

## Σφάλματα στη διαφορική διάγνωση του καρκίνου του μαστού

Νακοπούλου Α., Παϊτζη Π.

Τα διαγνωστικά σφάλματα του καρκινώματος του μαστού αφορούν τόσο στην ταχεία βιοψία όσο και στην ιστολογική εξέταση.

Τα διαγνωστικά σφάλματα στην ταχεία βιοψία είναι δυνατόν να δημιουργηθούν είτε λόγω υπερδιάγνωσης που είναι και η συνηθέστερη είτε λόγω υποδιάγνωσης. Καλοήθεις αλλοιώσεις που διαγιγνώσκονται λανθασμένα ως καρκινώματα είναι η έντονη επιθηλιακή υπερπλασία σε ινοαδένωμα, ιδιαίτερα όταν το αποσταλέν υλικό για ταχεία βιοψία είναι μικρού μεγέδους, η χρόνια φλεγμονώδης μάζα, το θήλωμα και η σκληρυντική αδένωση. Η σκληρυντική αδένωση είναι η συχνότερη αλλοίωση που υπερδιαγιγνώσκεται στην ταχεία βιοψία. Η υποδιάγνωση κακοήθων επεξεργασιών συνήθως αφορά τα ενδοεπιθηλιακά καρκινώματα, συχνότερα δε το λοβιακό ενδοεπιθηλιακό (LCIS), το διηθητικό λοβιακό και το σωληνώδες καρκίνωμα.

Στη μακροσκοπική και ιστολογική εξέταση διάφορες καλοήθεις αλλοιώσεις μιμούνται το διηθητικό καρκίνωμα του μαστού. Ορισμένες καλοήθεις αλλοιώσεις εμφανίζουν απεικονιστικά ή και μακροσκοπικά χαρακτηριστικά κακοήθειας, συνήθως όμως δεν παρουσιάζουν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα στην ιστολογική εξέταση. Τέτοιες αλλοιώσεις είναι οι εγχειρητικές ουλές, η λιπονέκρωση και ο κοκκιοκυτταρικός όγκος. Άλλες καλοήθεις παθήσεις του μαστού έχουν ύποπτη ακτινολογική ή και μακροσκοπική εικόνα υπαινισσόμενη κακοήθεια ενώ και η ιστολογική τους μορφολογία συγχέεται με διηθητικό καρκίνωμα όπως π.χ. οι ακτινωτές ουλές, οι σύνθετες σκληρυντικές αλλοιώσεις και οι αλλοιώσεις που προσομοιάζουν με βλεννοκλήλη. Τέλος, υπάρχουν καλοήθεις αλλοιώσεις χωρίς ύποπτη ακτινολογική ή μακροσκοπική εικόνα, οι οποίες όμως εμφανίζουν ιστολογικά διαγνωστικά προβλήματα (π.χ. η μικροαδενική αδένωση). Από την άλλη πλευρά, ορισμένα ενδοεπιθηλιακά καρκινώματα παρουσιάζουν ιστολογική εικόνα που μιμείται διηθητικό καρκίνωμα, όπως περιπτώσεις LCIS που περικλείουν περιοχές σκληρυντικής αδένωσης.

Είναι επίσης σημαντικό να τονισθεί η πιθανότητα λανθασμένης διάγνωσης, όταν έχει προηγηθεί βιοψία με βελόνη, η οποία είναι δυνατόν να προκαλέσει τεχνικά σφάλματα στο υλικό μαστεκτομής. Τεχνικά σφάλματα είναι η μετατόπιση καλοήθους επιθηλίου των πόρων ή καρκινικών κυττάρων του ενδοπορικού *in situ* καρκινώματος (DCIS) μέσα στο υπόστρωμα ή σε αγγειακούς χώρους οπότε μπορεί να αξιο-

λογηθούν ως διηθητικό καρκίνωμα.

Για την ελαχιστοποίηση των διαγνωστικών σφαλμάτων στον καρκίνο του μαστού έχουν πρωτεύοντα σημασία οι κλινικές πληροφορίες. Επιπλέον θα πρέπει η μακροσκοπική και μικροσκοπική εξέταση του παρασκευάσματος να γίνεται από τον ίδιο παθολογοανατόμο.

