

ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

Под редакцията на Г. Байчев

Авторски колектив:

Г. Байчев, Ж. Михайлова, В. Първанова, И. Иванов,
С. Поповска, И. Инков, Д. Зиновиева, И. Гиндева,
Д. Йорданов, С. Сергиева, И. Михайлова,
В. Йорданов, Св. Цветанов, Н. Кючуков,
В. Даскалов, Е. Атанасова, А. Димитрова, Г. Кесов,
Т. Бадаров, Д. Петкова-Нелова, Д. Димитров,
А. Гончаров, А. Иванчева, В. Петрова, В. Мегданова,
Р. Павлова, Е. Адърска

София, 2014 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ИСТОРИЯ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА - А.Иванчева, А.Гончаров.....	9
II. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ НА ГЪРДАТА - А.Гончаров, Г.Байчев, И.Иванов, А.Иванчева.....	15
2.1. Ембрионално развитие.....	15
2.2. Анатомична и хистологична структура на гърдата.....	16
2.3. Лимфна система на млечната жлеза.....	17
2.4. Хистологична структура на млечната жлеза.....	20
2.5. Нормална ехографска анатомия на гърдата.....	24
2.6. Мамографска анатомия на нормалната млечна жлеза.....	25
2.7. Етапи в развитието на млечната жлеза.....	26
2.8. Особенности на гърдата при мъжа.....	28
III. ГЕНЕТИКА: РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА - Н.Кючуков.....	31
3.1. Въведение.....	31
3.2. Генетична предиспозиция към РМЖ.....	32
3.3. Генетични тестове. Видове модели за генетична предразположеност.....	38
3.4. Изводи относно вероятността за наследствени видове рак.....	39
3.5. Синдроми на РМЖ.....	40
3.6. Специфични синдроми.....	42
3.7. Генетична перспектива.....	45
IV. ОСНОВНИ КЛИНИЧНИ СИМПТОМИ - И.Инков, Г.Байчев, Г. Кесов.....	48
4.1. Опипваща се туморна формация.....	48
4.2. Болки в млечната жлеза (масталгия).....	51
4.3. Секреция от зърното.....	56
4.4. Кожни промени в областта на зърното и ареолата.....	60
V. ДИАГНОСТИКА НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА НА ГЪРДАТА - В.Йорданов, Г.Байчев, С. Сергиева, Д.Йорданов....	62
5.1. Клинични методи за изследване на млечната жлеза.....	62
5.2. Изобразителни методи.....	64
5.3. Патоморфологични (биопсични) методи.....	82
VI. ДОБРОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА - И.Инков, Г.Байчев, И. Иванов.....	91
6.1. Аномалии в развитието и растежа на млечната жлеза.....	92
6.2. Възпалителни и реактивни заболявания на гърдата.....	104
6.3 Доброкачествени тумори на млечната жлеза.....	118

VII. ФИБРОКИСТИЧНА БОЛЕСТ - Г.Байчев, И. Инков, И. Иванов, А. Димитрова	131
7.1. Етиология и патогенеза.....	131
7.2. Честота на фиброкистичната болест.....	134
7.3. Форми на фиброкистичната болест.....	134
7.4. Класификация според риска от развитие на карцином на гърдата	151
VIII. СКРИНИНГ НА КАРЦИНОМА НА ГЪРДАТА - Г.Байчев.....	156
IX. ВИСОКОРИСКОВИ СЛУЧАИ ЗА РАЗВИТИЕ НА РМЖ. ТАКТИКА - Г.Байчев, Св. Цветанов.	160
9.1. Високорискови жени. Оценка на риска от последващ карцином.....	160
9.2. Високорискови пациентки след перкутанна биопсия	163
9.3. Профилактични дейности	165
X. НЕОПЛАЗМИ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА	171
10.1. Епидемиология на заболяването и рискови фактори - Г.Байчев.....	171
10.2. Молекулярна патология на карцинома на гърдата - С.Поповска	176
10.3. Патоморфология на неоплазмите - И. Иванов.....	191
10.4. Прогностични и предиктивни фактори - Г.Байчев,Т.Бадаров	235
10.5. Клинични прояви и форми на РМЖ. TNM класификация и стадии - Г.Байчев,Н.Кючуков.....	241
10.6 Хирургично лечение - Г.Байчев, Д.Йорданов, И.Инков, Св.Цветанов.....	249
10.7. Хипофракционирано лъчелечение при карцином на млечната жлеза – основания за промяна на лъчетерапевтичния стандарт? - В.Първанова, И.Михайлова.....	272
10.8 Лекарствено противотуморно лечение при болни с рак на млечната жлеза	293
Ж.Михайлова, Д.Петкова-Нелова, В.Петрова, В.Мегданова	
10.9. Тактика за комплексно лечение на РМЖ - Г.Байчев, Ж.Михайлова, Д.Йорданов, В.Първанова	318
XI. РАК НА ГЪРДАТА И БОЛКА - И. Гиндева	324
11.1. Понятие за ракова болка.....	324
11.2. Механизми на болката	325
11.3. Болка при пациенти с рак, причинена директно от тумора	325
11.4. Болка, причинена от противотуморна терапия	330
11.5. Прогноза на хроничната постоперативна болка при рак на гърдата	333
11.6. Болка, несвързана с тумора или лечението му	334
11.7. Оценка на болката.....	335
11.8. Лечение на болката.....	337
XII. ДОПЪЛНИТЕЛНИ И АЛТЕРНАТИВНИ МЕТОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РМЖ - И.Инков, Н.Кючуков.....	346
XIII. BREAST UNIT – МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ПОДХОД ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА - Г.Байчев ,И.Инков, В. Даскалов	350

XIV. РОЛЯ НА МЕДИЦИНСКАТА СЕСТРА ПРИ ГРИЖА НА ПАЦИЕНТИ С РМЖ - И.Инков, Р.Павлова.....	353
XV. ПРАВНИ АСПЕКТИ - Д. Зиновиева.....	357
15.1 Нормативни актове	357
15.2 Профилактика, скрининг, регистри	358
15.3. Диагностика и лечение	360
15.4. Онкологична диагноза и следоперативни медицински грижи – правен режим	363
XVI. ПСИХООНКОЛОГИЯ: ПСИХОПАТОЛОГИЧНА И ПСИХОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИ С РМЖ - Е.Атанасова	365
16.1. История на психоонкологията – кратък обзор	365
16.2. Развитие на психоонкологията в България.....	366
16.3. Предмет на психоонкологията	367
16.4. Специфика на психичните процеси при пациенти с онкологични заболявания.....	371
16.5. Особености на личността на пациенти с РМЖ по време на лечение.....	372
16.6. Психични разстройства при пациенти с онкологична патология.....	374
16.7 Качество на живот	377
XVII. ДУХОВНИ ИЗМЕРЕНИЯ НА БОЛЕСТТА - Д. Димитров.....	383
XVIII. РАКЪТ НА ГЪРДАТА И ОБЩЕСТВОТО - Е. Адърска.....	386

7.1. Етиология и патогенеза

Фиброкистичната болест представлява съвкупност от хормонално-индуцирани пролиферативни (апокринна метаплазия, епителна хиперплазия и аденоза) и регресивни (фиброзиране, хиалинизиране) процеси, водещи до структурно преустройство на гърдата (1, 18, 37, 71).

Клинично заболяването се свързва с недобре ограничени уплътнения на млечната жлеза, обикновено болезнени предменструално и прогресиращи преди менопаузата. Липсва ретракция на кожата, а секреция от зърното се наблюдава рядко. В литературата се използват и някои други определения като мастопатия, хроничен кистичен мастит, кистична болест, епителиална дисплазия и болест на Schimmelbusch.

Независимо, че концепцията за "fibrocystic disease" е изложена от Reclus и Schimmelbusch преди повече от век, етиопатогенезата на тези най-често срещани заболявания на млечните жлези не е напълно изяснена и до днес (71,84).

Тяхната хормонална зависимост е много вероятна и симптоматологията най-често варира според менструалния цикъл, но непосредствена ендокринна зависимост невинаги може да се докаже, поради хетерогенността от обстоятелства (генетични, възрастови, диетични и др.), които модулират честотата и развитието им.

• Етиологични концепции

Има много теории по отношение на евентуалните етиологии за фиброкистичната болест като една от най-често срещаните е пролиферация с различно оцветяване на апокринния епител. Все още няма консенсус за това дали характерният „розов“ епител на Lendrum, който микроскопски и структурно прилича на апокринни потни жлези, произлизащи от потната жлеза, е нормална структура в гърдата или метапластична, или е развита в резултат на епителна дегенерация.

Установено е, че еозинофилното оцветяване на апокринния епител се дължи на повишеното количество митохондрии. Въпреки че метапластичната теория е общоприета, все още се оспорва

откриването на клетки, положителни за протеин-15 (GCDFP-15) при кистична болест, маркер за апокринни клетки при развита фетална тъкан на гърдата. В допълнение на GCDFP-15, при кистична болест може да се идентифицира и протеин-24 -GCDFP-24. Тези протеини са главна компонента на протеините, които естествено присъстват в аспирираната от кистите течност при фиброкистични състояния. Протеините GCDFP-15 и GCDFP-24 могат да бъдат разпознати само при имунохистохимично изследване на апокринния епител, но не и при нормална тъкан на гърдата. GCDFP-15 има най-висока концентрация в аспирираната течност от кистата и е в продължително изследване при няколко тумора отнасящи се до апокринния епител. Първоначалното проучване на Mazoujian и сътр. потвърди GCDFP-15 като специфичен маркер за апокринна диференциация.

Simard и кол. са демонстрирали, че андрогените стимулират продукцията на протеините GCDFP-15 и GCDFP-24 в клетъчния епител при карцином на гърдата, докато естрогените потискат концентрацията на тези маркери. (цит. по 12)

Нормално апокринният епител експресира андрогенни рецептори, но липсват рецептори за прогестерон и естроген.

Въпреки липсата на естроген- α в апокринния епител на гърдата, Shabaan и кол. са установили експресия на естроген- β рецептор при апокринна метаплазия и други доброкачествени състояния на епитела, имащи отношение при поведение на карциногенеза. Апокринните карциноми са рецептор-отрицателни за естроген и прогестерон.

Тъй като заболяването достига своя пик в перименопаузалния период в патогенезата му се наблюдават няколко хормонални аномалии като хиперпролактинемия, повишени нива на естроген, понижени прогестеронови нива и излишък на тироидни хормони. Въпреки това промените в хормоналните нива не са били постоянни при всички пациенти, за да се определи етиологичен фактор (12).

• Молекулярна патология на фиброкистичната болест

Апокринният епител се счита като присъща характеристика на фиброкистичната болест и наличие-

то на апокринни клетки при биопсия на млечната жлеза обикновено не притесняват патолозите. Въпреки това, тази гледна точка се променя с течение на времето поради подробното проучване на тази лезия и прилагането на молекулярни маркери. Съществуват доказателства на молекулярно ниво, че някои доброкачествени форми на апокринния епител могат да бъдат потенциално неопластични.

Установена е висока честота на апокринния епител с папиларна пролиферация при експресия на C-трус и gas протеини. Тъй като и двата онкопротеина са експресирани при някои видове карциноми, присъствието им в папиларния апокринен епител се смята като възможен индикатор за малигна болест. Една от най-големите промени, които настъпват в канцерогенезата е липсата на хетерозиготност (ЛОХ), и това е оценено от Washington и кол., които са изследвали 32 биопсии от гърда с кистична болест. Двадесет от пациентките били постменопаузални, а при 14 от лезиите на апокринна метаплазия се установила ЛОХ. ЛОХ били оценени при 9p, 11p, 13q, 16q, 17p и 17q, тъй като тези хромозомни локуси показват висока честота на ЛОХ при тумори в гърдата. Липса на хетерозиготност била установена при 6/27 нормални терминално-дуктуло-лобуларни единици (TDLUs), 4/23 аденози, 4/21 дуктални хиперплазии и 10/19 апокринни метаплазии. В заключение авторите на проучването хипотезирани, че апокринния епител може да произлиза от генетично променени клетки, които да доведат до карцином (12, 85, 89).

В отделно проучване е изследвана сравнителната геномна хибридизация при доброкачествена апокринна хиперплазия, апокринен дуктален карцином ин ситу и апокринен инвазивен карцином за оценка на появата на генетични промени при тези лезии. Средният брой на генетичните промени при апокринна хиперплазия бил 4.1 (n=10), апокринен дуктален карцином ин ситу, 10.2 (n=10) и инвазивен апокринен карцином, 14.8 (n=4). Доказано е припокриване в генетичните изменения при апокринната папиларна хиперплазия, дуктален карцином и инвазивен карцином. Загуби в 1p, 16q и 17q и печалби в 2p и 13q са били открити при многобройни случаи от трите типа пролиферации (хиперплазия, ин ситу и инвазивен карцином). Въз основа на широко разпространеното мнение, че има прогресия от хиперплазия през ин ситу до инвазивен карцином, авторите предположили, че хромозомните изменения могат да бъдат ранни промени при карциногенезата на апокринния карцином на гърдата. Откриването на генетични промени в папиларната апокринна пролиферация също предполага, че част от тези лезии могат да бъдат клонални неоплазми. Припокриването на

някои хромозомни аномалии с апокринен дуктален карцином предполага апокринната папиларна хиперплазия като вероятен незадължителен прекурсор на апокринен карцином (12).

Известно е, че пролиферацията на епителните клетки на млечните жлези е най-висока в късната лутеална фаза, което се дължи главно на пика на стероидните хормони, а някои фактори, като жлезна диференциация, наблюдавана при лактация, я забавят (22,47).

Тъканните нива на естрогени в гърдата варират и в зависимост от наличието на прекарана бременност - по-ниски са при раждали пременопаузални жени, в сравнение с нераждали такива.

Независимо, от големия брой проучвания интерпретацията на хормоналните разлики между доброкачествените заболявания и нормалната жлеза са трудни.

Обект на интензивни експериментални и клинични изследвания са и някои други фактори, имащи отношение към тези заболявания, а именно:

- **Раса**

В един голям епидемиологичен обзор, V. Ernster не открива статистически достоверни разлики между заболяемостта при различните раси (цит. по 27). Поради съществуващата зависимост между етническата принадлежност и някои други фактори, имащи отношение към фиброкистозните процеси на млечните жлези, като раждания, затлъстяване и социално-икономически статус, на основата на наличните фактори е трудно да се даде категорична оценка за значението на расата.

- **Възраст на настъпване на менархе и менопауза**

Времето на първата менструация няма отношение към заболяемостта от бенигни епителни процеси на млечните жлези (27).

За разлика от това, има повишаване на риска от фиброкистична болест при по-късно настъпване на менопаузата, вероятно поради по-продължителната естрогенна експозиция, на която са подложени гърдите в тези случаи. P. Cole и кол. съобщават за релативен риск, съответно от 3,0 и 1,4 за възраст на последна менструация над 52 години и 49-51, в сравнение с контролната група под 49 години (13).

- **Раждания**

Има данни за по-голям риск от развитие на фиброкистично заболяване при нераждали жени. Същевременно, по-големият брой раждания влияят благоприятно и протектират развитието на епителните пролиферативни заболявания (36, 47).

За разлика от карцинома на гърдата, тук липсват данни за ролята на късното първо раждане (над 30-годишна възраст) като рисков фактор.

- **Кърмене**

Въпреки, че няма публикувани статистически данни, доказващи влиянието на кърменето върху доброякаствените заболявания, повечето автори предполагат, че по-големият брой раждания и по-дългото кърмене имат протективен ефект върху млечните жлези. Същевременно има съобщения за повишаване на риска от пролиферативни заболявания при продължителна лактация (27).

