

# *Επικαιροποιημένα Θέματα Παθολογικής Ανατομικής*

*Περιοδική ηλεκτρονική έκδοση Α΄ Εργαστηρίου  
Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ –  
Γ.Ν.Α «Λαϊκό»*



Αθήνα, Ιούλιος 2021



# Διαγνωστική προσέγγιση ενδοεπιθηλιακών

## αλλοιώσεων του μαστού

Δημήτρης Γούτας, Αλέξανδρος Περγάρης, Αφροδίτη Νόννη

Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ – Γ.Ν.Α «Λαϊκό»

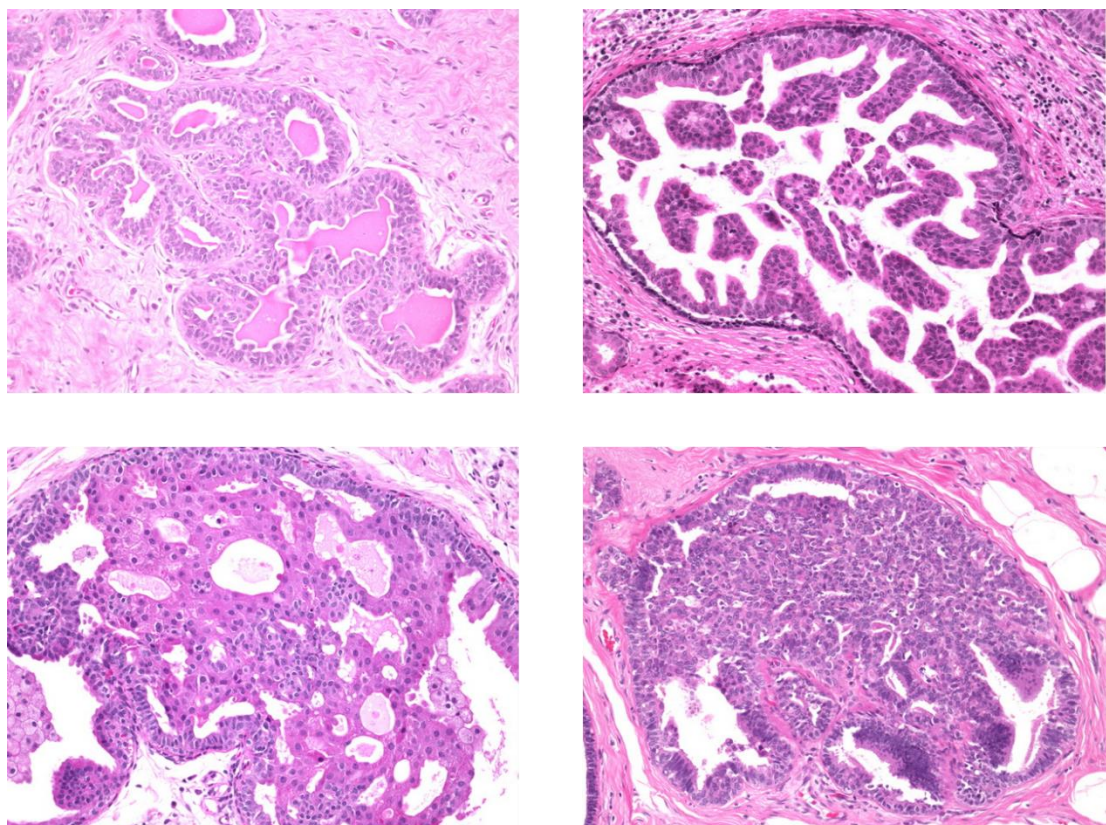
Οι ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του μαστού είναι μια ομάδα με ετερογενή κυτταρολογικά και αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά, που προέρχονται από τη τελική πορο-λοβιακή μονάδα και περιορίζονται σε αυτή. Οι περισσότερες απ' αυτές συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αν και ο κίνδυνος είναι διαφορετικός, ανάλογα της αλλοίωσης. Ορισμένες από αυτές τις αλλοιώσεις θεωρούνται παράγοντες κινδύνου, ενώ άλλες αναγνωρίζονται ως πραγματικές πρόδρομες αλλοιώσεις διηθητικού καρκινώματος του μαστού. Η επίπεδη επιθηλιακή ατυπία (FEA) και η άτυπη λοβιακή υπερπλασία είναι αλλοιώσεις της τελικής πορο-λοβιακής μονάδας, που συχνά παρατηρούνται σε βιοψίες, που διενεργούνται, λόγω μαστογραφικών ευρημάτων (μικροασβεστώσεις). Αν και κάποια μοριακά στοιχεία υποδηλώνουν, ότι πρόκειται για πρώιμες, πρόδρομες βλάβες της οδού της χαμηλόβαθμης νεοπλασίας του μαστού, από τα δεδομένα των επιδημιολογικών μελετών, φαίνεται ότι, σχετίζονται με πολύ χαμηλό κίνδυνο εξέλιξης σε διηθητικό καρκίνωμα μαστού.

### **Συνήθης υπερπλασία των πόρων (UDH)**

Η συνήθης υπερπλασία των πόρων είναι ένας αρχιτεκτονικά, κυτταρολογικά και μοριακά ετερογενής, καλοήθης επιθηλιακός πολλαπλασιασμός, που αφορά, κυρίως, τους τελικούς πόρους. Οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν βρει σταθερές γενετικές μεταβολές, που να σχετίζονται με την απλή υπερπλασία των πόρων. Ωστόσο, υπάρχουν νέα στοιχεία, που υποδηλώνουν ότι η ενεργοποίηση του PI3K/AKT/mTOR μονοπατιού αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην παθογένεση της UDH. Κλωνικές αλλαγές είναι παρούσες σε χαμηλή συχνότητα στην UDH, ενώ οι χαρακτηριστικές αλλοιώσεις, που παρατηρούνται στην άτυπη υπερπλασία των πόρων

και στο χαμηλόβαθμο ενδοπορικό (in situ) καρκίνωμα (DCIS), δεν ανευρίσκονται στην UDH. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι, πρόκειται για αλλοιώσεις, που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, αλλά όχι για άμεσες, πρόδρομες αλλοιώσεις ανάπτυξης αυτού.