Τα διαγνωστικά σφάλματα του καρκίνου του μαστού αφορούν τόσο το υλικό της ταχείας βιοψίας, όσο και της κανονικής ιστολογικής εξέτασης.

Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη τα ειδικά προβλήματα της ταχείας βιοψίας, η οποία χρησιμοποιείται πλέον ευρέως. Τα προβλήματα αυτά έχουν σχέση με την υπερδιάγνωση, που είναι και η πιο συνήθης, ή την υποδιάγνωση μιάς επεξεργασίας.

Οι καλοήθεις αλλοιώσεις, οι οποίες υπερδιαγιγνώσκονται ως καρκινώματα, είναι η ικανού βαθμού επιθηλιακή υπερπλασία σε ινοαδένωμα, ιδιαίτερα όταν το βιοπτικό υλικό είναι πολύ μικρό, η χρόνια φλεγμονώδης μάζα, το θήλωμα και η σκληρυντική αδένωση. Στην τελευταία γίνεται και συχνότερα υπερδιάγνωση στην ταχεία βιοψία<sup>1</sup>.

Η **ικανού βαθμού επιθηλιακή υπερπλασία** σε ένα ινοαδένωμα μπορεί να θεωρηθεί λανθασμένα ενδοεπιθηλιακό ή και διηθητικό καρκίνωμα. Το σφάλμα αυτό ενδέχεται να συμβεί ευκολότερα όταν το βιοπτικό υλικό είναι μικρό ή σε ταχεία βιοψία, στην οποία δεν συμπεριλαμβάνεται ο περίξ υγιής ιστός.

Παθολογοανατόμοι, οι οποίοι στερούνται πείρας, έχουν διαγνώσει την ικανού βαθμού επιθηλιακή υπερπλασία ενός ινοαδενώματος ως καρκίνωμα, επειδή δεν γνώριζαν ότι το τεμαχίδιο που παρέλαβαν για ταχεία βιοψία προερχόταν από ινοαδένωμα. Ένα ευμέγεθες ινοαδένωμα έχει σαφή όρια και ο περίξ ιστός είναι συμπιεσμένος και λείος, ούτως ώστε μιμείται κάψα. Τα μεγάλα αυτά ινοαδενώματα αναγνωρίζονται συνήθως από τους χειρουργούς και σπανίως αποστέλλονται για ταχεία βιοψία. Ακόμη δε και νέοι παθολογοανατόμοι μπορούν να τα διαγνώσουν ήδη στη μακροσκοπική εξέταση.

Η **χρόνια φλεγμονώδης μάζα**, οποιασδήποτε αιτιολογίας, μπορεί να προκαλέσει διαγνωστικά προβλήματα, ιδιαίτερα όταν η τομή που έχει ληφθεί δεν είναι καλή. Η μη δοκιδωδης διευθέτηση των κυττάρων είναι ένας σημαντι-

κός παράγοντας, εξαιτίας του οποίου δεν είναι εύκολο να αποκλεισθεί η κακοήθης φύση της εξεργασίας. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ φλεγμονώδους επεξεργασίας και διηθητικού λοβιακού καρκινώματος ή οποιουδήποτε αμετάπλαστου καρκινώματος είναι προβληματική στην ταχεία βιοψία.

Εάν υπάρχει σημαντικό δίλημμα για τη σωστή διάγνωση, θα πρέπει να αναμένονται για τον καθορισμό της οι τομές παραφίνης. Συχνά, το κλινικό ιστορικό είναι υποβοηθητικό, όπως π.χ. ένα απόστημα κατά τη γαλουχία, για το οποίο χορηγήθηκε αντιβίωση, με αποτέλεσμα βελτίωση της οξείας συμπτωματολογίας, μπορεί να οδηγήσει σε υπολειμματική μάζα.

Η μακροσκοπική εικόνα μπορεί επίσης να είναι πολύ χρήσιμη σε παρόμοιες περιπτώσεις, γεγονός το οποίο υπενθυμίζει ότι είναι επικίνδυνο να εξετάζονται από δύο διαφορετικούς παθολογοανατόμους η μακροσκοπική και η ιστολογική εικόνα.