- **Образование и социално-икономически статус**

A. Nomura и кол. установяват релативен риск за фиброкистична болест от 1,8 при жени с обучение, продължаващо повече от 13 години, в сравнение с по-ниско образованата група (под 11 години) (53). Честотата на бенигнените процеси на млечните жлези е по-голяма в САЩ и Западна Европа, но това може да бъде обяснено и със съществуващите там просветни и скринингови програми, поради което жените с по-висок социално-икономически статус търсят по-често лекарска консултация и редовно преглеждат гърдите си.

- **Фамилна обремененост за РМЖ**

Има проучвания (A. Nomura и кол., S. Duffy и кол.), в които не се намира зависимост между анамнестичните данни за фамилност и заболяемостта от фиброкистозна мастопатия, докато други (H. Pastidesetal), установяват релативен риск от 2,8 при наличие на майка или сестра с карцином на млечната жлеза (цит. по 27).

- **Затлъстяване**

Независимо от изследванията, доказващи протективния ефект на по-високия body mass index (kg/m²) върху бенигнената патология на гърдите, наднорменото тегло не може да бъде препоръчано, поради потенциалните си други странични ефекти върху здравето на жените.

- **Начин на хранене**

Установено е, че намаляването на мазнините в диетата, съчетано с увеличен прием на каротеноиди и витамини (A, E и C), редуцира статистически достоверно честотата на пролиферативните заболявания и серумните нива на естрадиола, като същевременно се намалява и рискът от развитие на РМЖ (53, 90).

Ефектът от употребата на алкохол е проучван от редица автори. Констатирано е, че няма корелация (релативен риск =1,0) между повишената му консумация и бенигнените заболявания на гърда-

та, но същевременно е доказано, че честият прием на алкохол увеличава серумните естрогенни нива (53, 90).

През последните години активно се проучва консумацията на кафе, чай, шоколад и напитки със съдържание на кофеин, тъй като те произвеждат метилксантини, които имат влияние върху развитието на кистична болест. Minton и кол. предложили, че метилксантините потискат действието на цАМФ фосфодиестераза и цГМФ фосфодиестераза и по този начин се увеличават тъканните нива на АМФ и ГМФ, което при жените може да доведе до поява на фиброкистични уплътнения. При последвалото проучване авторите съобщили намаляване на симптомите при 65 % от 20 жени, които се отказали от приема на метилксантини в продължение на 1 до 6 месеци.

Друго проучване тип случай-контрола, което включвало 634 жени с фиброкистична болест и 1066 контроли, потвърдило положителната връзка на кистичната болест с приема на кофеин. Жените, които са консумирали 31-250 мг кофеин на ден имат 1,5 пъти повишен риск за развитие на фиброкистични уплътнения, докато рискът при тези, които са приемали повече от 500 мг дневно е бил 2,3 пъти по-висок. Това проучване също отчита повишена консумация на кофеин при жени с лобуларна хиперплазия, склерозираща аденоза и папиломатозни лезии (12).

- **Орални контрацептиви**

Тяхната продължителна употреба при пременопаузални жени увеличава релативния риск от развитие на РМЖ от 1,43 за прием от 49 до 96 месеца до 1,74 за прием над 97 месеца, но същевременно е установено, че тези препарати намаляват вероятността от поява на фиброаденом и могат да редуцират симптоматиката на фиброкистозната болест (53).

- **Хормозаместваща терапия**

Според проучвания при постменопаузални пациентки, продължителната хормонозаместваща терапия - над 5 и над 10 години увеличава релативния риск от фиброкистозни заболявания, съответно на 3,7 и 4,3. Настъпващите пролиферативни процеси са по-отчетливо изразени при комбинирана (естроген и прогестерон), в сравнение със само естрогенозаместващо лечение (27).

Тези наблюдения, обаче донякъде се свързват с повишеното медицинско внимание по време на това лечение. Същевременно, след дълготраен хормонален прием се отчита мамографски повишена плътност на жлезния паренхим, което е предпоставка за намаляване на точността на рентгеновото изследване.

7.2. Честота на фиброкистичната болест

Определянето на заболяемостта в цялата популация е до известна степен затруднено, поради недостатъчното медицинско внимание, което се отделя върху тези проблеми. Жените, които се диагностицират и евентуално лекуват, са само една част от всички случаи.

Ето защо има автори, които съдят за актуалната честота по резултатите от проучвания на големи аутопсионни серии.

В един обзор на осем такива студии за периода 1919 - 1957 г. H. Davis и кол. определят честотата на фиброкистичната болест (дефинирана като микро- и макрокисти или епителна хиперплазия) при жени, които през живота си не са имали клинична симптоматика на доброкачествено заболяване на гърдата на 58,5 % (424 случая на 725 аутопсии). В две по-късни проучвания на M. Nilsen и кол. и S. Vartow и кол. се съобщава за наличие на кисти, съответно в 54 % и в 61 % от случаите (цит. по 27).

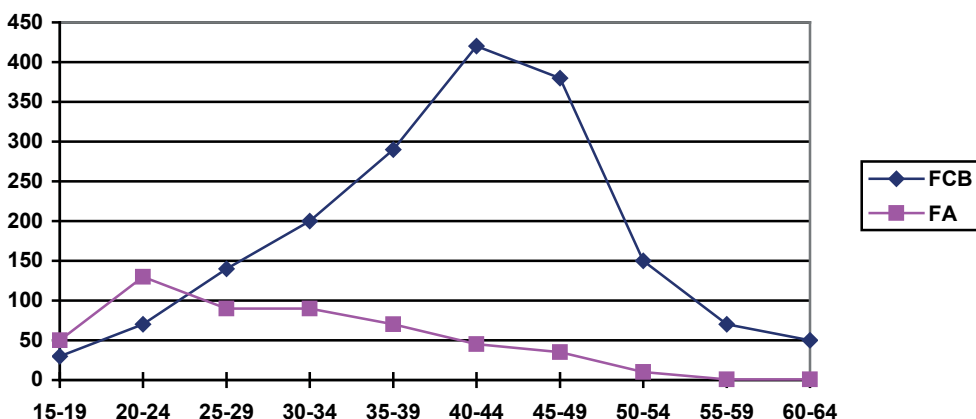
При извършване на двустранна субкутанна мастектомия по време на аутопсия при 100 постменопаузални жени с млечни жлези без клинична симптоматика R. Sarnelli и кол. намират фиброкистозни изменения в 54 % от случаите. В 14 % е установена епителна хиперплазия с начална атипия, а в 3 % огнищна хиперплазия.

Според обобщени епидемиологични проучвания, всяка втора жена има в някаква степен фиброкистично заболяване на гърдите и всяка пета развива фиброаденом (фиг. 7.2.1)

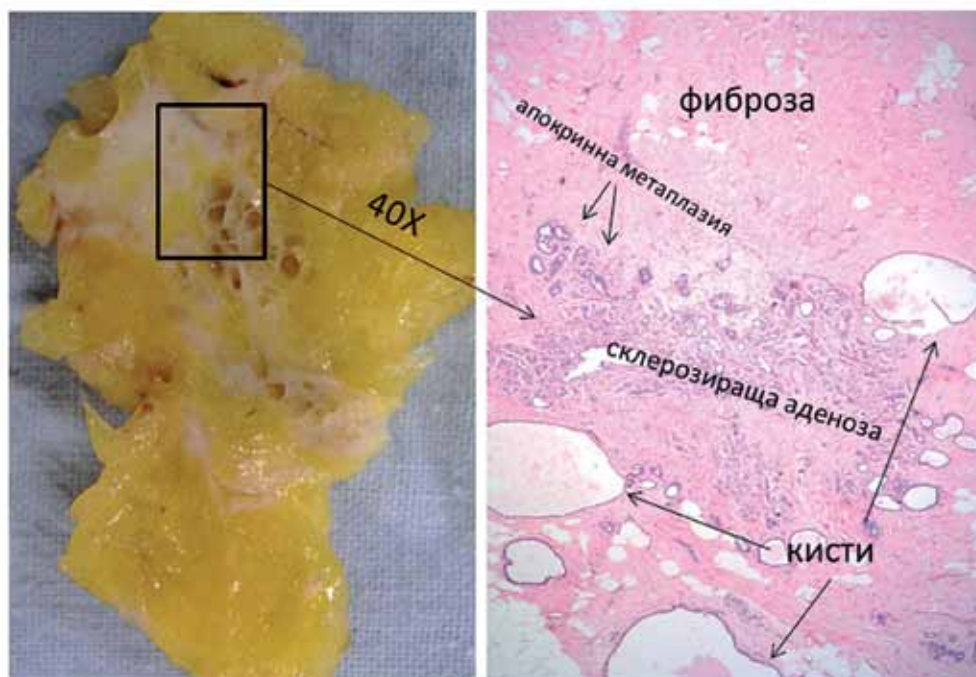
Същевременно, сравнявайки резултатите от биопсични серии и общата заболяемост, се вижда, че само 10-20 % от доброкачествените процеси на млечните жлези се верифицират хистологично.

7.3. Форми на фиброкистичната болест

Независимо, че в клиничната практика фиброкистичната болест се употребява главно като диагностичен термин, микроскопски тя се характеризира с редица компоненти, имащи обособени патомо-



Фиг. 7.2.1 Заболяемост от фиброкистична болест (FCB) и фиброаденом (FA) (27)



Фиг. 7.3.1 Форми на фиброкистичната болест

рофологични диагнози, а именно кисти, фокална фиброза, апокринна метаплазия, аденоза, радиерни склерозиращи лезии, епителна хиперплазия (1, 19, 29).

7.3.1. Фиброкистични промени, дуктектазия, метаплазии на мамарния епител

А. Фиброкистични промени

Фиброкистичните промени се характеризират с наличието на различно изразени изменения в терминалните дуктулобуларни единици, апокринна метаплазия на жлезния епител и фиброза на мамарната строма (49, 80). Според Tot T и кол. (83), описаните фиброзни и кистични находки в гърдата са вариант на нормалната мамарна морфология и следва да се определят с термина „фибро-кистични промени“ в случаите, в които са налични мамографски, клинични данни и субективни оплаквания от страна на пациента.

Макроскопска характеристика:

Макроскопската характеристика на фиброкистичните промени включва наличие на прозрачни или леко синкави на цвят кисти с размери до 1-2мм и различно изразена, мековата, белезникава фиброзна тъкан (80). Възможно е наличието и на единични макрокисти с размер до 10-20мм (49). Тези кисти могат да бъдат прости, гладкостенни, еднокамерни или комплексни (29). Последните изискват внимателно и пълно хистологично изследване. (Фиг.7.3.1)

Цитологична и хистологична характеристика:

Находката при тънкоиглена аспирационна цитология от гърда с фиброкистични промени се характеризира с наличието на пенести клетки, хистиоцити, групички еднореден епител и апокринни клетки (46,80,) (Фиг. 7.3.2). Описаната находка не е специфична и може да се наблюдава с известни вариации

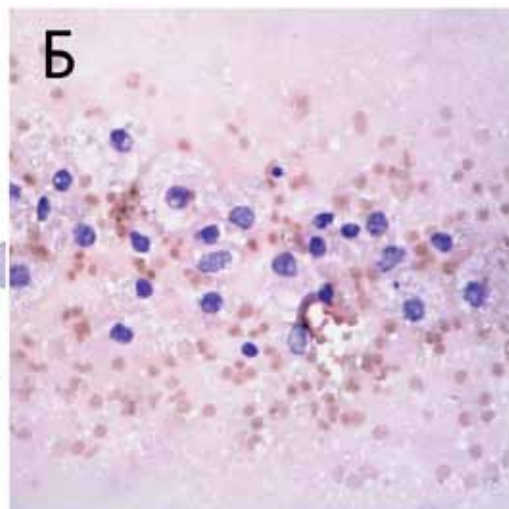
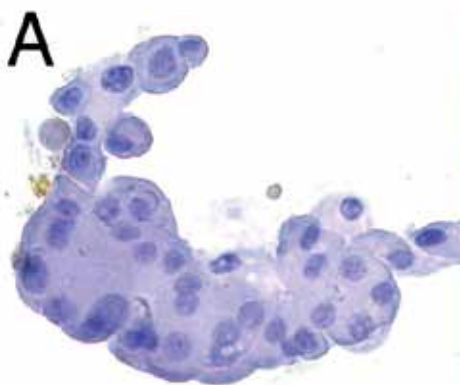
също така при кисти на гърдата и дуктектазия. Хистологично се установява кистично дилатирани канали, при които не се установяват хистохимично еластични влакна, наличие на апокринна метаплазия, различно изразена фиброза на интралобуларната мамарна строма и микрокалцификати. При руптура на кисти може да се наблюдава възпалителна реакция (49, 80).Наличието на еластични влакна може да бъде доказано с хистохимично оцветяване по Вайгерт.

Б. Кисти на млечната жлеза (кистична болест)

Кистите на млечната жлеза са най-честото заболяване, поради което пациентите постъпват в клиниката по диагностика и лечение на заболявания на гърдата. Това е един факт с елемент на изненада, тъй като е установено, че 10,7 % от всички жени ще развият симптоматика при кистична болест по време на техния репродуктивен живот.

Подобно на много други лезии в гърдата, кистите са описани за пръв път от сър Astley Cooper през 1831 година (44).

Размерът на кистите варира от такива, каквито могат да бъдат забелязани с просто око до кисти с размери 4-5 мм в диаметър. Често се появяват по няколко на брой в около 2-3 см площ в диаметър. Това са т.нар кисти на „синия купол“, които класически се обозначават като доброкачествено заболяване. Тези малки кисти са без съществено значение, освен потенциала им своевременно да образуват по-големи кисти. Големите кисти са тънкостенни. На цвят са по-кафяви отколкото сини, поради кафеникаво опалесцентната течност в тях. Обикновено се проявяват като индивидуална киста, но единичната палпируема киста в някои случаи е вероятно да бъде с изява на множествени, билатерални кисти, които в по-голямата част са непалпируеми.



Фиг. 7.3.2 Възможна цитологична находка от гърда с фиброкистични промени.А) Група апокринни клетки ХЕ 400х; Б) Хистиоцити и пенести клетки на фона на еритроцити ХЕ 400х.

Кистите могат да бъдат единични или множествени. Те са покрити с еднослоен епител, който може да се раздели на два типа: високи, кубични секреторни епителни клетки или атенюирани, плоски клетки.

Течността, съдържаща се в кистите показва широк спектър на изяви, които са в границите от ясна до силно помътнена или от светлокафява, преминаваща в сиво до почти черна.

Тези течности се състоят от различни химични вещества, включващи пигментирани продукти на апокринната секреция, липофусцин продукти на пероксидирания липопротеин, разпадните продукти на хемоглобина и евентуално секреторни продукти свързани с диетата. Те не съдържат кръв, освен ако няма наличие на неоплазма.

Множествените кисти са често непалпируеми, което се дължи на обема на кистата, позволяваща да се слива със заобикалящата я гръдна тъкан при подобна консистенция.

Има оскъдни данни в литературата относно динамиката на секреция и реабсорбция на течността от кистичния епител или през стената на кистата, процес, който може да доведе до бърза промяна в обема ѝ (12).

За разлика от това изследователите добре са проучили биохимията на кистичната течност. Тя съдържа много стероидни хормони, бета човешки хорион гонадотропин (β HCG) и релаксин, туморни маркери като фетопропротеин и карциноембрионален антиген (CEA), и „онкопротеини на кистичната болест“ като много от тях са открити в по-високи концентрации от кръвта, предполагайки активен секреторен процес (44).

□ ПАТОГЕНЕЗА И ВИДОВЕ КИСТИ

Установено е, че всички макрокисти произлизат от апокринния епител в терминалната дуктуло-лобуларна единица (ТДЛЕ). Повишената секреция на епитела се усложнява от осмотичните ефекти на секреторните продукти, което води до прогресивна дилатация на ТДЛЕ и в резултат на това се образува микрокиста. Дилатацията първоначално се ограничава до ацини, съдържащи апокринен епител. (Това противоречи с инволутивните микрокисти без апокринен епител, които са често срещани при постменопаузални жени). Ако апокринните микрокисти се уголемят, те ще се разделят на два типа: тип 1 макрокиста, съдържаща активно секретиращ апокринен епител с консистенция подобна на вътреклетъчната течност и тип 2 макрокисти с плосък епител и съдържание, сходно с извънклетъчната течност. Тип 1 кистите са по-склонни да се появяват при пациенти с множествени или рецидивиращи кисти, които имат нисък риск за послед-

ващ карцином на гърдата (44, 86).