Η απλή υπερπλασία των πόρων χαρακτηρίζεται από συνεκτικό πολλαπλασιασμό καλοήθων επιθηλιακών κυττάρων, με τυχαίο, μεταξύ τους, προσανατολισμό. Η παρουσία αυλών ή σχισμοειδών χώρων είναι χαρακτηριστική αυτής της βλάβης. Οι αυλοί, συχνά, βρίσκονται περιφερικά και τείνουν να είναι σχισμοειδείς, σε αντίθεση με τους στρογγυλεμένους, διακριτούς αυλούς, που παρατηρούνται στην άτυπη υπερπλασία των πόρων και στο χαμηλόβαθμο DCIS. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η απλή υπερπλασία των πόρων εμφανίζει συμπαγές πρότυπο, απουσία δευτερογενών αυλών (Εικόνα 1). Σε κάποιες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανίζει και μικροθελώδη αρχιτεκτονική, παρόμοια με αυτή, που παρατηρείται στη γυναικομαστία.



Εικόνα 1: Ποικίλου βαθμού αλλοιώσεις απλής υπερπλασίας των πόρων με ηθμοειδές και μικροθελώδες πρότυπο ανάπτυξης (H/E).

Ο κυτταρικός πληθυσμός, στην απλή υπερπλασία των πόρων, παρουσιάζει μικτό ανοσοφαινότυπο, καθώς είναι θετικός τόσο στις κερατίνες χαμηλού μοριακού βάρους (αυλικού τύπου: CK7, CK8, CK18) όσο και στις υψηλού μοριακού βάρους (βασικού τύπου: CK5/6, CK14, 34βΕ12), οι τελευταίες με ετερογενή ή μωσαϊκό πρότυπο. Η έκφραση των ER είναι επίσης ετερογενής στη UDH, σε αντίθεση με την έντονη και ομοιόμορφη έκφραση, που παρατηρείται στην άτυπη υπερπλασία των πόρων και στο χαμηλόβαθμο ενδοπορικό (in situ) καρκίνωμα του μαστού.

### **Άτυπη υπερπλασία των πόρων (ADH)**

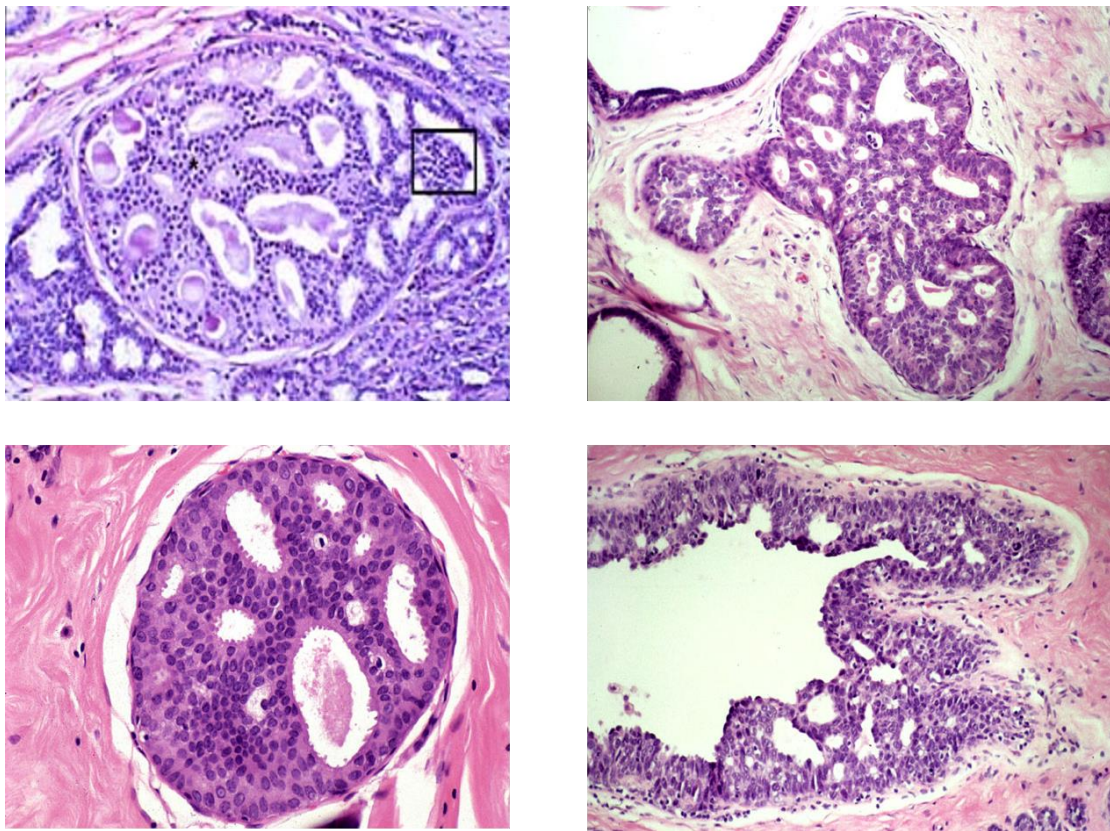
Η άτυπη υπερπλασία των πόρων αφορά σε ενδοπορικό επιθηλιακό πολλαπλασιασμό με κυτταρολογικά και αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά παρόμοια με εκείνα του χαμηλόβαθμου DCIS, αλλά λιγότερο ανεπτυγμένα ως προς την αρχιτεκτονική, το βαθμό συμμετοχής της τελικής πορο-λοβιακής μονάδας και τη συνεκτικότητα.

Μελέτες απώλειας της ετεροζυγωτίας (LOH), στην άτυπη υπερπλασία των πόρων και στο χαμηλόβαθμο DCIS, έχουν αναδείξει παρόμοιες γενετικές ανωμαλίες, παρέχοντας ενδείξεις, ότι πρόκειται για συναφείς κλωνικές διεργασίες. Το τρέχον μοντέλο της παθογένεσης του καρκίνου του μαστού τοποθετεί την ADH, στο μονοπάτι της χαμηλόβαθμης νεοπλασίας του μαστού προς το χαμηλού βαθμού DCIS και τα αυλικού τύπου / ER-θετικά διηθητικά καρκινώματα.

Τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν ομοιόμορφα, μονότονα κύτταρα, που περιέχουν στρογγυλεμένους πυρήνες, με πυκνή χρωματίνη. Ενδιάμεσου και υψηλού βαθμού πυρηνικά χαρακτηριστικά δεν παρατηρούνται και η νέκρωση είναι εξαιρετικά ασυνήθιστη. Τα όρια των κυττάρων είναι καλά καθορισμένα. Συχνά, παρατηρούνται μικροασβεστώσεις σε συνδυασμό με αυτές τις βλάβες.

Τα αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν άκαμπτες γέφυρες, ράβδους και ασίδες ομοιόμορφου πάχους, που προσδίδουν ηθμοειδές πρότυπο (Εικόνα 2). Η διάκριση μεταξύ ADH και DCIS, με βάση μόνο τα κυτταρολογικά και αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά είναι ιδιαίτερα δύσκολη, υποκειμενική και μη αναπαραγώγιμη. Γι' αυτό, και μετά από πολλές συζητήσεις, αποφασίστηκε η διάκριση να είναι ποσοτική, βασιζόμενη στο μέγεθος/επέκταση των πόρων, που

εμφανίζουν αυτά τα χαρακτηριστικά. Οι Page et al. πρότειναν ως όριο τα 2 εμπλεκόμενα διαστήματα πόρων, ενώ <2 εμπλεκόμενα διαστήματα ταξινομούνται ως ADH. Οι Tavassoli και Norris πρότειναν οι βλάβες  $\leq 2$ mm, σε συνεχή έκταση, να ταξινομούνται ως ADH. Αυτά τα όρια αν και είναι αυθαίρετα, χρησιμοποιούνται ως γενικές κατευθυντήριες γραμμές. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά μια συντηρητική προσέγγιση, όταν εντοπίζονται βλάβες περιορισμένης έκτασης, ιδίως σε βιοψίες δια βελόνης, στις οποίες μπορεί να μην απεικονίζεται ολόκληρη η βλάβη.



Εικόνα 2: Μεμονωμένοι πόροι με ενδοαυλική παρουσία μονότονων, ομοιόμορφων κυττάρων, αναπτυσσόμενων ηθμοειδώς (H/E).

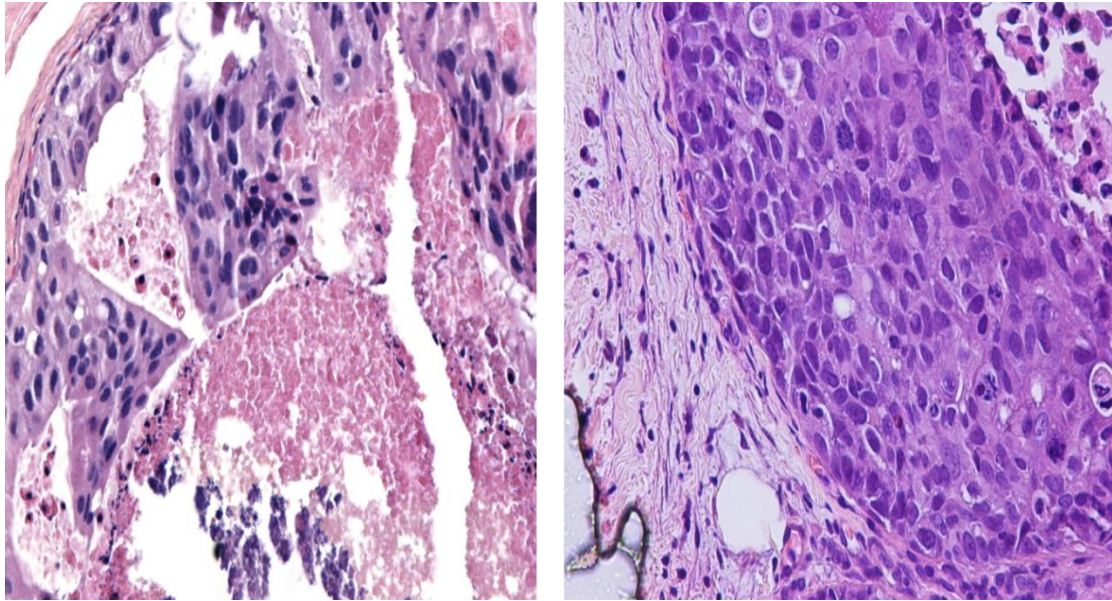
Τα κύτταρα της άτυπης υπερπλασίας των πόρων εμφανίζουν, συνήθως, έντονη και ομοιόμορφη έκφραση των ER και στερούνται θετικότητας για τις κερατίνες υψηλού μοριακού βάρους, όπως η CK5/6. Αυτός ο ανοσοφαινότυπος είναι παρόμοιος με τον παρατηρούμενο στις αλλοιώσεις του μονοπατιού της χαμηλόβαθμης νεοπλασίας του μαστού.

## **Ενδοπορικό (in situ) καρκίνωμα (DCIS)**

Το μη διηθητικό (in situ) ενδοπορικό καρκίνωμα του μαστού (DCIS) είναι πολλαπλασιασμός επιθηλιακών κυττάρων με κυτταρολογικά χαρακτηριστικά κακοήθειας, εντός παρεγχυματικών δομών του μαστού. Διακρίνεται από το διηθητικό καρκίνωμα του μαστού από την απουσία στρωματικής διήθησης και τη διατήρηση της βασικής μεμβράνης, η οποία μπορεί να επιβεβαιωθεί με ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για μυοεπιθηλιακούς δείκτες (CK5/6, CK14, p63). Χαρακτηριστικά που συνηγορούν υπέρ του DCIS είναι η μεγαλύτερη κυτταρική συνοχή και οι εύκολα ορατές κυτταρικές μεμβράνες, το ελαφρώς μεγαλύτερο μέγεθος των κυττάρων, η ηθμοειδής ή μικροθηλώδης αρχιτεκτονική, η διαφοροποίηση στη διάταξη και το μέγεθος των κυττάρων καθώς και η έλλειψη ενδοκυτταροπλασματικών αυλών.