**Θήλωμα ή δηλώδες κυσταδένωμα** είναι δύσκολο να διαχωρισθεί από δηλώδες καρκίνωμα στην ταχεία βιοψία. Η δυσκολία είναι συχνότερη για το δηλώδες κυσταδένωμα παρά για το απλό θήλωμα, αν και δεν υπάρχει σαφής διαχωρισμός μεταξύ των δύο αυτών αλλοιώσεων. Το διαγνωστικό πρόβλημα στο κυσταδένωμα είναι ότι μπορεί να σταλεί για ταχεία βιοψία η συμπαγής αλλοίωση, χωρίς να συμπεριλαμβάνεται ο πόρος μέσα στον οποίο αναπτύχθηκε ή η προϋπάρχουσα κοιλότητα, που επενδύεται από επιθηλιακά κύτταρα, ή όταν συμπεριλαμβάνονται στο εγχειρητικό παρασκεύασμα, δεν υπάρχουν στο υλικό της ταχείας βιοψίας. Το δηλώδες κυσταδένωμα είναι σαφώς περιγεγραμμένο, ενώ το καλώς διαφοροποιημένο δηλώδες καρκίνωμα, με το οποίο είναι δυνατόν να συγχυθεί ακόμα και από πεπειραμένο παθολογοανατόμο, δεν παρουσιάζει αυτή τη μικροσκοπική εικόνα. Σε περιπτώσεις αμφιβολίας θα πρέπει πάντοτε να αναμένεται η διάγνωση της κανονικής ιστολογικής τομής παραφίνης, πριν προχωρήσει κανείς σε λοβε-

κτομή ή μαστεκτομή.

**Η σκληρυντική αδένωση** είναι η αλλοίωση που υπερεκτιμάται συχνότερα στην ταχεία βιοψία. Θα πρέπει να τονισθεί ότι ακόμη και εξειδικευμένοι παθολογοανατόμοι είναι δυνατόν να την υπερεκτιμήσουν. Τα λάθη αυτά μπορεί να μειωθούν ουσιαστικά και σχεδόν να εξαιρεθούν με προσεκτική παρατήρηση του μακροσκοπικού παρασκευάσματος. Δεν μπορεί όμως να αμφισβητηθεί ότι σε σπάνιες περιπτώσεις η σκληρυντική αδένωση προσομοιάζει και μακροσκοπικά με διηθητικό καρκίνωμα. Παρόλα αυτά, η μακροσκοπική εξέταση του παρασκευάσματος είναι συχνά σημαντική για τη διάκριση καλοήθους και κακοήθους επεξεργασίας. Ο συνδυασμός μακροσκοπικής και ιστολογικής εξέτασης, η χρήση φακού μικρής μεγέθυνσης, σε καλό μικροσκόπιο, και η γνώση όλων των σχετικών κλινικών πληροφοριών είναι δυνατόν να αποτρέψουν τέτοια σφάλματα υπερδιάγνωσης.

Η υπερδιάγνωση στις παθήσεις του μαστού είναι συχνότερη της υποδιάγνωσης στην ταχεία βιοψία.

Η υποδιάγνωση κακοήθων αλλοιώσεων περιλαμβάνει τα ενδοεπιθηλιακά καρκινώματα, συνηθέστερα δε το ενδοεπιθηλιακό λοβιακό καρκίνωμα (LCIS), το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα και το σκληρυντικό καρκίνωμα. Οι Ashikari και συν.<sup>2</sup> διέγνωσαν σωστά μόνο το 18% των περιπτώσεων LCIS στην ταχεία βιοψία. Όταν υπάρχει αμφισβήτηση της διάγνωσης είναι σημαντική η αναμονή των τομών παραφίνης πριν τη διεξαγωγή μεγάλης χειρουργικής επέμβασης. Τα περισσότερα ενδοεπιθηλιακά πορογενή καρκινώματα (DCIS) διαγιγνώσκονται ευκολότερα από τα LCIS στην ταχεία βιοψία, ιδιαίτερα το φαγεσωρικό και ηθμοειδές *in situ* καρκίνωμα.