Сър Alan Parks е един от първите автори, който обръща внимание на проблема като описва процеса на кистична лобуларна инволуция. При този процес лобулите развиват микрокисти по време на инволуция като същевременно се запазва част от специализираната лобуларна строма около епителните ацини. Докато това се случва, лобулът може да продължи до завършване на инволуцията, но ако специализираната строма се замести с фиброзна тъкан преди малките кисти да са регресирали, кистозната промяна може да персистира. С течение на времето много малки кисти, представляващи ацини на лоб ще се обединят, за да образуват по-малък брой по-големи кисти. Това е най-обикновената форма на микрокистична промяна и е често срещана при постменопаузални жени. Лобуларният произход на макроскопските кисти е описан от Azzopardi, който показва стойността на еластичните влакна, демонстрирайки, че всяка киста произлиза от лоб. Повечето макрокисти се наблюдават при пременопаузални жени и изчезват в менопаузата.

Много автори са докладвали за втори тип микрокиста, покрити с апокринен метапластичен епител и направили заключение, че обструкцията на канала на лоба, води до увеличаване и конверсия на кубичните апокринни клетки до плосък кубичен епител или преди всичко малък епител. Приема се, че всички макрокисти са възникнали по този механизъм (16,44).

Този опростен подход дава основание да бъде разгледан от няколко страни за по-подробен анализ.

Първоначално резултатите от центъра за изследвания в Bradlow – Unit 14, показват, че кистите могат да попаднат в две основни групи в зависимост от съотношението на Na^+/K^+ в течността на кистата. Първата група кисти има ниска концентрация на Na^+ и висока на K^+ , наподобяваща вътреклетъчната течност и класифицирана като тип 1, другата група (тип 2) показва високо съотношение в концентрациите на двата йона, която е подобна на извънклетъчната течност. Установено е, че Тип 1 кистите обикновено се срещат при по-млади жени, които са имали по-малко раждания (цит. по 44).

В друго проучване, което включва 725 пациентки се наблюдава подобна бимодална изява на кистите. Тези открития потвърждават, че съществуват поне две популации от кисти, съответстващи с тези, покрити от апокринния епител, който е активно секретиращ при групата на повишената концентрация на K^+ и този на плоския епител, който играе ролята повече на пасивна мембрана. Тип 1 апокринните кисти се характеризират с тесни свързвания, при което целият транспорт е от кле-

тъчната пора, докато тип 2 кисти имат по-отслабени връзки и секрецията им се придвижва директно от плазмата в кистичната течност.

Това предполага, че прогресията от микро- до макрокиста зависи от баланса между секреция и реабсорбция и този баланс може да бъде нарушен по два начина: 1) вследствие на обструкция на дуктално дрениращия лобул, което води до обратно налягане и дилатация и 2) в резултат на доброкачествена епителна хиперплазия и фиброзна облитерация на лумена (цит. по 44).

В едно свое проучване Naagensen докладва, че тези кисти, при които покритието на епитела е папиларно имат по-голям риск за развитие на малигненост при макроскопска кистична болест.

В този контекст е интересно да се отбележи, че тип 1 кистите имат по-висока концентрация на хормони, андрогенови и естрогенови конюгати както и епидермален растежен фактор (ЕРФ). Конюгираните жлъчни киселини могат също да бъдат открити при кистична течност на гърдата със значителни по-високи концентрации при апокринния тип киста (по-висок канцерогенен риск) от плоскостенните кисти.

Torrisi и кол. установили, че нивата на ЕРФ в кистичната течност на гърдата били по-добър индикатор за пролиферативна епителна хиперплазия от концентрацията в отношението Na^+/K^+ .

Mannelo и кол. открили, че кистичния епител в гърдата секретира и акумулира голямо количество простатно специфичен антиген (PSA).

Dixon и сътр. доказали, че интравенозно приложеният хормон дихидроепиандростерон сулфат присъства в течността на апокринните кисти в размките на 2 часа и продължава да съществува в тях до 2 години.

Този процес може да се потисне от приложение на даназол, спиронолактон и масло от вечерна иглика.

Bundred и сътр. показали, че концентрацията на цинк алфа-2 гликопротеин, маркер за апокринен епител, се увеличава при кистозна течност на млечната жлеза и е с най-висока концентрация при микрокистите от тип 1 и най-ниска съответно при тип 2 кисти. Въпреки това нивата са 10 пъти по-високи в серума, потвърждавайки, че всички кисти произлизат от апокринния епител. Нивата също са по-високи при кистичната течност на пациенти, които последователно развиват рецидивиращи кисти (44, 64).

• Клинично изследване

Макроскопски кистите обикновено са асимптоматични и се откриват случайно при самоизследване. В някои случаи, остра болка може да привлече

вниманието на пациента при опипване на голяма по размер киста, която предизвиква дразнене в резултат на внезапно разпъване или изтичане на течност в заобикалящата тъкан. Болката може да се асоциира с изчезване на кистата, вследствие на руптура или изтичане на кистичната компонента в дуктуса. Болката обикновено не се свързва с менструалния цикъл, нито с промяна в размера на кистата.

Съществуват случаи, в които кистата може да комуникира със състояния като изтичане на секрет от мамилата или инжектиране на канал, при което секретът ще бъде типичен за кистичната течност.

Обикновено около 55% от кистите са открити в лявата гърда, а 45% в дясната, като отношението е идентично с това при фиброаденом. В над 60% от случаите се локализируют в горния външен и вътрешен квадранти. Кистите рядко се срещат в долната половина на гърдата. При клиничен преглед, физикалните характеристики варират в широки граници според редица фактори: размер, интракистично налягане, дълбочина и разположение в гърдата, и данни за заобикалящата гръдна тъкан. Големите кисти често се забелязват, когато пациентът е легнал по гръб като тялото е наклонено леко надолу. Като цяло кистата се усеща като гладка, напрегната структура, добре опипваща се до гръдната стена и до известна степен прикрепена към гръдната тъкан. По-големите кисти могат да се палпират като множествени.

В литературата се съобщава за случаи, при които една голяма киста може да измести заобикалящите лигаменти на Cooper и да причини ретракция на кожата, известна като "фалшива ретракция на Naagensen". Диагностичният проблем за щастие се решава чрез рутинно прилагане на иглена аспирация и ехография при всички „бучки“ (12,61).

Дълбоките кисти обикновено са по-повърхностни при млади пациенти с еластична гръдна тъкан.

Налице е сериозно клинично впечатление, че множествените кисти се срещат най-често при по-големи гърди, за разлика от единичните кисти наблюдавани при малки, плътни гърди. Въпреки това обаче не е установена връзка между възрастта и броят на кистите. Трудно е да се анализира групово проучване за оценка на истинската честота на субклиничните кисти. От жените, постъпващи в клиниката с болезнено уплътнение, ехографското изследване показва, че около 20 % от пациентките ще имат кисти, от които 20 % ще бъдат малки (<5мм), 40 % средни (5-15мм) или големи (>15мм) (44).

• Диагностика на кистичните уплътнения

На практика поведението при кистите започва обикновено с мамография, ехография, тънкоигле-

на аспирация и цитологично изследване на аспирираната течност.

Рентгенологичното изследване не е строго необходимо при диагностициране на кистична болест, но се прилага от повечето автори при пациенти над 35 годишна възраст като форма на скрининг за изключване на диагноза карцином на гърдата.

Ехографията обикновено показва дали се касае за множествени или билатерални кисти. Тъй като кистите са заоблени, овоидни или лобулирани с характеристика, подобна на фиброаденомите, е невъзможно да се направи рентгенологична диференциация, което подчертава водещата роля на ехографията при диагностика на кистична болест.

Пневмокистографията също е била използвана при аспирация на киста за откриване на кръвенеста течност, но впоследствие е била заменена от ехографията (71,87).

• Лечение

Ако опипваната формация изчезне и няма мамографски или цитологични абнормалитети, лечението спира до тук и се провеждат само периодични контролни прегледи.

При хеморагично кистично съдържимо или наличие на папиларни разраствания в стената, доказани мамографски, както и при рецидивиращи хронични кисти със задебелени фиброзни стени, се извършва биопсия. Тя включва ексцизия на кистата, по възможност чрез параареоларен кожен разрез.

При малките по размери кисти няма повишен риск от дегенерация, а при големи, с многогодишна давност, макар и рядко (0,5-1,4 % от всички карциноми) може да се развие интракистичен рак на гърдата (82).

В. Фиброза на млечната жлеза

За пръв път С. Haagensen (1956) описва участъци на плътна стромна съединителна тъкан, заобикаляща атрофични канали и лобули, несъпровожда на от кисти или епителна хиперплазия (цит. по б1). Наблюдава се по-често през менопаузата, когато се съчетава с намаляване на жлезната тъкан, но има и жени, при които се установяват фиброзни участъци още в млада възраст.

Клинично може да се представя с уплътнения, опипващи се най-често в горните външни квадранти на гърдите. В някои случаи фокалната фиброза може да се съчетава с инфламаторноклетъчни инфилтрати (лимфоцити, хистиоцити), при което пациентките да съобщават за лека болезненост при палпация (49).

Тази стромна реакция няма малигнен потенциал. Понякога ограничената фиброза може да бъде и

вариант на фиброаденом или част от склерозираща аденоза. Диференциалната диагноза включва и хамартом на млечната жлеза.

Поведението се състои в наблюдение и локална ексцизия при персистираща симптоматика или мамографски индикации. Вероятността от рецидивирание на фиброзата е малка.

Г. Дуктектазии

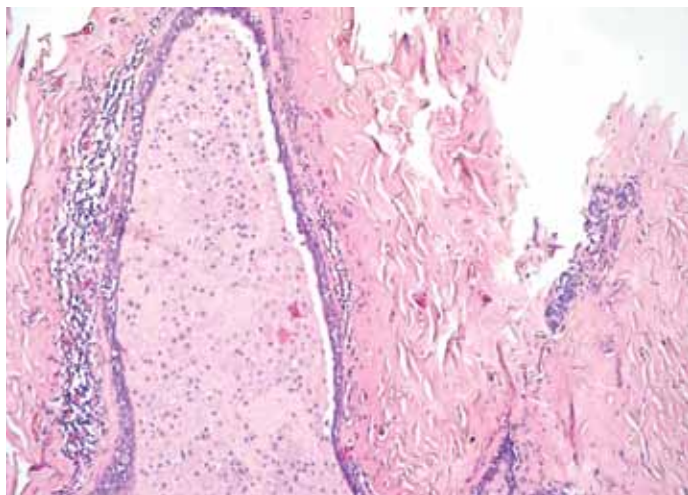
Дуктектазиите засягат каналите на гърдата извън терминалната дукто-лобуларна единица. Те се характеризират с разширяване на напречния размер на каналите, фиброза на заобикалящите ги тъкани и в някои случаи, наличие на перидуктално възпаление (49). Среща се предимно при раждали жени в пременопаузална възраст (88).

Макроскопски, тези лезии се характеризират с наличието на единични или множествени кисти (дилатирани канали), изпълнени с кашевидно, жълтеникаво и белезникаво или кафеникаво кремообразно съдържимо (подобно на материята, наблюдавана при комедо карцином). Консистенцията на резектата е като цяло плътна (49, 62).

Цитологично (при тънкоиглена аспирационна цитология), находката при дуктектазия може да бъде представена от разпръснати, кохезивни струпвания от дуктален епител и отличими, периферно разположени миоепително клетки и хистиоцити наблюдавани на фона на пенести клетки и кръвни елементи (34).

Хистологично се наблюдава перидуктална фиброза, сред която често се откриват калцификати, неправилна дилатация и облитерация на дуктуси (съдържащи еластични структури в своята стена). Може да се наблюдава пълна облитерация на каналите (с „изчезване“ на епителните компоненти) или частично възстановяване на епитела в каналите с пълна оклузия. Запазените лумени на дуктуси са изпълнени с пенести макрофаги и гъсто еозинофилно съдържимо. Възпалителната реакция, която се наблюдава в каналите и заобикалящите ги тъкани е важен компонент от находката при дуктектазиите на гърдата. Тя включва лимфоцити, неутрофилни гранулоцити, плазматични клетки, многоядрени гигантски клетки. В някои случаи при дуктектазия могат да се наблюдават холестеролови грануломи (представени от група холестеролови кристали, заобиколени от хистиоцити, гигантски клетки, лимфоцити и плазматични клетки). В други случаи сред епителните, миоепителните клетки на дуктусите, както и в перидукталните тъкани и в самите дуктуси могат да се открият охроцити (Ochrocytes). По своята същност те са хистиоцити, съдържащи цероиден пигмент (49, 62). (Фиг.7.3.3)

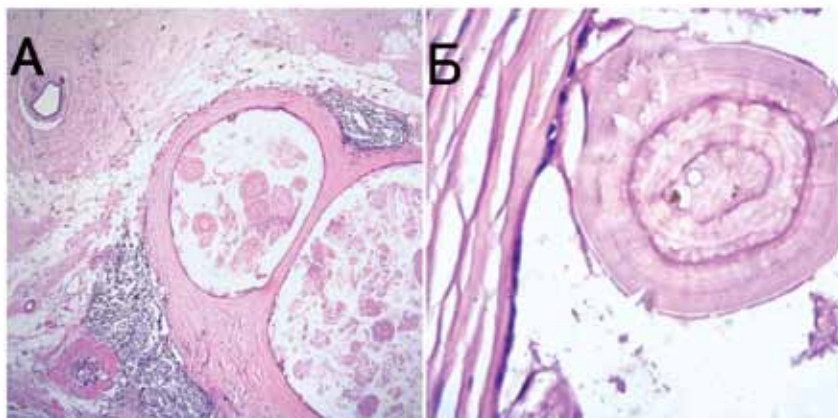
Д. Метаплазии на мамарния епител



Фиг. 7.3.3 Дуктектазия Лумен на дуктус изпълнен с пенести макрофаги и бледо еозинофилно съдържимо и съпътстващи хронични възпалителни инфилтрати перидуктално . Възпалителната реакция, която се наблюдава в каналите и заобикалящите ги тъкани е важен компонент от находката при дуктектазиите на гърдата.(ХЕ, 100х)

Таблица 7.3.1 Метаплазии на мамарния епител

	Хистологични характеристики
Апокринна метаплазия	Цилиндрични и кубоидни клетки с обилна гранулирана, еозинофилна цитоплазма. Наличието на апокринни проекции по апикалната повърхност на клетките. PAS реакция позитивира секреторни гранули в цитоплазмата на клетките. Апокринната метаплазия може да бъде разделена структурно на проста, комплексна с малки папиларни структури и комплексна, образуваща „клетъчни мостове“. При апокринната метаплазия е възможно е да се наблюдава и дисплазия. За да се приеме дисплазия (нарушен нормален, зрял вид на клетките) анизонуклеозата трябва да варира три пъти или епителните клетки трябва да оформят фигури, подобни на арки (11, 29, 76).
Светлоклетъчна (clear cell) метаплазия	Наличие на епителни клетки със светла цитоплазма, обхващащи от части или изцяло лобуларни структури. Клетките са PAS позитивни, като част от позитивността се губи след третиране на пробата с диастаза (богати на гликоген клетки) (76). Имунофенотипа на светлоклетъчната метаплазия на гърдата е сходен с екринните потни жлези (29).
Муциозна метаплазия	Муциозната метаплазия в гърдата е рядкост. Среца се в папиломи или в патологично непроменени лобули (76). Освен това, белези на муциозна метаплазия могат да са налични и при рак на гърдата (41).
Сквамозна (плоскоклетъчна) метаплазия	Наличието на нормален сквамозен епител в лактиферен синус или в жлезни структури на мамарния паренхим отвъд лактиферните синуси се приема за сквамозна метаплазия (61). В литературата е описан случай на сквамозна метаплазия във фиброаденом. Хистологично, сквамозната метаплазия се характеризира с наличието на кистични пространства, тапицирани от многореден сквамозен епител. Могат да се открият зони на преход между сквамозната метаплазия и миоепителните клетки на жлезистите елементи (от които се смята, че тя произлиза). Метапластичният сквамозен епител експресира имунохистохимично актин, виментин и S-100 протеин.
Лактационни промени в гърдата извън бременност	Клетките са с вакуолизирана цитоплазма, ядрата им са окръглени. Наблюдават се секреторни промени, при които клетките са с разширена апикална повърхност, напомнящи формата на кабарче (hobnailpatternsecretion) (76). В зоните на лактационни промени могат да се наблюдават единични дилатирани жлезни единици съдържащи безклетъчни, аморфни субстанции с концентрична ивицеста стрираност, известна като „Liesegang-like rings“ (седиментарни структури характеризиращи се с наличие на концентрични пръстеновидни цветни ивици) (32). (Виж Фиг. 7.3.4)



Фиг. 7.3.4 Liesegang-like rings A) Дилатирани жлезни единици с приплеснат епител в лумена на които се откриват безклетъчни, аморфни субстанции с концентрична ивица стриираност. ХЕ, 40х, Б) Седиментарни, кристалоидни структури с наличие на концентрични пръстеновидни цветни ивици. ХЕ, 400х

Метаплазията е процес на адаптация, като при нея се наблюдава превръщане на една популация клетки, произхождащи от един зародишен лист в други (един тип епител в друг тип епител) (2, 46, 76). Описани са 5 типа метаплазии при мамарния епител: апокринна метаплазия; светлоклетъчна (clear cell) метаплазия; муцинозна метаплазия; сквамозна (плоскоклетъчна) метаплазия; лактационни промени в гърдата извън бременност. Някои от по-важните клетъчни характеристики на метаплазиите са представени на *таблица 7.3.1*

(Фиг. 7.3.4)

Клиничното значение на описаните метаплазии не е съвсем ясно, но е добре да бъде отбелязвано в хистологичния отговор.