## ***Υψηλόβαθμο ενδοπορικό (in situ) καρκίνωμα (High nuclear grade DCIS)***

Τα κύτταρα έχουν πλειόμορφους, ακανόνιστα διατεταγμένους και, συνήθως, μεγάλους πυρήνες με έντονη διακύμανση στο μέγεθός τους, ακανόνιστο πυρηνικό περίγραμμα, αδρή χρωματίνη και προεξέχοντα πυρήνια. Οι πυρήνες είναι συνήθως μεγάλοι (> 3 φορές το μέγεθος των ερυθροκυττάρων), ενώ παρατηρούνται, συχνά, μιτώσεις, ενίοτε με άτυπες μορφές. Το υψηλόβαθμο DCIS μπορεί να εμφανίζει διάφορα πρότυπα ανάπτυξης. Είναι, συχνά, συμπαγές με κεντρικού τύπου (comedo) νέκρωση και μπορεί να περιέχει εναποθέσεις ασβεστίου. Το υψηλόβαθμο DCIS μπορεί, επίσης, να εμφανίζει μικροθηλώδες ή/και ηθμοειδές πρότυπο ανάπτυξης, με συνύπαρξη κεντρικού τύπου νέκρωσης (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: High-grade DCIS με κεντρική νέκρωση και μικροασβεστώσεις (AP) (H/E).

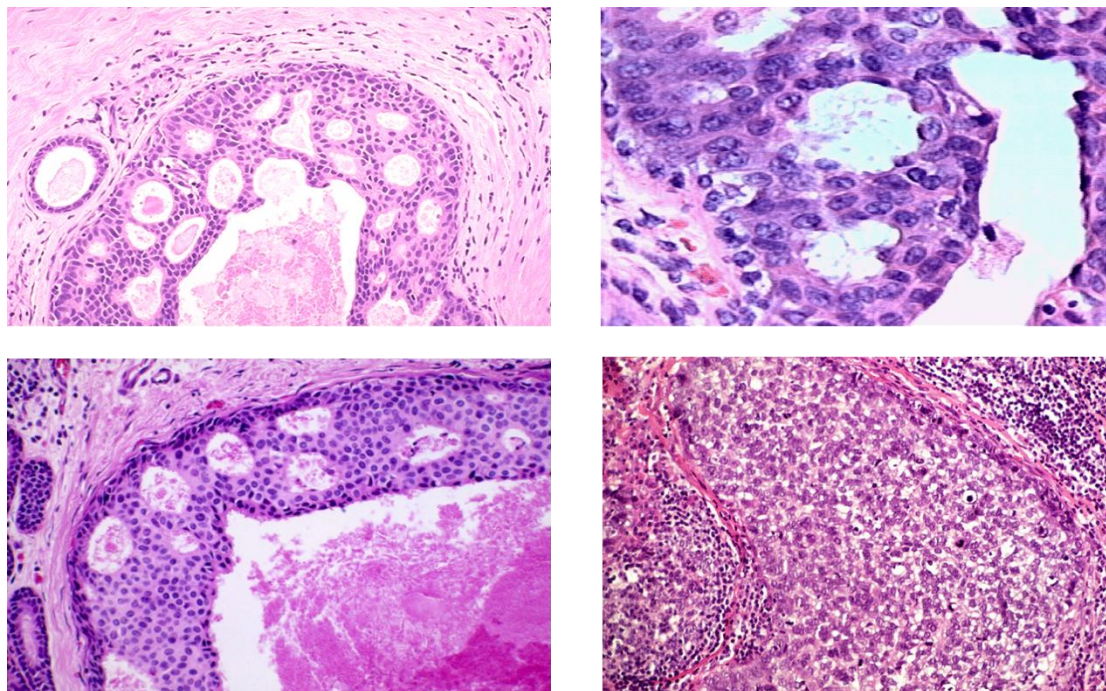
***Επίπεδο (flat) υψηλόβαθμο ενδοπορικό (in situ) καρκίνωμα (Flat high-grade DCIS)***

Το επίπεδο/τοιχωματικό υψηλόβαθμο DCIS συνιστά μία αλλοίωση, που αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως οντότητα, αν και είναι ασυνήθιστη σε συχνότητα. Σχετίζεται με το φάσμα των αλλοιώσεων των κυλινδρικών κυττάρων και, ως τέτοια, παρουσιάζει ιδιαίτερα προβλήματα αναγνώρισης και ορισμού. Αυτό το φάσμα αλλοιώσεων των κυλινδρικών κυττάρων εκτείνεται από τις κοινές μορφές αλλοίωσης των κυλινδρικών κυττάρων (CCC) έως τις υπερπλασία των κυλινδρικών κυττάρων (CCH) και την επίπεδη επιθηλιακή ατυπία (FEA) (δηλ. αλλοίωση χαμηλού κυτταροπυρηνικού βαθμού), μέχρι μια κυτταρολογικά υψηλόβαθμη αλλοίωση, που ταξινομείται ως επίπεδο υψηλόβαθμο DCIS (flat high-grade DCIS). Οι βλάβες αυτές είναι συνήθως HER2 θετικές.

***Ενδιάμεσου πυρηνικού βαθμού DCIS (Intermediate nuclear grade DCIS)***

Οι αλλοιώσεις αυτού του τύπου δεν μπορούν να καταταγούν εύκολα στις κατηγορίες υψηλού ή χαμηλού πυρηνικού βαθμού. Οι πυρήνες παρουσιάζουν μέτριο πλειομορφισμό, μικρότερο από αυτόν που παρατηρείται στο υψηλόβαθμο DCIS, αλλά στερούνται τη μονοτονία του χαμηλόβαθμου DCIS. Οι πυρήνες είναι, συνήθως,

μεγαλύτεροι από αυτούς, που παρατηρούνται στο χαμηλόβαθμο DCIS και είναι δύο έως τρεις φορές μεγαλύτεροι από το μέγεθος ενός ερυθροκυττάρου. Η αναλογία πυρήνα προς κυτταρόπλασμα είναι, συχνά, υψηλή και μπορεί να εντοπιστούν ένα ή δύο πυρήνια. Το πρότυπο ανάπτυξης μπορεί να είναι συμπαγές, ηθμοειδές ή μικροθηλώδες και τα κύτταρα παρουσιάζουν, συνήθως, κάποιο βαθμό πόλωσης καλύπτοντας θηλώδεις δομές ή επενδύοντας μεσοκυττάριους αυλούς (Εικόνα 4). Η διαυγοκυτταρική ή η αποκρινής ποικιλία συχνά εμπίπτει σε αυτή την κατηγορία.