Το **διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα** είναι ένας όγκος που συχνά διαγιγνώσκεται λανθασμένα στην ταχεία βιοψία. Τουλάχιστον δύο αιτίες ερμηνεύουν αυτό το γεγονός. Πρώτον, στη μικροσκοπική εξέταση, ο παθολογοανατόμος είναι δυνατόν να παραβλέπει την αλλοίωση, γιατί αυτός ο τύπος καρκινώματος έχει την τάση να δημιουργεί μία ασαφή σκληρία παρά έναν καθορισμένο όζο, σκληρία η οποία εισχωρεί στο γύρω υγιή ιστό, έτσι ώστε να μην υπάρχει ορατός όγκος. Ένας άπειρος παθολογοανατόμος είναι δυνατόν να πέσει στην παγίδα και να πάρει ιστοτεμάχιο για βιοψία από λανθασμένη περιοχή. Βέβαια, το γεγονός αυτό

δεν αφορά την ταχεία βιοψία μόνον, αλλά και παρασκευάσμα μαστεκτομής, εάν δεν υπάρχει κλινική ή μαστογραφική πληροφόρηση για την ακριβή θέση της αλλοίωσης.

Σε ιστολογικό επίπεδο το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα στερείται τα περισσότερα χαρακτηριστικά, που ταυτοποιούν εύκολα το διηθητικό πορογενές στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Παρόλα αυτά, η κλασική εικόνα κυττάρων εν σειρά και κυττάρων με ενδοπυρηνικά έγκλειστα γενικώς αναγνωρίζεται. Εάν ληφθεί παρασκευάσμα από περιοχή "αριακυτταρικού καρκινώματος", αν υπάρχει σύνθλιψη του ιστού ή άλλο τεχνικό σφάλμα, η διάγνωση είναι αντιστοίχως δυσκολότερη. Πιθανόν να χρειασθεί να ληφθούν άλλες θέσεις για ταχεία βιοψία, για να τεθεί οριστική διάγνωση.

Ένα σκληρυντικό καρκίνωμα, ιδιαίτερα όταν είναι μικρού μεγέθους, μπορεί να προκαλέσει παρόμοιο προβληματισμό στην ταχεία βιοψία. Στην περίπτωση αυτή το πρόβλημα έγκειται στη διαφοροδιάγνωση από τη σκληρυντική αδένωση<sup>3</sup>, ισχύουν δε οι ίδιες αρχές που χρησιμοποιούνται στην κανονική ιστολογική εξέταση.

Στη **μακροσκοπική και κανονική ιστολογική εξέταση** πλείστες καλοήθεις αλλοιώσεις είναι δυνατόν να εκληφθούν ως διηθητικά καρκινώματα. Ορισμένες από αυτές έχουν ακτινολογική ή/και μακροσκοπική εικόνα που υπαινίσσεται κακοήθεια, συνήθως όμως δεν παρουσιάζουν διαγνωστικές δυσκολίες στην ιστολογική εξέταση. Τέτοιες αλλοιώσεις είναι οι εγχειρητικές ουλές, οι λιπονεκρώσεις και οι κοκκιοκυτταρικοί όγκοι. Άλλες καλοήθεις παθήσεις του μαστού που μπορεί να εκληφθούν ως κακοήθεις τόσο ακτινολογικά και μακροσκοπικά, όσο και ιστολογικά είναι π.χ. οι ακτινικές ουλές, οι σύνθετες σκληρυντικές βλάβες και οι αλλοιώσεις που προσομοιάζουν με βλενοκήλη (mucocoele-like lesion). Μια τρίτη ομάδα καλοήθων επεξεργασιών δεν παρουσιάζει ακτινολογικές ή μακροσκοπικές αλλοιώσεις κακοηθείας, αλλά δημιουργεί ιστολογικά διαγνωστικά προβλήματα, όπως π.χ. η μικροαδενική αδένωση και η μετατραυματική επιθηλιακή μετατόπιση<sup>1,4</sup>. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν περιπτώσεις ενδοεπιθηλιακού καρκινώματος του μαστού με ιστολογική εικόνα, η οποία μιμείται διηθητικό καρκίνωμα, όπως π.χ. LCIS που αναπτύσσεται σε περιοχές σκληρυντικής αδένωσης<sup>5</sup>.