7.3.2. Доброкачествени пролиферативни епителни лезии на гърдата без атипия

Доброкачествените пролиферации, засягащи структурата на епителните елементи на гърдата са разнообразни и трудно могат да бъдат класифицирани по еднозначен, правилен начин на база на техните клинични, морфологични и генетични характеристики. Това, което обединява тези доброкачествени лезии е наличието единствено на структурни отклонения на тъканната организация, като клетъчните популации, които ги изграждат са без белези на атипия, а рискът от развитие на инвазивен карцином при значителна част от тях ги определя като „маркерни лезии“.

Под маркерни лезии се разбира група заболявания или състояния, които носят като цяло повишен риск от развитие на карцином в двете гърди. Ако възникне инвазивен тумор в гърдата, в която е налична подобна лезия, той твърде вероятно би се намирал в друг неин участък (82).

Изхождайки съвременните литературни източници (38,49,64,76) и от морфологичните особености на гърдата, типа на хистологичните промени, които настъпват в нея и прогнозата, която те обусла-

вят, доброкачествените пролиферативни лезии, засягащи епителните структури, могат да се разделят условно в следните категории:

- Пролиферации на дукталния и/ или лобуларния епител и жлезни пролиферации
- епителни хиперплазии (намножаване на клетките в жлезните структури)
- аденози (пролиферации и разрастване на жлезни структури)
- Доброкачествени формации
- аденоми (структурно оформени доброкачествени епителни тумори с жлезист вид)
- папиломи (структурно оформени доброкачествени епителни тумори с папиларен вид)
- Комплексни склерозиращи лезии.
- Сферулози (колагенова/ муцинозна)

Обикновената дуктална хиперплазия е представена от морфологично и фенотипно хетерогенна популация от клетки. За разлика от нея, атипичната дуктална хиперплазия и карциномите *in-situ* са представени от морфологично и фенотипно еднакви клетки. Загубата на хетерозиготност при *in-situ* карциномите с ниска степен на малигност и случаите на атипична дуктална хиперплазия показват наличието на генетични сходства между тези лезии, покриващи основните критерии, за да бъдат приети за неоплазми (21). Обикновената дуктална хиперплазия, дори и когато е флоридна (с изразен целуларитет) се характеризира с риск от развитие на инвазивен карцином, сходен с този на склерозиращата аденоза, радиерния скар и интрадукталния папилом (от 1,3 до 1,9 пъти по-висок от популационния) (29).

Поради тези причини, в настоящето изложение, интрадукталните пролиферативни лезии без атипия ще бъдат разгледани редом с останалите benign пролиферативни лезии от епителен произход.

А. Обикновена дуктална хиперплазия /Usual ductal hyperplasia/ и цилиндрично-клетъчна хиперплазия /columnar cell hyperplasia/

По своята същност, **обикновената дуктална хиперплазия** е доброкачествена, изцяло интрадуктална епителна пролиферация, характеризираща се с изразен клетъчен хетерогенитет. Смята се, че рискът от развитие на карцином, който тя носи е нисък (около 2 пъти по-висок от този на популация жени без такава лезия) (7). Някои автори предпочитат да наричат тази лезия „ниско рискова дуктална интраепителна неоплазия“ (Low –risk DIN) (78).

В съвременната литература се отбелязва тенденция за увеличаване на честотата на случаите с епителна хиперплазия. В едно оригинално японско проучване на S. Sehnitt и кол., сравняващо 266 бенигнени биопсии от периода 1984-1985 г., със същия брой биопсии, но 10 години по-рано (1974-1975), се установява нарастване на относителния дял на пролифериращите лезии без атипия, от 9 % на 16, 2 % и на атипичната хиперплазия от 1 на 2 % (66).

Епителната хиперплазия се среща при жени от всички възрасти с изключение годините преди пубертета, но нейната честота е най-висока при биопсични изследвания от четвъртата до шестата декада на живота, когато и заболяемостта от РМЖ е най-голяма.

Възможността този процес да има макроскопска изява зависи от разпространението на пролиферативните промени и от сегмента на дукталната система, който е засегнат, т.е. колкото е по-периферен участъкът с хиперплазия, толкова е по-малка вероятността той да бъде палпиран клинично.

По-голямата част от случаите на епителна пролиферация се откриват микроскопски при биопсии по повод на фиброза, кисти или аденози. Патоморфологично се различават няколко степени, всяка от които има различен риск от развитие на неоплазия (18):

а\ лекостепенна хиперплазия (дуктална и лобуларна) - при нея е налице пролиферация на епителни клетки в 2 до 4 реда и не съществува опасност от последващ РМЖ

б\ средностепенна без атипизъм. Тя надхвърля 4 клетъчни реда. Обикновено се наблюдава при постменопаузални жени и често е мултифокална. Има малък риск (1,5-2 пъти) за развитие на карцином.

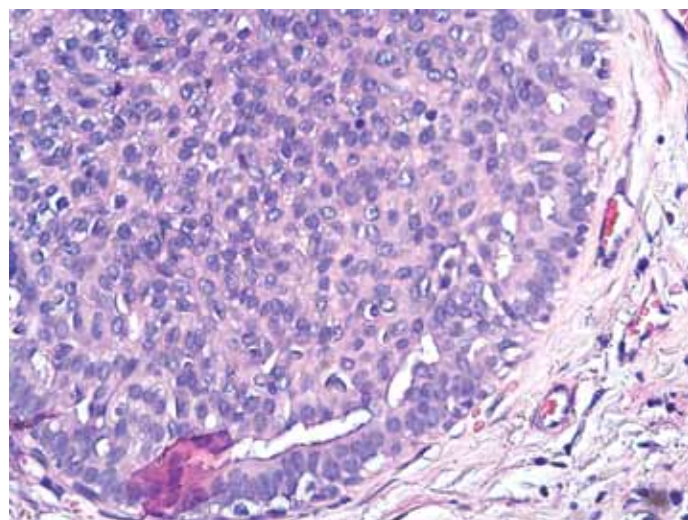
Леко- и средностепенната хиперплазия понякога се съпътстват от микропапиломатоза, представляваща множество дуктални папиломи с фиброва-

скуларна основа, тапицирана от пролифериращи епителии.

Макроскопската характеристика на лезията е неспецифична, като в редки случаи може да оформи тумор (подутина, бучка) или да бъде свързана с фиброкистична болест (преобладава находката на фиброкистичната болест) (17,35, 91).

Цитологичната находка се характеризира с клетки с неясни очертания и вариация на ядрата по форма и размер. Оцветителните свойства на цитоплазмата при отделните клетки също варира.

Хистологично, лезията се отличава с групирани по пространствена ориентация (паралелно) клетки (и клетъчни ядра), които създават впечатление за поточност на растежа „streaming“. Наблюдават се формирани вторични лумени, с неправилна форма и вариращи размери, често цепковидни, разположени по периферията, както и микропапиларни разраствания. При пролифериращите клетки се наблюдават припокриващи се ядра. Популацията от пролифериращи клетки е подчертано хетерогенна (различни по форма и размери - епителни, миоепителни и метапластични апокринни клетки.) Възможно е наличието на микрокалцификати и некрози (35, 91) (Фиг.7.3.5)



Фиг. 7.3.5 Обикновена дуктална хиперплазия

Хетерогенитет се наблюдава и по отношение на експресията на цитокератини от страна на пролифериращия епител - наблюдава се експресия както на ниско-молекулни (CK8, CK18,CK19) така и на високомолекулни цитокератини (HMW-CK),CK5/6, CK14, CK34betaE12). Експресията на естрогенови рецептори в лезията е хетерогенна (35).

□ Цилиндрично клетъчна хиперплазия / columnar cell hyperplasia/

Като цяло, към момента, цилиндрично- клетъчните

Форма на аденоза	Клинични данни/находка	Макроскопска характеристика	Микроскопска характеристика
<p>Обикновена (семпла форма) на аденоза</p> <p>Използвани източници [25, 48, 63,75]</p>	<p>В някои случаи, наличие на палпируема формация/образни данни за лезия</p>	<p>Липсва специфична находка/ Сивкави до бледо кафеникави, окръглени, плътновати възелчета „аденозис тумор“</p>	<p>Органоидно разрастване на лобуларната структура и увеличаване на броя на ацините. Морфологията на терминалната дукту-лобуларна единица изглежда акцентирана. Ако няколко разрастнали се ацини се обединят в един възел, състоянието се означава като „аденозис тумор“</p> <p>Устройство на ацините:</p> <ul style="list-style-type: none"> - епителни клетки - миоепителни клетки - базална мембрана
<p>Склерозирална аденоза</p> <p>Използвани източници [20,44,71,75]</p>	<p>Наличие на палпируема формация/образни данни за лезия (при нодуларна форма)</p>	<p>Липсва специфична находка</p>	<p>Изразена органоидна пролиферация на дуктули с издължена и деформирана форма.</p> <p>Устройство на ацините:</p> <ul style="list-style-type: none"> - епителни клетки - миоепителни клетки (изразени и понякога хиперпластични) - базална мембрана <p>Стромата е колагенизирана и притиска и деформира епителните компоненти. В ранните фази на развитие на лезията, централно се наблюдава повишен целуларитет. В периферните зони и при лезия в напреднал стадий на развитие доминира склерозата.</p>
<p>“Blunt duct” аденоза*</p> <p>Използвани източници [17,23,44,63,82]</p>	<p>Най-често без специфична симптоматика</p>	<p>Няма характерен вид/неотличима</p>	<p>Увеличени лобуларни единици с удължени и дилатирани тубули. Епителът може да е приплеснат, кубичен или цилиндричен. Клетъчните ядра са овални, ориентирани с дългата си ос, с незабележими ядърца, перпендикулярно на базалната мембрана По апикалната повърхност се намират секреторни издътки. Могат да се наблюдават микрокалцификати.</p> <p>Интралобуларната строма може да е увеличена.</p> <p>Устройство на ацините:</p> <ul style="list-style-type: none"> - епителни клетки - миоепителни клетки - базална мембрана
<p>Апокринна аденоза</p> <p>Използвани източници [63,75]</p>	<p>Виж склерозирална аденоза</p>	<p>Виж склерозирална аденоза</p>	<p>Разглежда се като апокринна метаплазия в склерозирална аденоза. Органоидно разрастване на лобуларната структура и увеличаване на броя на ацините. Морфологията на терминалната дукту-лобуларна единица изглежда акцентирана. Ако няколко разрастнали се ацини се обединят в един възел, състоянието се означава като „аденозис тумор“</p> <p>Устройство на ацините:</p> <ul style="list-style-type: none"> - епителни клетки (с белези на апокринна метаплазия) - миоепителни клетки (ИХХ - р63, α-SMA, CD10, S100) - базална мембрана <p>Апокринните клетки са с окръглени ядра, проминентни нуклеоли, гранулирана еозинофилна цитоплазма.</p> <p>Някои автори я приемат за налична, когато засяга повече от 50% от аденозата.</p>

<p>Тубуларна аденоза</p> <p>Използвани източници [39,44,63,75]</p>	<p>неспецифична</p>	<p>неспецифична</p>	<p>Лезията е съставена от голям брой разчленени, удължени еднообразни по размер дуктуси. Устройството на ацините:</p> <ul style="list-style-type: none"> - епителни клетки- нямат изразени апикални секреторни издатъци. - миоепителни клетки - базална мембрана <p>Може да инфилтрира мастната тъкан, като при нея липсва колагеновата строма, наблюдавана при склерозиращата аденоза. Не формира лобуларни струпвания по типа на склерозиращата аденоза.</p>
<p>Аденомиоепителна аденоза</p> <p>Използвани източници [44, 75]</p>	<p>Няма характерна клиника</p>	<p>Няма характерен вид</p>	<p>Добре окръглена, с участъци на произволно разпръснати дуктуси с луминални секрети. Могат да се наблюдават сквамозна и апокринна метаплазия. Трудно се разграничава от аденомиоепителиом.</p> <p>Устройство на ацините:</p> <ul style="list-style-type: none"> - епителни клетки - миоепителни клетки– ясно видими, подредени в 2-3 реда около луминалния епител. - базална мембрана
<p>Микрогландуларна аденоза</p> <p>Използвани източници [44,75,69]</p>	<p>Няма характерна клиника</p>	<p>Оформяне на отличима лезия с размер няколко сантиметра/ лезията може да е не-отличима от околния паренхим.</p>	<p>Изградена от окръглени жлезни структури, съставени от един ред приплеснати кубични епителни клетки.</p> <p>Устройство на ацините:</p> <ul style="list-style-type: none"> - епителни клетки- без цитологична атипия - липсва миоепителен слой - базална мембрана (обичайно задебелена) <p>Оформените ацини съдържат PAS позитивна материя. Имунохистохимично клетките, изграждащи ацините са позитивни за цитокератини и S100 и негативни за ER, PgR, GCDFFP-15, EMA. Наличието на базална мембрана се доказва IXX с колаген 4 и ламинин. Миоепителните маркери са негативни.</p> <p>Растежът е предимно инфилтративен, инфилтрира мастната тъкан.</p>

Таблица 7.3.2 Форми на аденоза и основни техни характеристики на аденозите

* Описателна категория, отнасяща се до промени в жлезния паренхим, изразяващи се в органоидна хипертрофия на всички лобуларни елементи, известна още като цилиндрично-клетъчна (columnar cell) метаплазия, цилиндрично-клетъчни промени, цилиндрично-клетъчна лезия (9,50). Някои по-съвременни източници не разглеждат тази лезия като аденоза (23,30,80,87).