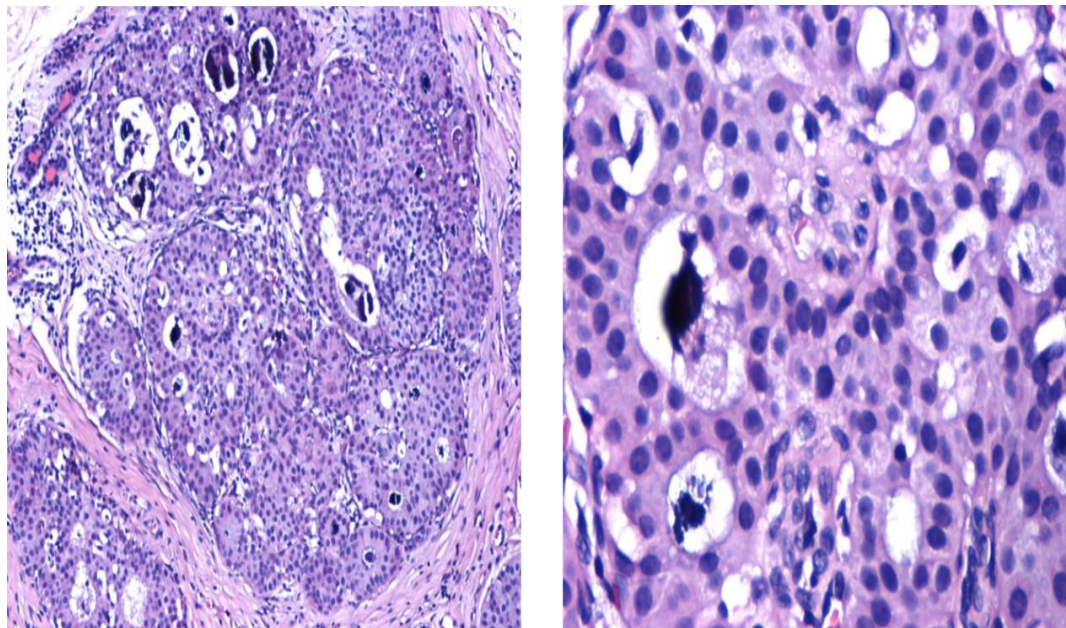
Εικόνα 4: Ενδιάμεσου πυρήνικου grade DCIS με ηθμοειδές και συμπαγές πρότυπο, παρουσία κεντρικής νέκρωσης (H/E).

#### ***Χαμηλόβαθμο ενδοπορικό (in situ) καρκίνωμα (Low nuclear grade DCIS)***

Το χαμηλόβαθμο DCIS αποτελείται από μονόμορφα, ομοιόμορφα μεταξύ τους κύτταρα με στρογγυλεμένους, κεντρικά τοποθετημένους πυρήνες και δυσδιάκριτα πυρήνια. Οι πυρήνες είναι συνήθως, αλλά όχι πάντοτε, μικροί και τυπικά είναι μία έως δύο φορές μεγαλύτεροι από το μέγεθος ενός ερυθροκυττάρου. Οι μιτώσεις είναι λίγες και, σπάνια, υπάρχει μεμονωμένη νέκρωση των κυττάρων. Τα κύτταρα είναι, συνήθως, διατεταγμένα με μικροθηλώδες και ηθμοειδές πρότυπο, το οποίο είναι και το συχνότερο (Εικόνα 5). Σπάνια, μπορεί να παρατηρηθεί και συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης. Το χαμηλόβαθμο DCIS διακρίνεται από την άτυπη



υπερπλασία των πόρων (ADH), σε μεγάλο βαθμό, με βάση την έκταση της βλάβης (>2 mm).



Εικόνα 5: Χαμηλού πυρηνικού grade DCIS με ηθμοειδές πρότυπο και μικροασβεστώσεις (H/E).

#### ***Υπόλοιποι τύποι μη διηθητικού (in situ) ενδοπορικού καρκινώματος***

Σπάνια, το DCIS αποτελείται από αποκρινή, νευροενδοκρινή, διαυγή ή κύτταρα δίκην «σφραγιστήρος δακτυλίου» (signet-ring). Η νευροενδοκρινής μορφή έχει συχνά ατρακτοειδές κυτταρικό πρότυπο, τουλάχιστον εστιακά. Περιγράφεται, επίσης, και πλακώδες DCIS, αλλά είναι σπάνιο. Λίγα δεδομένα υφίστανται σχετικά με την προγνωστική σημασία των ασυνήθιστων αυτών τύπων, αλλά, γενικά, βαθμολογούνται και αναφέρονται, ιστολογικά, όπως οι κοινοί υπότυποι.

Η επιβίωση των γυναικών με DCIS, ακόμη και εκείνων με υποτροπιάζουσα νόσο, είναι εξαιρετικά καλή, αν και οι ασθενείς, που αναπτύσσουν διηθητική νόσο έχουν χειρότερη έκβαση. Το σημερινό πρότυπο αντιμετώπισης των ασθενών με DCIS είναι είτε η χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, είτε η μαστεκτομή. Ο ορισμός της πλήρους εκτομής στο DCIS είναι αμφιλεγόμενος, αλλά οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες καθιστούν ως ελάχιστη απόσταση του όγκου από τα εγχειρητικά όρια εκτομής αυτή των 2 χιλιοστών.