Η αναγνώριση του **σωληνώδους καρκινώματος** και των αλλοιώσεων που το μιμούνται έχει αποκτήσει μεγάλη σημασία την τελευταία δεκαετία, με την ευρεία χρήση του μαστογραφικού ελέγχου. Στο παρελθόν, πριν από την εκτεταμένη χρήση της μαστογραφίας, το σωληνώδες καρκίνωμα δεν ήταν συχνό και η αναλογία αντιστοιχούσε περίπου στο 2% των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού. Εντούτοις, η συχνότητα του σωληνώδους καρκινώματος είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε πληθυσμούς γυναικών, που ελέγχονται συχνά με μαστογραφία, φθάνοντας σε ορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές σε ποσοστό τουλάχιστον 10%.

Ως εκ τούτου, οι περισσότεροι παθολογολογικοί αντιμετώπιζουν τις αλλοιώσεις αυτές συχνότερα απ' ό,τι στο παρελθόν. Ενώ το σωληνώδες καρκίνωμα έχει ευνοϊκή πρόγνωση, εξακολουθεί να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως άλλα διηθητικά καρκινώματα και θα πρέπει να αποφεύγεται η υπερδιάγνωσή του.

Υπάρχουν ορισμένες καλοήθειες παθήσεις του μαστού, οι οποίες είναι δυνατόν να διαγνωσθούν λανθασμένα ως σωληνώδες καρκίνωμα και η λανθασμένη αυτή διάγνωση να οδηγήσει σε μη αναγκαία χειρουργική επέμβαση. Δύο τέτοιες καλοήθειες αλλοιώσεις είναι οι ακτινωτές ουλές και η μικροαδενική αδένωση.

Οι **ακτινωτές ουλές** συνήθως αποτελούν τυχαίο μικροσκοπικό εύρημα, μερικές όμως από αυτές έχουν μεγάλο μέγεθος και ανιχνεύονται μαστογραφικά<sup>6</sup>. Επεξεργασίες που έχουν μέγεθος μεγαλύτερο του 1 εκ., με ίδια ιστολογική μορφολογία, ονομάζονται σύνδετες σκληρυντικές αλλοιώσεις. Στη μαστογραφία οι ακτινωτές ουλές παρουσιάζονται σαν μάζες με αιχμηρά όρια, κεντρική διαύγηση και απουσία μικροασβεστώσεων, γεγονός που τις διαχωρίζει από τα διηθητικά καρκινώματα<sup>7</sup>. Υπάρχουν όμως αλληλοεπικαλυπτόμενες ακτινολογικές εικόνες των δύο αυτών αλλοιώσεων

και απαιτείται ιστολογική εξέταση για τη διάκρισή τους<sup>8</sup>. Μακροσκοπικά η ακτινωτή ουλή παρουσιάζει δυσκολίες στη διαφορική διάγνωση από ένα μικρό διηθητικό καρκίνωμα, και κυρίως από σωληνώδες καρκίνωμα<sup>3</sup>.

Οι ακτινωτές ουλές παρουσιάζουν ένα χαρακτηριστικό κεντρικό πυρήνα, από τον οποίο εκπορεύονται ακτινοειδώς οι πόροι και τα λόδια, που εμφανίζουν ποικίλλες αλλοιώσεις. Οι αλλοιώσεις αυτές είναι η κυστική διάταξη καθώς και όλο το φάσμα των επιθηλιακών υπερπλασιών και των ενδοεπιθηλιακών καρκινωμάτων.