промени заместват термина „Blunt duct“ аденоза. Те обединяват цилиндрично-клетъчните промени и хиперплазия. Когато цилиндрично-клетъчна хиперплазия в ацините на терминалните дукту-лобуларни единици са подредени в повече от два реда, или образуват малки струпвания (туфички), се приема, че се касае за цилиндрично-клетъчна хиперплазия. Рискът от развитие на инвазивен карцином при тази лезия е много малък. Сама по себе си лезията няма характерни макроскопски и клинични особености (57,59). Често, в лумените на жлезни структури с цилиндрично-клетъчна хиперплазия се открива изобилие от секрети и микрокалцификати.

Б. Сферулози (колагенова / муцинозна)

Колагеновата и муцинозна сферулози са бенигни пролиферации на епителните и миоепителните клетки в дуктални и лобуларни единици, които според Tavassoli FA и Eusebi V, могат да бъдат причислени към „ниско рискова дуктална интраепителна неоплазия“ (Low-risk DIN) на гърдата (81). Отличителна характеристика за тези лезии е наличието на безклетъчни сферични телца в лумените на засегнатите жлезисти структури (50,55). Лезията може да се срещне и при мъже [33].

Макроскопски, лезията може да бъде описана като плътна, сивкаво-белезникава зона в гърдата с размери от няколко сантиметра (55) или като еластична, сивкаво-жълтеникава, окръглена и неинкапсулирана маса, която е с хомогенна структура на срез (33). Възможно е и лезията да не бъде забелязана при макроскопския оглед (50).

Хистологично, лезията може да бъде описана като ацелуларни сферични телца, разположени в канали или лобули, заобиколени от миоепителни клетки (имунопозитивни за α -SMA и p63). Колагенозните сферули са представени от материал, подобен на базална мембрана (имунопозитивен за ламинин, колагени тип III и IV), а муцинозните, съдържат муцин позитивни секрети (PAS - позитивни) [33, 50, 80].

В. Аденози на гърдата

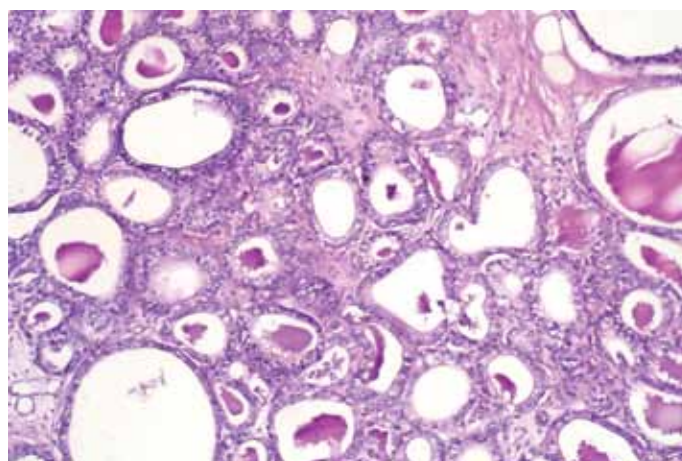
Аденозите са състояния засягащи терминалната дукту-лобуларна единица на гърдата, като големите мамарни дуктуси са засегнати рядко и в по-малка степен (60). По своята същност, те са доброкачествени епителни пролиферации, които могат да бъдат обособени в отделни категории (форми на аденоза) (80). Като цяло, аденозите са заболявания, характерни за женския пол. Наблюдава се най-често в третата и четвъртата декада от живота на жената и се съчетава често с нарушения на яйчниковата функция и супресия на лактацията (71).

При мъжете терминалната дукту-лобуларна единица не е развита и липсва субстрат за тяхното възникване. Въпреки това, в литературата е описан случай на мъж със склерозираща аденоза на гърдата. Последната е възникнала на фона на дребноклетъчен белодробен карцином и вероятно е вследствие от хормонална стимулация (6).

Основните форми на аденоза и някои техни съществени характеристики са представени на Табл.7.3.2

Познаването на особеностите на аденозите и основните техни характеристики, отличаващи ги от инвазивния карцином на гърдата (най-вече тубуларния карцином) са от съществено значение за рутинната практика (5).

Възможни са случаи, при които освен отклонения в структурната организация (например микрогландуларна аденоза), се наблюдават и клетъчен атипизъм (карцином ин-ситу). (Фиг. 7.3.6) В тези случаи структурният, клетъчният атипизъм и инфилтративният тип на растеж на микрогландуларната аденоза могат да наподобяват инвазивен тумор и да са причина за хипердиагностика.



Фиг. 7.3.6 Микрогландуларна аденоза – наблюдават се инфилтративно растящи, окръглени жлезисти структури, при които липсва миоепителен слой. В лумена на жлезистите структури се откриват еозинофилни секрети (ХЕ, 400х)

Аденозите се проявяват с 4 модела на клинична изява:

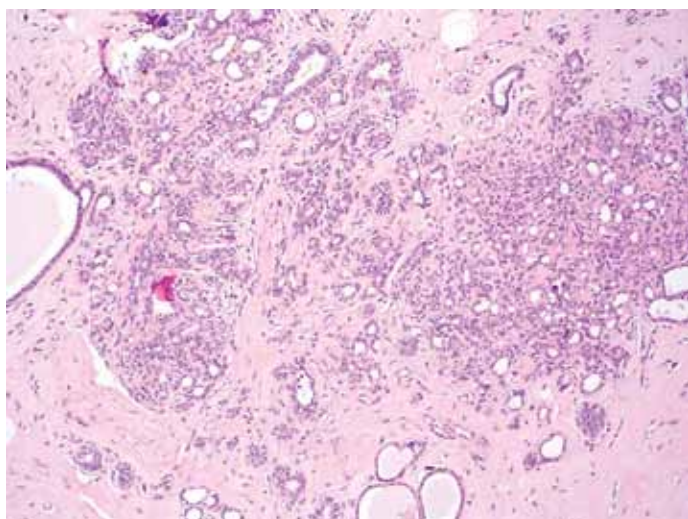
- **Като туморна формация** – среща се най-често във възрастта от 20 г до постменопаузалния период. Размерът на формацията е малък, около 2 см. Не се откриват белези за карцином, като кожна ретракция или лимфаденопатия.
- **С болка** – продуцира се с локализирана, персистираща болка, която се наблюдава при карцином, но може и да се проявява с предменстру-

ален характер. В едно проучване от 316 случая с доброкачествени мамарни нарушения, Davies установил, че склерозиращата аденоза е състояние, което най-често се открива с поява на неравна извазия в епителни клетки на млечната жлеза.(44)

- При мамография
- При хистологично изследване

Наблюдавани са три модела на радиографско изследване:

- Увеличена плътност с неравномерни ръбове, наподобяващи карцином, но без данни за микрокалцификати
- Двустранно разположено струпване на калцификати
- Микрокалцификатите са подредени в малки групи (до 10 на брой).Този модел не може да се разграничава от карцином и поради това извършването на биопсията е задължителна. (Фиг.7.3.7)



Фиг. 7.3.7 Склерозираща аденоза на млечната жлеза

Ехографските характеристики при склерозираща аденоза са вариабилни и могат да показват сугестивни данни за доброкачествени или злокачествени туморни формации (44).

В случаите, когато се палпира клинично (adenosis tumor), диаметърът ѝ рядко надвишава два сантиметра. Наблюдава се обикновено при млади жени и честота ѝ намалява с нарастване на възрастта.

Лечението включва диагностична ексцизия, за да може хистологичното изследване да изключи карцином на гърдата.

При обикновената аденоза липсва неопластичен

потенциал. За разлика от нея, склерозиращата често се съчетава с атипична лобуларна хиперплазия и има 1,7 релативен риск от развитие на рак на млечната жлеза (35).

Г. Комплексни склерозиращи лезии на гърдата

Комплексна склерозираща лезия на гърдата, известна в литературата като "Radial scar", е доброкачествена псевдоинфилтративна лезия, с не напълно изяснено клинично значение. За нея е характерно наличието на фибро-еластичен център, обхващащ мамарни канали, заобиколен от радиерно разположени дуктуси и лобули, показващи различна степен на епителна хиперплазия, аденоза, дуктектазия и папиломатоза (29,80).

Това са локализирани, неенкапсулирани звездовидни участъци с фиброеластозна сърцевина и радиерни лъчи от фиброзна съединителна тъкан, съдържаща лобули с аденоза и канали с интрадуктална хиперплазия. В литературата се срещат още с наименованията индуративна мастопатия, радиерен белег, доброкачествена склерозираща дуктална пролиферация и склерозираща аденоза с псевдоинфилтрация (28, 71).

Срещат се сравнително рядко, в 4 - 7,1 % от всички биопсии, като по-често са непалпируеми. Могат да бъдат множествени или двустранни

Макроскопски тези лезии са или незабележими, или със своята звездовидна и нодуларна форма до голяма степен наподобяват инвазивен карцином на гърдата. На цвят са белезникави или жълтеникави. Консистенцията им е плътна (20,50,80).

Хистологичната находка е характерна с радиерна структура на тази лезия. В средата на лезията се откриват тубуларни структури, които са заобиколени от строма с фиброза или фиброеластоза. Описаната фиброза деформира жлезните структури. Макар и деформирани, те са изградени от епителни и mioepitelни клетки и наличие на базална мембрана. Дуктусите в периферната зона могат да бъдат с различни прояви на вътрелуминална, епителна пролиферация, както обикновената дуктална хиперплазия, така и атипични пролиферации (20,50,80).

Диференциална диагноза се прави най-често с тубуларен карцином, склерозираща аденоза и фиброаденом.

Локалната диагностична ексцизия е адекватен лечебен подход при тези състояния. Макар и рядко, от радиалната склерозираща лезия може да се развие карцином - релативен риск от 1,8 според T. Jacobs и кол. (1999) като по-застрашени са паци-

ентки с по-голям размер на процеса и тези с множествени лезии.

7.3.3. Атипични епителни пролиферации в гърдата

Ако епителните лезии на гърдата, проявяващи белези на клетъчен атипизъм бъдат обособени в една категория, ще получим съвкупност от заболявания с различни морфологични, биологични особености и прогноза. Това, което обединява голяма част от тях е повишения в различна степен риск от развитие на инвазивен рак на гърдата, който те носят. Това определя част от тези състояния като „прекурсорни лезии“. Прекурсорните лезии са състояния, при които инвазивните тумори се откриват в близост до тях (са свързани с тях). Според Thomas PA обаче, плоската атипия и атипичната дуктална хиперплазия остават извън групата на прекурсорните лезии(82). Важно е да се отбележи, че атипичните дуктални лезии не бива да се възприемат като последователни стадии в канцерогенезата на гърдата. Отделните карциноми на гърдата вероятно имат различни пътища на туморно развитие и се характеризират с прекурсорни лезии с определени морфологични характеристики(15). Разбира се, съществуват и данни за възможността за линейна прогресия– от карциноми с ниска към карциноми с висока степен на малигненост (4).Вероятно и двете схващания са основателни в определена степен. В последващото изложение ще бъдат разгледани основните представители на атипичните пролиферации на гърдата.

А. Атипични дуктални лезии на гърдата

Тази категория обединява лезии с различна морфология, като към момента съществуват две класификации, които взаимно се припокриват(50). Едната класификация нарича дукталните атипичните лезии на гърдата „Дуктални Интраепителни Неоплазии“(ДИН), като тяхната степен на малигненост се означава с индекс (и буква), а другата ги нарича с отделни наименования (плоска атипия, атипична дуктална хиперплазия, или карциноми ин-ситу с различна степен на малигненост). Докато атипичните дуктални лезии на гърдата се срещат с техните алтернативни имена в някои литературни източници (50, 78) включително в предходното издание на СЗО 2003 (81), посветено на класификацията и генетиката на туморите на гърдата и женската полова система от 2003г., в обновеното издание на СЗО, категорията ДИН не се среща като наименование (67).

Съпоставени, наименованията по двете класификации изглеждат по следния начин:

Плоска атипия – (плоска атипия) ДИН 1 (78) или

ДИН 1a (10,50). Атипична дуктална хиперплазия -(≤2мм) ДИН1(78) или ДИН 1b [10, 50]. Дуктален карцином ин-ситу с ниска степен на малигненост (G1) -(>2мм) ДИН1 (78) или ДИН 1в (на латиница се означава като „с“) (10, 50). Дуктален карцином ин-ситу с умерена степен на малигненост (G2)- ДИН2 (10, 50, 36). Дуктален карцином ин-ситу с висока степен на малигненост (G3)- ДИН3 (10,50,78]. Съществуват различия в отношението на отделните автори и колективи към морфологичната класификация на дукталните карциноми ин-ситу.

Докато някои автори (50, 63, 78), отбелязват наличието на отличими хистологични варианти на дукталния карцином (G1-G3) ин-ситу, включващи: солидни, крибриформни, папиларни, микропапиларни, комедо, източено-клетъчен, апокринен, кистично-хиперсекреторен, светлоклетъчен, интрадуктален карцином с кристалоиди, интрадуктален карцином с белези на „излекуване“, сквамозен и тип „пръстен с камък “ (с изразена вътреклетъчна слузопродукция) и др., други автори се придържат предимно към класификация, базирана на ядрените характеристики (степенна на малигненост) и само бегло споменават отделни варианти на дукталния карцином ин-ситу(67, 78).

Практически погледнато, налични са много различни класификации и това създава опасност от „разговор на различни езици“ между специалисти, предпочели една или друга класификация.

Всъщност няма никакво значение, кое наименование и класификация ще се използва за дадена конкретна лезия. По-важно е това наименование да се разбира и възприема еднозначно и недвусмислено от специалистите, работещи с конкретния пациент и да е свързано с правилно клинично поведение, съобразно приетите към момента на лечението препоръки за добра практика и клинични стандарти.

Плоска атипия / (плоска атипия) ДИН 1 / ДИН 1a

Плоската атипия е първата разпознаваема хистологично неоплазия, засягаща гърдата(78) (дисплазия на епитела на гърдата).

По отношение на вероятността за прогресия в малигнен тумор, плоската атипия е лезията с най-ниска вероятност за прогресия сред атипичните лезии (по-ниска от атипичната лобуларна и атипичната дуктална хиперплазии) (68). Същевременно обаче са налице клинични наблюдения и данни от молекулярни изследвания за връзка между плоската епителна атипия и дукталния карцином ин-ситу с ниска степен на малигненост (3). Като цяло, малигнения потенциал на плоската атипия е все още обект на дискусии.

Макроскопски лезията е неотличима от околните тъкани макроскопски. Открива се чрез мамографско изследване при скрининг за рак на гърдата, поради наличието на микрокалцификати(66, 68) При по-големи биопсични материали е добре лезията да бъде маркирана с клипс или по друг удобен начин.

Хистологичната находка включва разширени жлезни компоненти. В лумена им могат да се открият секрети и /или калцификати. Установява се заместване на нативния жлезен епител (показващ ориентация на дългата ос на клетките, перпендикулярна на базалната мембрана) от клетки с нарушен поляритет, подредени в един или няколко реда. Може да се наблюдават секреторни издътци. Клетъчните ядра са окръглени, еднотипни с не добре изразени нуклеоли (66, 68)(Фиг.7.3.8)

Важно е да не се забравя казаното от Tavassoli FA и Eusebi V, а именно, че "...наличието на дори една епителна микропапила или пролиферация на клетки във вид на арка определя лезията като атипична дуктална хиперплазия (DIN1 \leq 2mm)"(78). Следователно рискът за пациента е като при атипична дуктална хиперплазия (DIN1 \leq 2mm).

□ Атипична дуктална хиперплазия/(\leq 2мм) ДИН1/ ДИН 1б. Дуктален карцином ин-ситу с ниска степен на малигненост/ (>2мм) ДИН1 /ДИН 1в

Според данни, обобщени от Pinder SE и Ellis IO, атипичната дуктална хиперплазия и дукталният карцином ин-ситу с ниска степен на малигненост са лезии, които не е логично да бъдат разграничавани една от друга, като последните имат повече сходства с лобуларната ин-ситу неоплазия, отколкото с дукталните карциноми с висока степен на малигненост(58, 59).