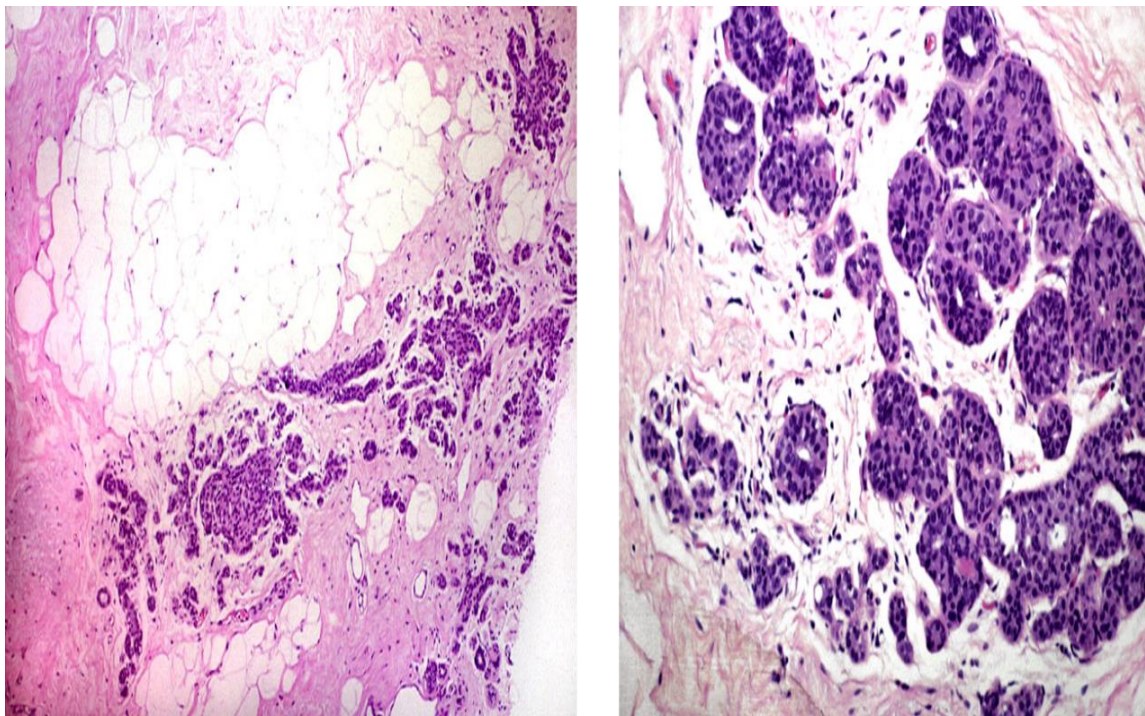
## **Λοβιακή νεοπλασία [Άτυπη υπερπλασία των πόρων / μη διηθητικό (in situ) λοβιακό καρκίνωμα]**

Η άτυπη λοβιακή υπερπλασία (ALH) και το μη διηθητικό (in situ) λοβιακό καρκίνωμα (LCIS), παραδοσιακά, διαχωρίζονται ως δύο διακριτές οντότητες με βάση κυτταρολογικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά, που σχετίζονται με την έκταση της λοβιακής συμμετοχής. Η αιτία του διαχωρισμού των οντοτήτων είναι αφενός μεν, ο διαφορετικός κίνδυνος εμφάνισης διηθητικού καρκίνου, όπως αυτό παρατηρήθηκε σε μακροχρόνιες μελέτες, αφετέρου δε, τα ευρήματα των μοριακών μελετών, που αναδεικνύουν ότι, βιολογικά, πρόκειται για δύο παρόμοιες νεοπλασματικές διεργασίες. Κατόπιν του υποκειμενικού διαχωρισμού της ALH από το LCIS και τα παρόμοια μοριακά προφίλ, στα τέλη της δεκαετίας του 70, ο Haagensen εισήγαγε τον όρο λοβιακή νεοπλασία, για όλο το φάσμα των αλλοιώσεων, θεωρώντας ότι αντιπροσωπεύει μια καλοήγη αλλοίωση, που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκινώματος. Παρ' όλο που ο όρος δεν έγινε διεθνώς αποδεκτός, από το 1990, υιοθετήθηκε η μη χειρουργική αντιμετώπιση της λοβιακής νεοπλασίας.

Στην τελευταία, 8<sup>η</sup> έκδοση της AJCC, σταδιοποίησης του καρκίνου του μαστού [AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition – The American College of Surgeons (ACS) 2017, M.B. Amin et al. (eds.), DOI 10.1007/978-3-319-40618-3\_48], το λοβιακό καρκίνωμα *in situ* (LCIS) απομακρύνεται από την κατηγορία Tis, στη σταδιοποίηση T και αντιμετωπίζεται σαν μια καλοήγη οντότητα, καθώς τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν είναι επαρκή, ώστε να οδηγήσουν σε σαφείς οδηγίες για τη θεραπεία του.

Από κυτταρολογική άποψη, οι δύο μορφές της βλάβης είναι πανομοιότυπες- η λοβιακή νεοπλασία χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό, εντός των τελικών πορολοβιακών μονάδων, στρογγυλών, κυβοειδών ή πολυγωνικών κυττάρων με απώλεια της συνοχής τους και με διαυγές ή ελαφροχρωματικό κυτταρόπλασμα. Οι πυρήνες είναι μικρού έως μέτριου μεγέθους, στρογγυλοί έως ωοειδείς και κυτταρολογικά μονότονοι, με σπάνια, μικρά, δυσδιάκριτα πυρήνια. Τα κύτταρα έχουν υψηλή αναλογία πυρήνα κυτταροπλάσματος, ενώ σπάνια παρατηρούνται μιτώσεις. Επιπλέον, τα κύτταρα κατανέμονται ομοιόμορφα. Συχνά συνυπάρχει παζετοειδής επέκταση των νεοπλασματικών κυττάρων στα τοιχώματα παρακείμενων πόρων.

Η διάταση των λοβιακών μονάδων μπορεί να είναι μεταβλητή, από ήπια έως μεγάλη. Στην άτυπη λοβιακή υπερπλασία παρατηρείται μικρή διάταση, σε λιγότερες από τις μισές αδενοκυψέλες, ενώ στο λοβιακό καρκίνωμα *in situ*, περισσότερες από τις μισές αδενοκυψέλες εντός της τελικής πορολοβιακής μονάδας, διατείνονται (Εικόνα 6). Ιδιαίτερα, σε ορισμένες πιο εκτεταμένες βλάβες, η διάκριση μεταξύ της λοβιακής νεοπλασίας και του DCIS μπορεί να είναι δύσκολη. Για παράδειγμα, σε ορισμένες περιπτώσεις, παρατηρείται ένας ομοιόμορφα κατανεμημένος, μονότονος πληθυσμός τόσο εντός των πόρων όσο και εντός των λοβίων. Η ανοσοϊστοχημική χρώση με E-cadherin μπορεί να είναι χρήσιμη, σε τέτοιες περιπτώσεις, για τη διάκριση της λοβιακής νεοπλασίας από το DCIS, καθώς το τελευταίο εμφανίζει, συνήθως, έντονη μεμβρανική έκφραση της E-cadherin, ενώ στη λοβιακή νεοπλασία η έκφραση αυτή απουσιάζει ή είναι ασθενής. Ωστόσο, ο εν λόγω δείκτης μπορεί να μην είναι πάντοτε διαγνωστικός της λοβιακής νεοπλασίας ή να παρουσιάζει ποικίλα επίπεδα έκφρασης, σε ορισμένες περιπτώσεις, οπότε θα πρέπει να εκτιμηθεί, επίσης, η έκφραση της  $\beta$ -catenin, της  $\alpha$ -catenin και της p120-catenin. Η τελευταία παρουσιάζει κυτταροπλασματική έκφραση στη λοβιακή νεοπλασία.

