative management of operable breast cancer*. Cancer 1978; 42: 2045-53.
53. Jeziorski A, Berner J, Wrężel B. *Wyniki odległe leczenia oszczędzającego chorych na raka sutka*. Pol Przegl Chir 1997; 5: 469-82.
54. Veronesi U, Saccosi R, Del Vecchio M, et al. *Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancer of the breast*. N Eng J Med 1981; 305: 6-11.
55. Shnitt SJ, Conolly JL, Recht A, et al. *Influence of infiltrating lobular histology on local tumor control in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiotherapy*. Cancer 1989; 64: 448-54.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. med. **Arkadiusz Jeziorski**
Klinika Chirurgii Onkologicznej
Uniwersytet Medyczny
ul. Paderewskiego 4
93-509 Łódź
tel. +48 42 689 54 41
faks +48 42 689 54 22
e-mail: jeziorski@post.pl