Атипичната дуктална хиперплазия отразява наличието на атипични промени в епитела на терминалната дукту-лобуларна единица, които са сходни с карцином ин-ситу с ниска степен на злокачественост, но са значително ограничени в своето раз-

пространение (67) и носят различна прогноза(78). Едно от определенията за дуктален карцином ин-ситу сочи тези лезии като малигнени пролиферации, непреминаващи базалната мембрана (91). Ако това условие е нарушено, лезията би се третирила като микро-инвазивен карцином (Виж микроинвазивен карцином.)

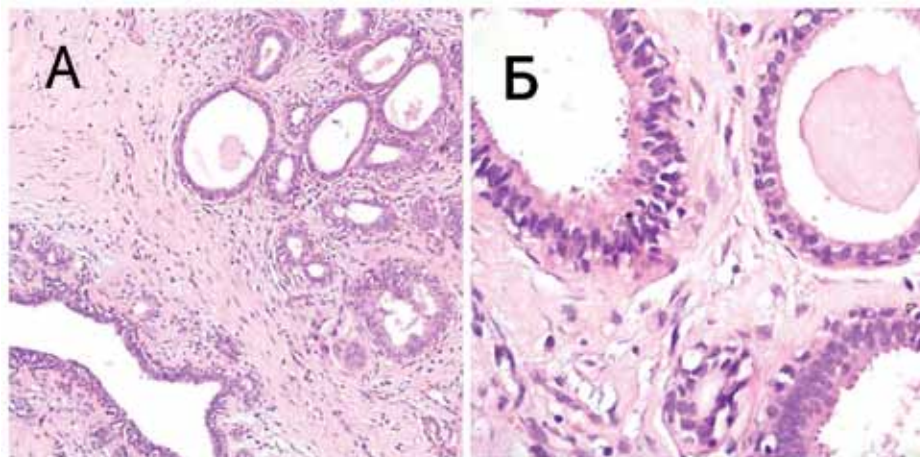
Сами по себе си лезиите не се характеризират с отличими макроскопски характеристики (78).

Хистологично са изградени от мономорфна популация от клетки, създаващи впечатление за хомогенен растеж (липсва пространствено ориентирания растеж (streaming), характерен за обикновената дуктална хиперплазия). Обикновено е налична запазена нормална клетъчна компонента от дукталния епител при атипичната дуктална хиперплазия, която не се наблюдава при карцинома ин-ситу с ниска степен на злокачественост (той ангажира жлезните пространства изцяло) (73).

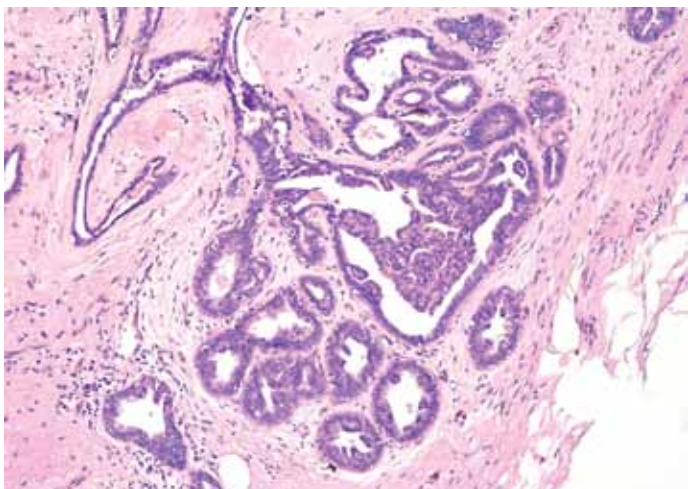
Растейки в каналите, лезията може да покаже солиден, крибриформен, микропапиларен растеж или растеж под формата на "арки", като се допуска наличие на малки фокуси на калцификати и туморни некрози, но като цяло некрозите са нехарактерни(67, 78).

Промените в ядрата на клетките, определящи ниска степен на малигненост включват основно следните критерии: равномерно разпределен в ядрото хроматин, липса на плеоморфизъм, единични или липсващи митози, размер на ядрата не надхвърлящи повече от двукратно размерите на еритроцит [обобщено в 63).

Като атипична хиперплазия, носеща умерено повишен риск от развитие на неинвазивен карцином, се приема наличието на описаната по-горе пролиферация на мономорфни клетки, засягаща частично дуктолобуларни пространства (няколко) или изцяло една жлезна структура или с разпространение не надхвърлящо 2мм. По дефиниция, карциномите ин-ситу, носещи висок риск от развитие на инвазивен карцином са лезии, засягащи



Фиг. 7.3.8 Плоска атипия
А) На малко увеличение се виждат разширени жлезни елементи с неправилна форма и оскъдни секрети в лумена. ХЕ; 40х Б) При по голямо увеличение се установява наличието на клетки със слабо изразен клетъчен атипизъм, подредени в 1-2 реда ХЕ;100х



Фиг. 7.3.9 Терминална дукто-лобуларна единица в която се наблюдават предимно псевдоапилярни пролиферации от мономорфни клетки с до умерен клетъчен атипизъм. В този случай би се рзчитало на предимно на линейния размер на лезията за нейното определяне като атипична дуктална хиперплазия или дуктален карцином ин-ситу с ниска степен на малигненост.(XE; 100x)

изцяло две и повече жлезни пространства или с разпространение два и повече милиметра.(67, 72). По данните обобщени от Moinfar F. обаче се вижда, че относителният риск за развитие на инвазивен карцином се препокрива при тези лезии. (48)

Моделите на растеж варират – клетъчни пролиферации растящи солидно, образуващи крибриформни структури, арки, разраствания тип, „римски мостове“ и други различни по форма клетъчни струпвания (78). На *фигура 7.3.9* е представен пример за атипична дуктална хиперплазия / дуктален карцином ин-ситу с ниска степен на малигненост.

Moinfar F отбелязва наличие на вариране в крайния хистологичен отговор между отделни специалисти, когато трябва да разграничат атипична дуктална хиперплазия от дуктален карцином ин-ситу с ниска степен на малигненост, като в допълнение изтъква наличието на имунохистохимични и молекулярно-генетични сходства между двете лезии (48).

Като цяло, подобно разделение на дукталния карцином ин-ситу с ниска степен на малигненост от атипичната дуктална хиперплазия е твърде услов-

но, тъй като има вероятност направлението на срезната повърхност да играе съществена роля за хистологичната находка. Това твърдение може да се илюстрира със следния схематичен пример (*фиг.7.3.10*).

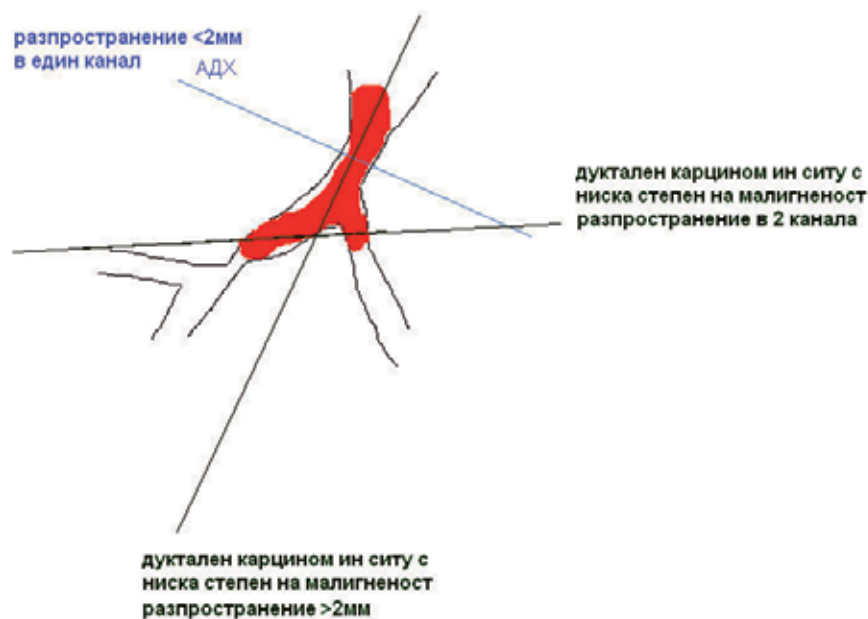
Препоръчително е да се прибъгва към диагнозата атипичната дуктална хиперплазия само в случаите, в които е изследван голям по обем биопсичен материал и то след системното му, цялостно изследване. Клетъчните пролиферации при атипичната дуктална хиперплазия и карциномът ин-ситу с ниска степен на малигненост показват сходен имунофенотип, като са позитивни за естрогенови рецептори и негативни за базални цитокератини (48; 67).

Дуктален карцином ин-ситу умерена и висока степен на малигненост (ДИН 2-3)

(Виж Глава 10.3.)

Б. Атипични лобуларни лезии

Лобуларна Интраепителна Неоплазия (ЛИН) /



Фиг. 7.3.10. Със зелен цвят са обозначени срезните равнини, при които една атипична пролиферация би била интерпретирана като карцином ин ситу с ниска степен на малигненост, а със синьо, възможна срезна повърхност при същата лезия, която би се интерпретирала като атипична дуктална хиперплазия

Лобуларен карцином ин-ситу

Това са група лезии, характеризиращи се с пролиферация на дискохезивни клетки с малък размер, водещи началото си от терминалната дукту-лобуларна единица, които могат да се разпространят и в дукталната система(39). Клинично протичат безсимптомно (сами по себе си) и са неотличими макроскопски при оглед на биопсични материали от гърдата. (39,51,75).

Хистологично се отличават три варианта на лобуларната неоплазия–атипична лобуларна хиперплазия, класически лобуларен карцином ин-ситу и плеоморфен лобуларен карцином ин-ситу(39). Паралелно е предложено използването на категорията лобуларна интраепителна неоплазия (ЛИН) (51, 75). Тя включва отново три степени, като първите две (ЛИН1 и ЛИН2) се припокриват смислово с предложените в изданието на СЗО „Класификация на туморите на гърдата“ (39, 51, 75) Третата степен включва освен плеоморфния лобуларен карцином ин-ситу (ЛИН плеоморфен тип), също така и лобуларният карцином ин-ситу тип “пръстен с камък” (ЛИН пръстеновидно клетъчен), лобуларният карцином ин-ситу с некрози (ЛИН некротичен тип) и случаите с пролиферация на обичайни за първите две степени на ЛИН клетки, които обаче заличават почти изцяло очертанията на лобуларната структура (ЛИН3 макроацинарен тип) (75) Moifar F (51) пък, разглежда ЛИН3 категорията като А тип (съответстващ на ЛИН3 макроацинарен тип по Tavassoli FA и Eusebi V(75) и тип Б (останалите варианти на ЛИН3 по Tavassoli FA и Eusebi V (75). Примери за различни степени на ЛИН са представени на Фиг. 7.3.11.

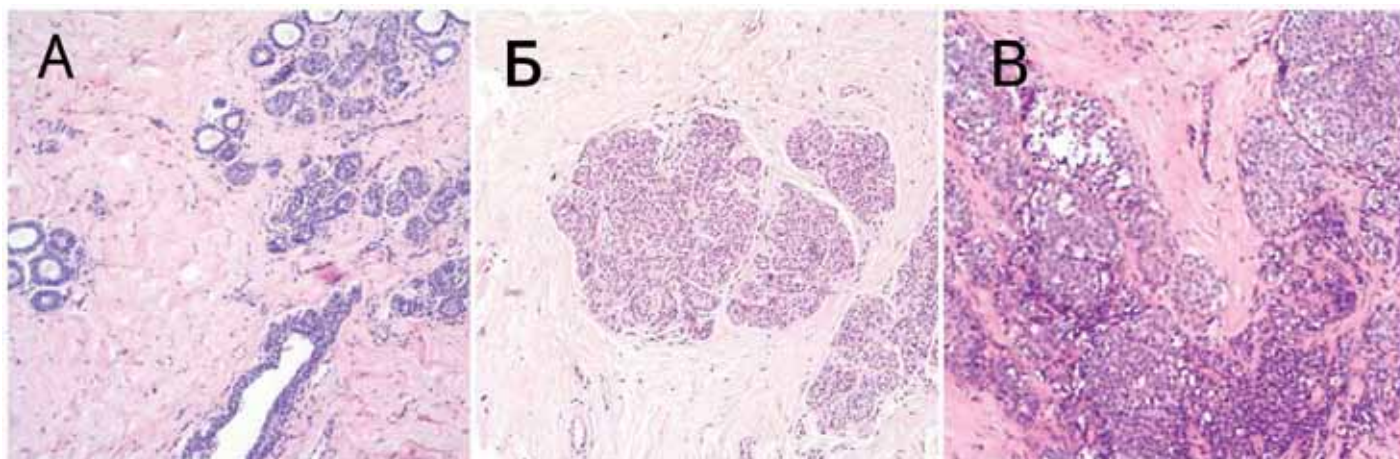
Разграничаването на атипична лобуларна хипер-

лазия от класически лобуларен карцином ин-ситу се базира на степента на засягане на терминалната дукту-лобуларна единица от атипичната пролиферация. Ако по-малко от половината ацини на лобуларната единица са засегнати от пролиферация на дискохезивни мономорфни клетки с оскъдно количество цитоплазма с кръгли и мономорфни ядра, които не деформират ацинарната структура, се приема диагнозата атипична лобуларна хиперплазия. Ако пролиферацията на вече описаните клетки засяга повече от половината от лобуларната единица, като я деформира се приема, че се касае за лобуларен карцином ин-ситу(39).

Ако популацията от дискохезивни клетки, пролифериращи и деформирани терминалната дукту-лобуларна единица показва изразен ядрен плеоморфизъм и наличие на комедо некрози, се приема диагнозата плеоморфен карцином ин-ситу(39). Имунохистохимично лезията демонстрира експресия на ER, PgR и в някои случаи HER2. Обичайно, не се установява експресия на E-cadherin, но са възможни изключения и за разлика от дукталния карцином ин-ситу, лобуларният често експресира високомолекулярни цитокератини СК34BE12. (39, 51). Друг маркер, който може да се използва за разграничаване на дуктален от лобуларен фенотип при първични атипични лезии на гърдата е P120 Catenin. Неговата цитоплазмена позитивност е характерна за голям процент от атипичните лобуларни лезии, като се наблюдава по изключение при дукталните(35), където обичайно имунопозитивността е мембранна.

В. Атипични папиларни лезии

Фиг. 7.3.11 **А)** ЛИН 1- Слабо изразена пролиферация на единични, атипични клетки в лобулите ХЕ, 100х; **Б)** ЛИН-2 Мономорфна пролиферация от атипични клетки в лобулите, изтъняваща и деформираща лобуларните структури, но не бодеща до сливане на ацини и масивно деформиране на структурите ХЕ, 100х **В)** ЛИН 3(макроацинарен тип)- Масивно деформирани ацини от растящия в тях тумор.ХЕ, 200х



В тази категория са обединени хетерогенни неоплазми с противоречива природа и като цяло благоприятна прогноза.

□ Атипични папиломи

Според дефиницията дадена от Tavassoli FA и Eusebi V, като атипични се определят папиломите, при които се наблюдават промени, изразяващи се в стратификация на епителните клетки и загуба на миоепителните клетки или наличието солидни, крибриформни или микропапиларни пролиферации от мономорфни атипични клетки, засягащи до 1/3 от лезията. При засягане на 30 до по-малко от 90% от папилома от карцином ин-ситу с ниска степен на малигненост се препоръчва терминът „дуктален карцином ин-ситу с ниска степен на малигненост, възникнал в папилома“ (77). Според информацията, поместена в последното издание на СЗО (класификация на туморите на гърдата), размерът и разпространението на атипичните промени е по-важен от техния относителен дял. O'Malley F и сътрудници посочват наличието на критерии, според които при популация на атипичните клетки (с ниска степен на малигненост) <3мм се касае за атипична хиперплазия в папилом, а при размери на същата популация клетки ≥3мм се приема диагнозата дуктален карцином ин-ситу, възникнал в папилом. В изданието обаче се посочва, че липсват научно обосновани критерии за определянето на „дуктален карцином ин-ситу с ниска степен на малигненост, възникнал в папилома“. Важно е да се отбележи, че папиломите, в които се откриват атипични епителни пролиферации с междинна и висока степен на ядрен атипизъм (грейд) следва да бъдат определяни като карциноми ин-ситу без значение от тяхното разпространение (52).