Η κεντρική περιοχή ινώδους υπερπλασίας περιλαμβάνει παγιδευμένα επιθήλια, τα οποία είναι δυνατόν να μιμούνται σωληνώδες καρκίνωμα. Το γεγονός αυτό προκαλεί ιδιαίτερο διαγνωστικό πρόβλημα σε υλικό βιοψίας με βελόνη, στην οποία ενδέχεται να εξετασθεί μόνον η κεντρική μοίρα της βλάβης<sup>9</sup>. Αν και υπάρχουν ομοιότητες μεταξύ των παγιδευμένων αδενίων των ακτινωτών ουλών και των αδενίων του σωληνώδους καρκινώματος, υπάρχουν και μερικά χαρακτηριστικά που ξεχωρίζουν αυτές τις οντότητες. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι η ιστολογική εικόνα σε μικρή μεγέθυνση, όπου διακρίνεται η θέση των αδενίων, η παρουσία μυοεπιθηλιακών κυττάρων, η μορφολογία του διαμέσου υποστρώματος και των συνοδών υπερπλαστικών επιθηλιακών αλλοιώσεων (Πίνακας 1).

**Μικροαδενική αδένωση.** Αν και σχετικά σπάνια, πρέπει να αναγνωρίζεται από τους παθολογοανατόμους, λόγω της πιθανότητας να θεωρηθεί λανθασμένα ως σωληνώδες καρκίνωμα<sup>4</sup>. Η μικροαδενική αδένωση συνήθως αποτελεί τυχαίο ιστολογικό εύρημα, είναι όμως δυνατόν να εμφανισθεί ως ψηλαφητή μάζα. Στην ιστολογική εξέταση η αλλοίωση αυτή παρουσιάζει ανησυχητική εικόνα, δεδομένου ότι χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη μικρών αδενικών σχηματισμών, σε τυχαία διάταξη, χωρίς λοβιακή αρχιτεκτονική, σε αραιοκυτταρικό ινώδες υπόστρωμα ή/και σε λιπώδη ιστό. Τα αδέ-

**Πίνακας 1.** Ιστολογικές διαφορές ακτινωτών ουλών και σωληνώδους καρκινώματος.

Χαρακτηριστικά	Ακτινωτή ουλή	Σωληνώδες καρκίνωμα
Εικόνα σε μικρή μεγέθυνση	Ζωνοειδής	Διάχυτη διήθηση
Εντόπιση αδενίων	Κεντρική	Διάχυτη
Μυοεπιθηλιακά κύτταρα	Ναι	Όχι
Υπόστρωμα	Υαλοειδοποιημένο ινο-ελαστικό	Κυτταροβριδές
Συχνότερη συνοδός ενδοπορική υπερπλασία	Υπερπλασία	Χαμηλού βαθμού DCIS

νια έχουν περίπου το ίδιο μέγεθος, με υποστρόγγυλο σχήμα και συχνά περιέχουν στον αυλό τους PAS-θετική ηωσινόφιλη έκκριση. Το επιδηλίο των αδενίων αυτών αποτελείται από ένα στοίχο κυβοειδών κυττάρων με ηωσινόφιλο έως αραιοχρωματικό πρωτόπλασμα. Μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και ανοσοϊστοχημεία υπέδειξαν ότι τα αδένια περιβάλλονται από βασική μεμβράνη και στερούνται μυοεπιθηλιακών κυττάρων<sup>10,11</sup>. Ένα ακόμη χαρακτηριστικό γνώρισμα των αδενίων αυτών είναι η σταθερή θετικότητα των επιθηλιακών κυττάρων στην πρωτεΐνη S-100<sup>12</sup> (Πίνακας 2).

**Ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα που μιμείται διηθητικό.** Το λοβιακό ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα είναι δυνατόν να αναπτυχθεί σε έδαφος προϋπάρχουσας καλοήθους αλλοίωσης, δημιουργώντας ιστολογική εικόνα που προσομοιάζει με διηθητικό καρκίνωμα. Το συνθέστερο παράδειγμα είναι η ανάπτυξη LCIS σε έδαφος σκληρυντικής αδένωσης<sup>13</sup>.