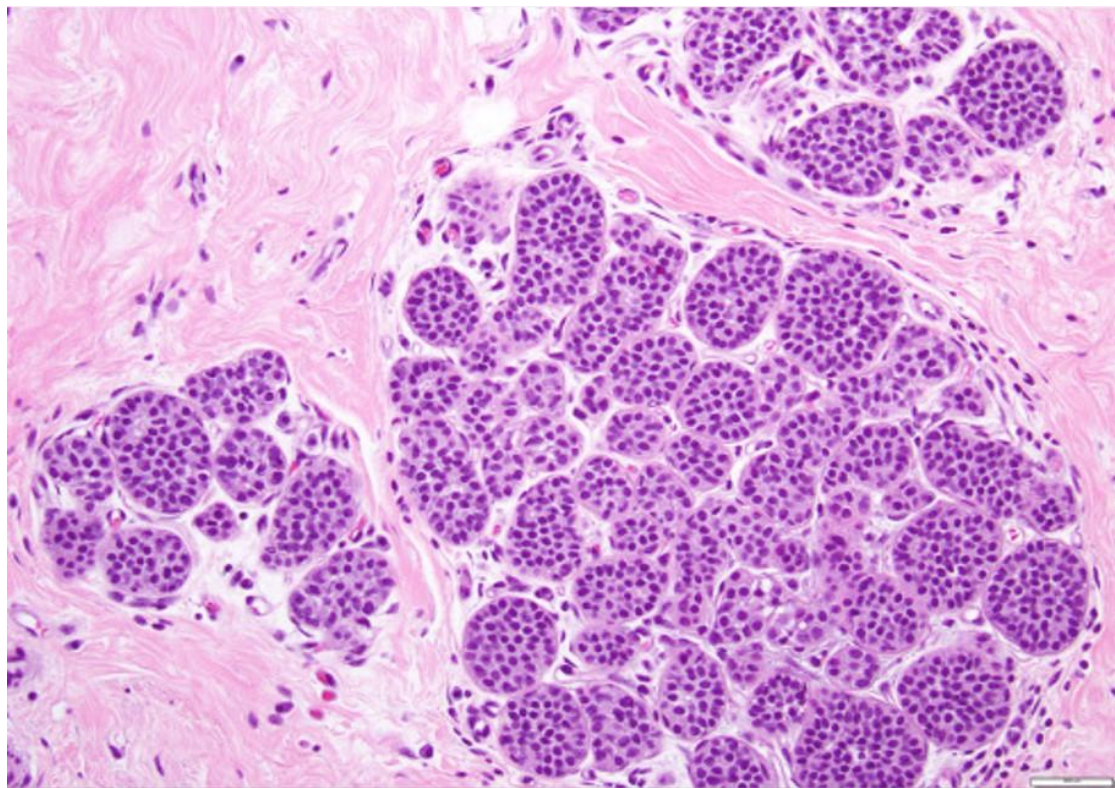


Εικόνα 6: Άτυπη λοβιακή υπερπλασία (H/E).

Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι στο 15% των λοβιακών αλλοιώσεων διατηρείται έκφραση της E-Cadherin, αλλά με ανώμαλο πρότυπο, γι' αυτό και απαιτείται, πάντα, η μορφολογική εκτίμηση των αλλοιώσεων, ενώ έχουν, επίσης, αναφερθεί υβριδικές μορφές πορογενούς και λοβιακής αλλοίωσης.

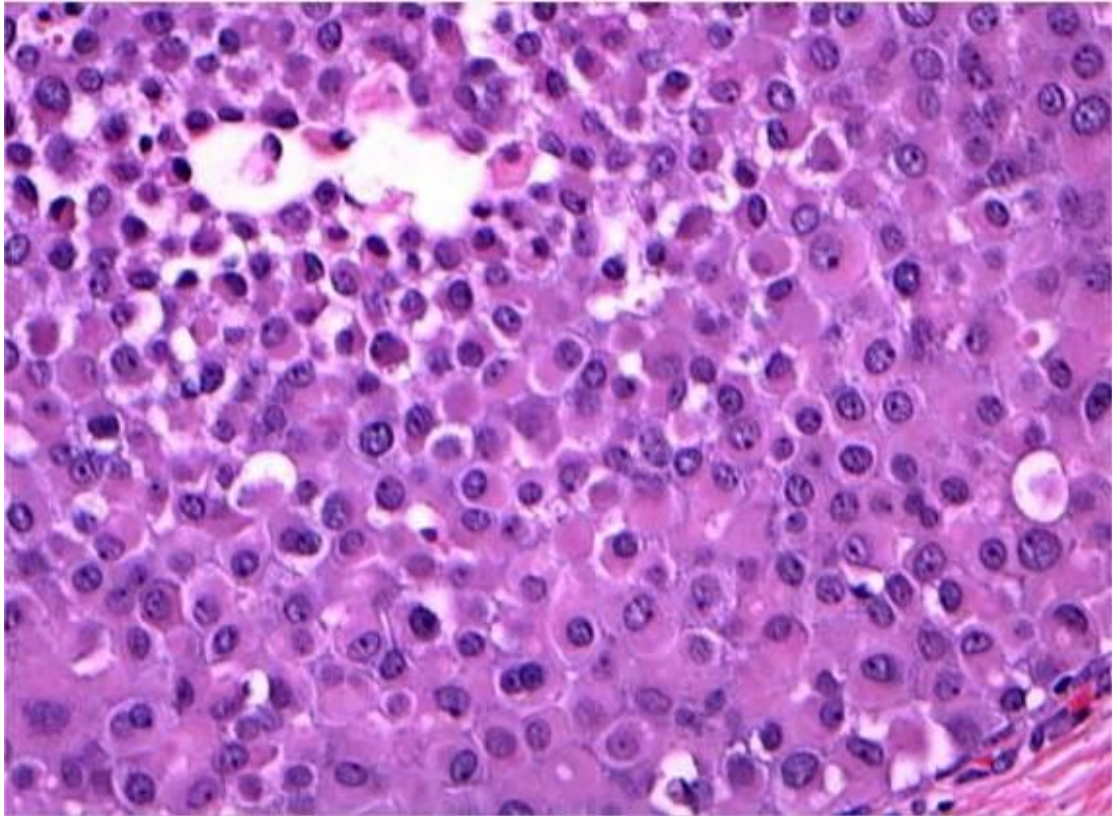
### ***Υπότυποι του (in situ) λοβιακού καρκινώματος***

Το **κλασσικό** LCIS χαρακτηρίζεται από την παρουσία κυττάρων, όπως αυτά περιγράφηκαν παραπάνω (Εικόνα 7).