По данни на Lewis JT и сътр. наличието на атипични промени в епитела на гърдата, съпътстващи папиломите може да бъде наблюдавано както изолирано в самите папиломи, така и в папиломите и заобикалящия мамарен паренхим, или само в заобикалящия мамарен паренхим. Проявите на атипия могат да са както по типа на атипична дуктална хиперплазия (дуктален карцином ин-ситу), така и по типа на атипичната лобуларна хиперплазия и /или лобуларния карцином ин-ситу. При атипична дуктална хиперплазия (дуктален карцином ин-ситу), се наблюдават монотонни клетъчни пролиферации без съдово-фиброзни сърцевини и/или крибриформни участъци, изградени от клетки с различа степен на цитологичен атипизъм (42).

Атипичните папиломи и папиларните лезии, свързани с атипична дуктална хиперплазия, установе-

ни с дебелоиглена биопсия са свързани с повишен риск от развитие на малигнени тумори. Папиломите без атипия или с минимална изява на белези на атипия са бенигнени и не са свързани с увеличен риск от развитие на карцином.

В случаите, при които се прилага дебелоиглена биопсия за диагностицирането на интрадуктални папиларни лезии, съществува риск от разминаване на резултата с този от последваща ексцизионна биопсия (пропускане на огнище на малигнена трансформация) В контекста на възможната фокална малигнена трансформация, папиларните лезии на гърдата е добре да бъдат цялостно отстранявани и хистологично верифицирани след изчерпателно изследване на резекционния материал.

По данни на MacGrogan G и Tavassoli FA, централните папиломи (прости или комплексни) с белези на епителна атипия и разпространение, съответстващи на дуктален карцином ин-ситу с ниска степен на малигненост, нямат значимо прогностично влияние за изхода от заболяването.

В случаите на атипия в папилом, установена на ексцизионна биопсия, авторите препоръчват ексцизия на околните тъкани, която да позволи отстраняването на атипични промени в епитела на заобикалящите тъкани. Решението за терапевтичното поведение при тези случаи е препоръчително да се взема въз основа на находката в мамарните тъкани заобикалящи папиларната лезия с прояви на епителна атипия (25, 43). Може да се обобщи, че атипичните промени в папиломите са разновидност на атипичните епителни лезии на гърдата, при които следва да се подхожда с особено внимание. Необходимо е тяхното пълно хистологично изследване, като прилагането на количествени критерии при тяхното наименоване крие известни рискове от грешка. Трябва да се вземат под внимание всичките им линейни размери, а не само тези, които непосредствено виждаме на хистологичния препарат. Например, огнището на нискостепенна атипия, което при напречен срез би изглеждало като атипична дуктална хиперплазия (2,5мм) при надлъжен срез би било карцином ин-ситу с ниска степен на малигненост (3,4мм).

Препоръчително е терапевтичното поведение при лезиите с ниска степен на малигненост, възникнали в папиломи да се определя комплексно, както от съпътстващата хистологична находка в заобикалящите тъкани, така и от индивидуалните особености на конкретния пациент. Думите „атипична хиперплазия“ и „карцином ин-ситу с ниска степен на малигненост“ означават състояния с хомогенен клетъчен тип и експресия на маркери, като показ-

ват и сходни генетични промени(59), но носят различна емоционална окраска (15) и могат да доведат до поведение, базирано на възприемането за категориите хиперплазия и рак.

Както вече отбелязахме, при биопсия на една пациентка по повод на клинична диагноза фиброкистична болест, може да се съчетават няколко различни патоморфологични лезии на гърдата. Доказано е, че вероятността от три или повече находки е най-висока в случаите с атипична хиперплазия (АН). Според R. McDivitt при 22,8 % от жените без пролиферативни заболявания, 65,2 % от тези с хиперплазия без атипия и 76,9 % от случаите с АН хистологично се установяват по 3 и повече доброкачествени процеса на млечната жлеза (45).

Същевременно вероятността от малигнена дегенерация е най-висока при биопсиите с атипична хиперплазия (4-5 пъти). При проучване на 301 пациентки с хистологично верифицирана АДН или АЛН R. Ashikari и кол. установяват кумулативен риск от развитие на РМЖ (in situ или инвазивен) от 10 % за 55 месеца (цит. по 16). Според някои автори няма разлика в риска между атипичната дуктална или лобуларна хиперплазия, а според други АЛН по-често претърпява неопластична трансформация (18, 47).

7.4. Класификация на фиброкистичната болест според риска от развитие на карцином на гърдата

Концепцията за доброкачествените епителни пролиферативни заболявания се идентифицира с хистологичните характеристики на бенигнените процеси на млечната жлеза и по-специално на възникващите в терминалната дуктуло-лобуларна единица (TDLU), където пролиферативният индекс е най-висок, а следователно и канцерогенният потенциал е най-голям.

Степените на хиперплазия и/или атипия са обект на редица класификации, предлагани от M. Black и A. Chabon, S. Wellings и кол., J. Azzopardi (цит. по 14,16, 74, 79), но за ежедневната практика през последното десетилетие се наложиха стандартизираните критерии на D. Page и W. Dupont, които адаптират класификацията на Consensus meeting of the College of American Pathologists (1985) (19, 56).

Page и Dupont разделят фиброкистичните процеси на гърдата на три групи, според потенциалния риск от последващо развитие на карцином:

- **Непролиферативни заболявания (релативен риск = 1,0):** фиброза; кисти; дуктална екта-

зия; аденоза; лекостепенна хиперплазия (от 2 до 4 реда)

- **Пролиферативни заболявания**

а\ хиперплазия без атипия (дуктална и лобуларна) (малък риск от 1,5-2 пъти): умерена (над 4 реда) хиперплазия от обикновен тип; папиломатоза; склерозираща аденоза; радиални склерозиращи лезии

б\ атипична хиперплазия (умерен риск от 4-5 пъти): атипична дуктална хиперплазия (ADH); атипична лобуларна хиперплазия (ALH)

в\ карцинома in situ (висок риск от 8 - 10 пъти): дуктален карцином in situ (DCIS); лобуларен карцином in situ (LCIS)

Анализирайки 10 366 биопсии (NHS - Nurses Health Study, Nashville) двамата автори установяват, че в 69,7 % от тях се касае за непролифериращи заболявания, в 26,7 % за пролиферативни без атипия и само в 3,6 % (337 пациентки) за атипична хиперплазия. За 15-годишен период само в 2 % от случаите без пролиферация и в 4 % от тези с пролиферация, но без атипия е наблюдавано развитие на РМЖ, докато при хиперплазия с атипия този процент вече е 8, а в съчетание с фамилна обремененост достига до 20 %.

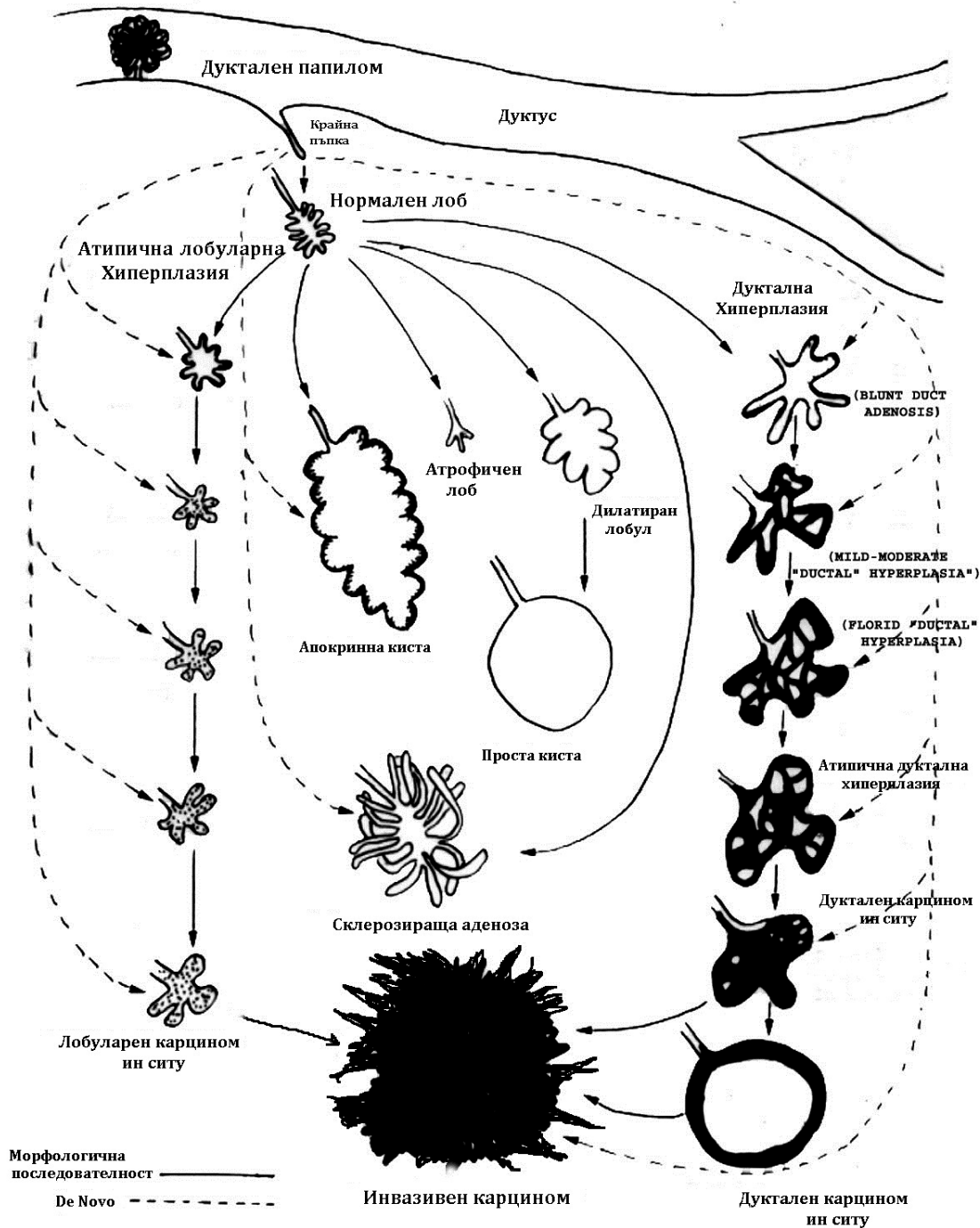
В проучването е отделено особено внимание на фамилната обремененост при жени с бенигна патология на гърдата. Според Page и Dupont тя удвоява риска от карцином в случаите с непролифериращи заболявания и хиперплазия без атипия и го прави 5 пъти по-висок при пациентките с атипична хиперплазия. Това им дава основание да препоръчат задължително биопсично изследване на клинично или мамографски установени лезии при жени с фамилна анамнеза за РМЖ и по-нататъшно активно поведение при тези с установена пролиферация (18, 65). (Фиг.7.4.1)

Лечебната тактика при фиброкистична болест е представена на фиг. 7.4.2

В заключение може да се каже, че връзката между доброкачествените заболявания на гърдата и РМЖ е във фокуса на нарастващо внимание от страна на клиницисти, експериментатори и епидемиолози от цял свят. Използваната много често в практиката диагноза "фиброкистозна мастопатия" не е специфична и говори малко за разнообразните бенигнени патоморфологични процеси на млечните жлези или както образно казва д-р Сюзън Лъв "... фиброкистичното заболяване е кошчето за отпадъци. Там лекарите хвърлят всеки проблем на гърдите, който не е карцином".

Въвеждането на стандартизирани критерии за кла-

МИКРОАТОМИЯ НА ПРОМЕНЕТЕ В ГЪРДАТА



Фиг.7.4.1 Микроанатомия на промените в млечната жлеза - канцерогенеза

сифициране на доброкачествените заболявания е важна предпоставка за определяне на възможността от развитие на неоплазма, както на биопсиратата, така и на контралатералната млечна жлеза. Оценката на потенциалния риск е особено ценна след установяване на корелациите между хистологичния тип и някои епидемиологични фактори, като фамилна обремененост, менопаузален статус,

екзогенни хормони и диета.

Съвременните проучвания, целящи задълбочаването на хистопатологичния анализ на биопсиите на гърдата чрез имунохистохимични методи и нови биологични маркери, най-вероятно ще дадат допълнителна информация за малигнения потенциал на различните бенигнни пролиферативни заболявания (8).

Поведение при ФКБ		
Наблюдение	Медикаментозно лечение	Хирургично лечение
<ul style="list-style-type: none"> • ежемесечно самоизследване • клиничен преглед на всеки 6 месеца • ехо/мамография: на 18-24 месеца (ежегодно при високорискови) • цитология от ТАБ (при необходимост) 	<ul style="list-style-type: none"> - при клинична симптоматика (вж. II глава) - по принцип се започва с нехормонална терапия <ul style="list-style-type: none"> • нехормонално: диета; психотерапия; седатива; витамини (А и Е); нестероидни противовъзпалителни • хормонално: Danazol; антиестрогени; пролактинови инхибитори; LHRH агонисти 	<ul style="list-style-type: none"> - при високорискови пациентки (вж. критерии на Dupont и Paget) - при пациентки или млечни жлези, които са трудни за наблюдение - при суспекция за карцином <ul style="list-style-type: none"> • диагностична ексцизия • двустранна профилактична субкутанна мастектомия.

Фиг. 7.4.2 Поведение при фиброкистична болест (28)

Книгопис:

1. Алексиев, Б. Клинична патология на млечната жлеза. В: Клинична патология, том 2, Г. Велев (ред.), Знание, Ст. Загора, 1996, 361-370
2. Софтова Е, Маневска Б Компенсаторни процеси Велев Гр. Ред. Патология Обща патология. Знание ЕООД, София, 1999 243 – 252.
3. Adams AL Flat epithelial atypia: A review of current concepts. The Open Breast Cancer Journal 2010;2:90-94.
4. Allred DC, Wu Y, Mao S, Nagtegaal ID, Lee S, Perou CM, Mohsin SK, O'Connell P, Tsimelzon A, Medina D. Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. Clin Cancer Res 2008;14:370-378.
5. Baltatzis GE, Voloudakis GE, Arnogiannakis N, Mitsis J, Voloudakis-Baltatzis IE. Differential diagnosis between sclerosing adenosis and tubular carcinoma of the breast under transmission and scanning electron microscope Ultrastructural Pathology 2011; 35(5) : 226-229. doi: 10.3109/01913123.2011.603460.
6. Bigotti G, Kasznica J. Sclerosing adenosis in the breast of a man with pulmonary oat cell carcinoma: report of a case. Hum Pathol. 1986;17(8):861-3.
7. Boecker W, Buerger H. Usual ductal hyperplasia (UDH), Boecker W ed. Preneoplasia of the breast: a new conceptual approach to proliferative breast disease. Munich: Saunders, Elsevier, 2006:146-158.
8. Brower ST, Tartter S, Ahmed et al. Proliferative indices and oncoprotein expression in benign and malignant breast biopsies. Ann Surg Oncol, 2, 1995, 5, 416-423
9. Bussolati G, Tavassoli FA, Nielsen BB, Ellis IO, MacGrogan G. Benign epithelial proliferations Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs Tavassoli FA, Devilee ed. IARC Press, Lyon, 2003, 81-85.
10. Campagna D, Mauri M, Fortunato L. Intraductal proliferative lesions of the breast—terminology and biological matter: premalignant lesions or preinvasive cancer? International Journal of Surgical Oncology Volume 2012, Article ID 501904, 9 pages. doi:10.1155/2012/501904.
11. Celis JE, Moreira JMA, Gromova I, Cabezon T, Gromov P, Shen T, Timmermans V, Rank F. Characterization of breast precancerous lesions and myoepithelial hyperplasia in sclerosing adenosis with apocrine metaplasia. Molecular Oncology 2007; 1(1): 97-119.
12. Chinyama CN. Benign Breast Diseases. (2nd edition) Chinyama CN (editor) Springer-Verlag Heidelberg, 2014.
13. Cole, P, J.M. Elwood, S.D. Kaplan. Incidence rates and risk factors of benign and malignant breast lesions. Am. J. Epidemiol., 108, 1978, 112-120 28
14. Collins L, Visscher D, Simpson J, Schnitt SJ. WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012:84-85.
15. Costarelli L, Campagna D, Mauri M, Fortunato L. Intraductal proliferative lesions of the breast—terminology and biological matter: premalignant lesions or preinvasive cancer? International Journal of Surgical Oncology Volume 2012, Article ID 501904, 9 pages. doi:10.1155/2012/501904.
16. Cotran, R.S., V.Kumar, S.L. Robbins. The breast. In: Robbins pathologic basic of disease. 5th ed. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1994, 1089-1111 31
17. Da Costa D, Taddese A, Cure ML, Gerson D, Poppiti, Jr R, Esserman LE. Common and unusual diseases of the nipple- areolar complex. RadioGraphics 2007; 27:S65-S77.
18. Dupont, W.D. and D.L. Page. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N. Engl. J. Med., 312, 1985, 3, 146-151 36/37
19. Dupont, W.D., F.F. Parl, W.H. Hartmann et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. Cancer, 71, 1993, 4, 1258-1265
20. Ellis IO, Simpson JF, Schnitt SJ, Quinn C. Radial scar and complex sclerosing lesions. WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van

de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012:114-115

21. Ellis IO. Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology *Modern Pathology*. 2010; 23: S1–S7. doi:10.1038/modpathol.2010.56.

22. Fechner RE, Mills SE. Breast pathology Benign proliferations, atypias and in situ carcinomas ASCP press, Chicago, 1990:29-37.

23. Feeley L, Quinn CM. Columnar cell lesions of the breast. *Histopathology* 2008; 52:11–19. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02890.x.

24. Foschini MP, Simpson JF, O'Malley Ductal adenoma .WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012:117.

25. George K, Anna Z, Evanthia K, Vassilios K. Encapsulated papillary carcinoma of the breast: An overview. *J Can Res Ther* 2013;9:564-70.

26. Gill HK., Ioffe OB, Berg WA When is a diagnosis of sclerosing adenosis acceptable at core biopsy? *Radiology* 2003; 228:50 –57.

27. Goehring, C. and A. Morabia. Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types. *Epidemiol. Rev.*, 19, 1997, 2, 310-326 40

28. Gorins, A. La maladie fibrocystique du sein. In: Le sein. M. Espie, A. Gorins (eds.), ESKA, Paris, 1995, 152-161 42

29. Guray M, Sahin AA. Benign Breast Diseases: Classification, Diagnosis, and Management *The Oncologist* 2006; 11:435-449. doi: 10.1634/theoncologist.11-5-435.

30. Hanby AM, Ellis IO, Schnitt SJ Columnar cell lesions. Columnar cell change and hyperplasia WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012:86.

31. Holland R, Rosenbusch G, Hendriks JHCL, Dronkers DJ. Benign and malignant disorders of the breast. Dronkers DJ, Hendriks JHCL, Holland R, Rosenbusch G Ed. *Mammography Pathology –Technique –Interpretation – Adjunct modalities*, Thieme, New York, 2002:15-39.

32. Islam MT, Ou JJ, Hansen K, Simon RA, Quddus MR. Liesegang-like rings in lactational changes in the breast. *Case Reports in Pathology Volume 2012 (2012)*, Article ID 268903, 3 pages.

33. Jan Y –J, Li M-C, Ho WL. Collagenous spherulosis presenting as a mass of the breast. *Chinese Medical Journal (Taipei)* 2002;65:494-497.

34. Javadzadeh B, Finley J, Williams HJ. Fine needle aspiration cytology of mammary duct ectasia: report of a case with novel cytologic and immunocytochemical findings. *Acta Cytol.* 2001 Nov-Dec;45(6):1027-31.

35. Jensen KC, van de Rijn M. Special studies Practical breast pathology A diagnostic approach Atkins KA, Kong CS ed. Elsevier Saunders, Philadelphia PA, 2013, 279-304.

36. Khoo US, Chow LWC, Ho LWC, Tam R, Alagaratnam TT, Cheung ANY. A pregnant woman with a rapidly growing breast lump *HKMJ* 1995; 1(3)253-257.

37. Kocjan G. Diagnostic dilemmas in FNAC cytology: Difficult breast lesions. in *Fine needle aspiration cytology Diagnostic principles and dilemmas*. Schroder G Ed .Springer-Verlag Berlin Heidelberg , 2006: 212-181.

38. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. Eds. WHO Classification of tumours of the breast 4th ed International Agency for research on cancer Lyon, 2012.

39. Lakhani SR, Schnitt SJ, O'Malley F, van de Vijver MJ, Simpson PT, Palacios J. Lobular neoplasia WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012: 78-80.

40. Lee KC, Chan JK, Gwi E. Tubular adenosis of the breast. A distinctive benign lesion mimicking invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(1):46-54

41. Lee SH, Chung CR. Mucinous metaplasia of breast carcinoma with macrocystic transformation resembling ovarian mucinous cystadenocarcinoma in a case of synchronous bilateral infiltrating ductal carcinoma. *Pathol Int.* 2008;58(9):601-5. . doi: 10.1111/j.1440-1827.2008.02278.x.

42. Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Allers TM, Frost MH, Visscher DW An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:665–672.

43. MacGrogan G, Tse G, Collins L, Tan PH, Chaiwun B, Reis-Filho JS. Intraductal papillary carcinoma. WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012:103-105.

44. Mansel RE., Webster DJT., Sweetland HM. Chapter 9. Sclerosing Adenosis, radial Scar and complex sclerosing lesions In : *Benign Disorders and Diseases of the Breast*. 3rd edition. Elsevier Limited 2009 58

45. Mc Divitt, RW., JA Stewens, NC Lee et al. Histologic types of benign breast diseases and risk of breast cancer. *Cancer*, 69, 1993, 6, 1408-1414

46. Mendoza P, Lacambra M, Tan P-H, Tse GM Fine needle aspiration cytology of the breast: the nonmalignant categories *Pathology Research International* 2011 (2011), Article ID 547580, 8 pages <http://dx.doi.org/10.4061/2011/547580>.

47. Minami, Y., N. Ohuchi, Y. Taeda et al. Risk factors for benign breast disease according to histopathological type: comparisons with risk factors for breast cancer. *Jpn. J. Cancer Res.*, 89, 1998, 2, 116-123 65

48. Moinfar F. Adenosis. Schroder G ed., *Essentials of diagnostic breast pathology A practical approach*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007, 27-65.

49. Moinfar F. Fibrocystic change and duct ectasia. Schroder G ed., *Essentials of diagnostic breast pathology A practical approach*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007, 16-18.

50. Moinfar F. Intraductal proliferative lesions. Schroder G ed., *Essentials of diagnostic breast pathology A practical approach*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007, 67- 121.

51. Moinfar F. Lobular intraepithelial neoplasia (LIN) Schroder G ed., *Essentials of diagnostic breast pathology A practical approach*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007, 154-177.

52. O' Malley F, Visscher D, MacGrogan G, Tan PH, Ichihara S. Intraductal papilloma WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012: 100-102.

53. Nomura, A., G.W. Comstock, J. A. Tonascia. Epidemiologic characteristics of benign breast diseases. *Am.J. Epidemiol.*, 105, 1977, 505-512

54. Pacilli M, Sebire NJ, Thambapillai E, Pierro A. Juvenile papillomatosis of the breast in a male infant with Noonan syndrome, café au lait spots, and family history of breast carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:991–993.

55. Pesutic-Pisac V, Bezic J, Tomic S. Collagenous spherulosis of the breast in association with in situ carcinoma *Pathologica* 2002; 94:317-319.

56. Page DJ. The women at high risk for breast cancer. *Surg Clin North Am.*, 76, 1996, 2, 221-229

57. Pinder S E, Reis-Filho J S Non-operative breast pathology: columnar cell lesions *J Clin Pathol* 2007;60:1307–1312. doi: 10.1136/jcp.2006.040634.

58. Pinder SE, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Rutgers E, Morrow M.

- Microinvasive carcinoma WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012:96-97.
59. Pinder SE, Ellis IO. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease Ductal carcinoma in situ (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH) — current definitions and classification *Breast Cancer Res* 2003, 5(5):254-257 (DOI 10.1186/bcr623)
60. Rosen PP Adenosis and microglandular adenosis. Rosen PP Ed. *Rosen's Breast Pathology 3-rd ed.* Lippincott Willtams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2009 pp.161-186
61. Rosen PP Anatomy and physiological morphology. Rosen PP Ed. *Rosen's Breast Pathology 3-rd ed.* Lippincott Willtams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2009:1-25.
62. Rosen PP Inflammatory and Reactive Tumors. Histiocytes that contain ceroid pigment were termed ochrocytes and foam cells occur within the epithelial–myoepithelial layer of ducts, in periductal tissue and in duct lumens Rosen PP Ed. *Rosen's Breast Pathology 3-rd ed.* Lippincott Willtams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2009:33-70.
63. Rosen PP Intraductal carcinoma. Pine, JW Jr executive editor. *Rosen's Breast Pathology 3-rd ed.* Lippincott Willtams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2009 pp. 285- 357.
64. Rosen PP *Rosen's Breast Pathology* Pine, JW Jr executive editor.3-rd ed. Lippincott Willtams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2009.
65. Sarnelly, R. and F. Squartini. Fibrocystic condition and “at risk” lesions in asymptomatic breasts: a morphologic study of postmenopausal women. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 18, 1991, 4, 271-279
66. Schnitt SJ The diagnosis and management of pre-invasive breast disease Flat epithelial atypia — classification, pathologic features and clinical significance *Breast Cancer Res* 2003, 5:263-268 (DOI 10.1186/bcr625).
67. Schnitt SJ, Allred C, Britton P, Ellis IO, Lakhani SR, Morrow M, Palazzo J, Reynolds C, Rutgers E, Simpson J, van de Vijver MJ, Vincent –Salomon A. Ductal carcinoma in situ WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012:90-94.
68. Schnitt SJ, Collins L, Lakhani SR, Simpson PT, Eusebi V. Flat epithelial atypia. WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012:87.
69. Shin SJ, Gobbi H. Microglandular adenosis, atypical microglandular adenosis and microglandular adenosis with carcinoma WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012:113-114
70. Shousha S Eusebi V, Lester S Paget disease of the nipple WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012:152-153.
71. Silverberg, S.G. and S. Masood. The breast. In: *Surgical pathology and cytopathology 3rd ed.* S.G. Silverberg (ed.), Churchill Livingstone, New York, vol. 1, 1997, 575-617 91
72. Simpson J, Schnitt SJ, Visscher D, van de Vijver MJ, Ellis IO. Ductal hyperplasia WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012:88-89
73. Simpson JF, Shin SJ, O'Malley F. Adenosis, sclerosing adenosis and apocrine adenosis WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012: 112 -113.
74. Sue GR, Lannin DR, Killelea B, Chagpar, AB Predictors of microinvasion and its prognostic role in ductal carcinoma in situ *The American Journal of Surgery* 2013; 206(4) :478-481.
75. Tavassoli FA, Eusebi V. Lobular intraepithelial neoplasia. Silverberg SG., Gardner WA, Sobin LH. Eds. *AFIP Atlas of tumor pathology. Fourth series Fascicle 10. Tumors of the mammary gland.* ARP PRESS, Silver Spring, Maryland, 2009: 53-66.
76. Tavassoli FA, Eusebi V. *AFIP Atlas of tumor pathology. Fourth series Fascicle 10. Tumors of the mammary gland.* Silverberg SG., Gardner WA, Sobin LH. Eds. ARP PRESS, Silver Spring, Maryland, 2009.
77. Tavassoli FA, Eusebi V. Papillary lesions of the breast. Silverberg SG., Gardner WA, Sobin LH. Eds. *AFIP Atlas of tumor pathology. Fourth series Fascicle 10. Tumors of the mammary gland.* ARP PRESS, Silver Spring, Maryland, 2009: 101-116
78. Tavassoli FA, Eusebi V. Ductal intraepithelial neoplasia. Silverberg SG., Gardner WA, Sobin LH. Eds. *AFIP Atlas of tumor pathology. Fourth series Fascicle 10. Tumors of the mammary gland.* ARP PRESS, Silver Spring, Maryland, 2009: 67-100.
79. Tavassoli FA, Eusebi V. Microinvasive carcinoma. Silverberg SG., Gardner WA, Sobin LH. Eds. *AFIP Atlas of tumor pathology. Fourth series Fascicle 10. Tumors of the mammary gland.* ARP PRESS, Silver Spring, Maryland, 2009: 117-122.
80. Tavassoli FA, Eusebi V. Benign lesions. *AFIP Atlas of tumor pathology. Fourth series Fascicle 10. Tumors of the mammary gland.* Silverberg SG., Gardner WA, Sobin LH. Eds. ARP PRESS, Silver Spring, Maryland, 2009:21-51
81. Tavassoli FA, Hoefler H, Rosai J, Holland R, Ellis IO, Schnitt SJ, Boecker W, Heywang-Kobrunner SH, Moinfar F, Lakhani SR. Intraductal proliferative lesions. Tavassoli FA, Devilee P ed. *WHO Classification of tumours Pathology and genetics of the tumours of the breast and female genital organs International Agency for research on cancer Lyon, 2003, 63-73.*
82. Thomas PA Benign conditions associated with a risk for the subsequent development of cancer Thomas PA. (ed.), *Breast Cancer and its Precursor Lesions, Making Sense and Making It Early* Springer Science+Business Media, LLC, New York 2011; 13-26.
83. Tot T, Tabar L, Dean PB Normal breast tissue or fibrocystic change? Tot T, Tabar L, Dean PB *Practical breast pathology.* Thieme, New York, 2002:1-24.
84. Tot T, Tabar L, Dean PB Post operative work-up Tot T, Tabar L, Dean PB *Practical breast pathology.* Thieme, New York, 2002: 115-123.
85. Trenkic S, Katic V, Pashalina M, Zivkovic V, Milentijevic M, Kostov M The histologic spectrum of apocrine lesions of the breast *Arch Oncol* 2004;12(1): 61-65.
86. Valea FA, Katz VL. Breast diseases: diagnosis and treatment of benign and malignant disease. In: Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, eds. *Comprehensive Gynecology.* 5th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2007:327-357.
87. Walker RA, Hanby A, Pinder SE, Thomas J, Ellis IO. Current issues in diagnostic breast pathology. *J Clin Pathol.* 2012;65:771-785.
88. Weidner N, Dabbs DJ. Reactive and inflammatory conditions of the breast. Dabbs DJ ed. *Breast Pathology,* Saunders, Philadelphia, PA, 2012:22-33.
89. Wells CA, El-Ayat GA. Non-operative breast pathology: apocrine lesions. *J Clin Pathol* 2007; 60 :1313–1320. doi: 10.1136/jcp.2006.040626.)
90. Wu, A.H., M.C. Pike, D.O. Stram. Metaanalysis: dietary fat intake, serum estrogen levels and the risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 91, 1999, 6, 529-534 97
91. Zagouri F, Sergeantanis T N, Zografos GC Precursors and preinvasive lesions of the breast: the role of molecular prognostic markers in the diagnostic and therapeutic dilemma *World Journal of Surgical Oncology* 2007, 5:57 doi:10.1186/1477-7819-5-57.