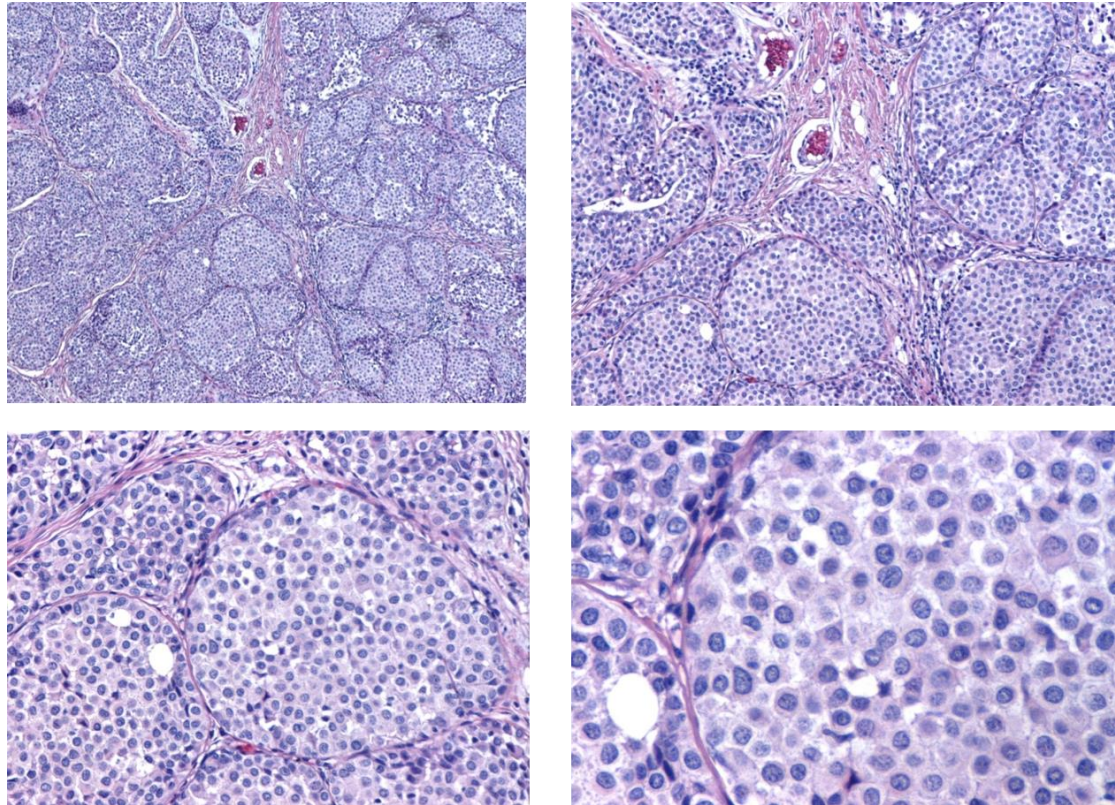


Εικόνα 7: Μη διηθητικό (in situ) λοβιακό καρκίνωμα, κλασσικού τύπου από κύτταρα τύπου A (H/E).

Αναγνωρίζονται, επίσης, άλλοι δύο μορφολογικοί υπότυποι του LCIS, το **πλειόμορφο** (Εικόνα 8) και το **παραγωγικού τύπου (florid)** (Εικόνα 9).



Εικόνα 8: Μη διηθητικό (in situ) λοβιακό καρκίνωμα, πλειόμορφου τύπου, με εν μέρει πλασματοκυτταροειδείς χαρακτήρες (H/E).



Εικόνα 9: Μη διηθητικό (in situ) λοβιακό καρκίνωμα, παραγωγικού (florid) τύπου (H/E).

Τα κύτταρα του πλειόμορφου LCIS είναι μεγάλα, με έντονο πυρηνικό πλειομορφισμό (> 4 φορές το μέγεθος του λεμφοκυττάρου), ανάλογα των κυττάρων του υψηλόβαθμου DCIS, με ή χωρίς αποκρινείς χαρακτήρες. Συχνά παρατηρείται κεντρική νέκρωση και ασβεστώσεις. Το πλειόμορφο LCIS εμφανίζει λιγότερο συχνά έκφραση των ER, συγκριτικά με το κλασσικό, και μπορεί να συνοδεύεται από υπερέκφραση ή επαύξηση του HER2 ή και μετάλλαξη του TP53.

Στο παραγωγικού τύπου LCIS, τα κύτταρα είναι ανάλογα του κλασσικού, αλλά υπάρχει έντονη διάταξη των τελικών πορολοβιακών μονάδων ή των πόρων, με αποτέλεσμα μια συρρέουσα μάζα. Για να χαρακτηριστεί η αλλοίωση ως παραγωγικό (florid) LCIS, θα πρέπει να έχει τουλάχιστον ένα από τα δύο αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά, που ακολουθούν: 1) Ελάχιστο ή καθόλου ενδιάμεσο στρώμα μεταξύ των έντονα διατεταμένων κυψελίδων, των εμπλεκόμενων τελικών πορολοβιακών μονάδων, και 2) Μια διατεταμένη αδενοκυψέλη ή ένας διατεταμένος πόρος θα πρέπει να καταλαμβάνει περιοχή αντίστοιχη των 40-50 κυττάρων σε διάμετρο.

### **Ενδεικτική βιβλιογραφία**

- WHO Classification of Tumors. Breast tumors, IARC, 5<sup>th</sup> edition, 2019.
- O' Malley F., Pinder S., Mulligan A.M. Breast Pathology – A volume in the series “Foundations in Diagnostic Pathology”, Elsevier Saunders, 2<sup>nd</sup> edition, 2011.