Το ενδοεπιθηλιακό πορογενές καρκίνωμα προσβάλλει συχνά πόρους, λόβια και προϋπάρχουσες καλοήθεις αλλοιώσεις, δημιουργώντας ιστολογικές εικόνες που μιμούνται διηθητικό καρκίνωμα και προκαλούν διαγνωστικά προβλήματα. Η ακριβής ταυτοποίηση της διήθησης του υποστρώματος έχει κλινική σημασία, δεδομένου ότι, όταν διαπιστωθεί, αφαιρούνται οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες. Επιπλέον, οι ογκολόγοι ενδέχεται να χορηγήσουν επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με χαμηλού βαθμού διαφοροποίησης DCIS και μικροδιήθηση, χωρίς μετάσταση στους επιχώρους λεμφαδένες, όχι όμως σε ασθενείς με αμιγές DCIS.

Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να αναγνωρίσει ο παθολογοανατόμος αλλοιώσεις, οι οποίες υπερδιαγιγνώσκονται σαν διήθηση του υποστρώματος. Αυτές οι αλλοιώσεις είναι:

1. DCIS που επεκτείνεται στα λόβια (καρκίνοποίηση λοβίων).

2. Διακλάδωση των πόρων.

3. Καταστροφή ή παγίδευση προσβεβλημένων πόρων ή αδενοκυψελών από ίνωση.

4. Υπαρξη φλεγμονής που καθιστά δύσκολη τη διάκριση των προσβεβλημένων πόρων και αδενοκυψελών.

5. DCIS αναπτυσσόμενο σε έδαφος σκληρυντικών αλλοιώσεων, όπως η σκληρυντική αδένωση, ακτινωτές ουλές, σύνδετες σκληρυντικές βλάβες.

6. Μετατόπιση κυττάρων DCIS στο υπόστρωμα ή σε αγγειακούς κλάδους που περιβάλλουν το ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα, λόγω χειρουργικών χειρισμών ή προγενέστερης βιοψίας δια βελόνης. Η διάκριση μεταξύ ψευδούς και αληθούς διήθησης του υποστρώματος σε αυτές τις περιπτώσεις δεν είναι πάντοτε επιτυχής στην ιστολογική εξέταση αιματοξυλίνης+ηωσίνης, ακόμη και όταν ληφθούν τομές σε πολλαπλά επίπεδα.

Ιστοχημικές και ανοσοϊστοχημικές χρώσεις χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίηση της βασικής μεμβράνης (PAS, Reticulin) ή συστατικών αυτής (κολλαγόνο τύπου IV, λαμινίνη) και μυοεπιθηλιακών κυττάρων (ακτίνη, πρωτεΐνη S-100)<sup>12,14,15</sup>.

Πρόσφατες μελέτες υποσημαίνουν ότι επεμβάσεις με βελόνη, όπως αναρρόφηση με λεπτή βελόνη, βιοψία με βελόνη και εντόπιση της αλλοίωσης με συρμάτινο οδηγό είναι δυνατόν να προκαλέσουν διαφορά τεχνικά σφάλματα σε επακόλουθο υλικό βιοψίας. Στα τεχνικά αυτά σφάλματα περιλαμβάνεται η μετατόπιση καλοήθους επιδηλίου των πόρων ή κυττάρων ενδοεπιθηλιακού πορογενούς καρκινώματος μέσα στο υπόστρωμα ή σε αγγειακούς χώρους. Αποτέλεσμα αυτών των γεγονότων θα είναι η εσφαλμένη διάγνωση διηθητικού καρκινώματος, ή λεμφαγγειακής/αγγειακής διήθησης σε ασθενή με καλοήγη μαστοπάθεια ή ενδοεπιθηλιακό πορογενές καρκίνωμα, όπως έχει προαναφερθεί<sup>16,17</sup>.

Για τη μείωση των διαγνωστικών σφαλμάτων

**Πίνακας 2.** Ιστολογικές διαφορές μικροαδενικής αδένωσης και σωληνώδους καρκινώματος.

Χαρακτηριστικά	Μικροαδενική αδένωση	Σωληνώδες καρκίνωμα
Διάταξη αδενίων	Τυχαία	Αστεροειδής ή τυχαία
Σχήμα αδενίων	Υποστρόγγυλο	Γωνιώδες
Ενδοαυλικές κυτταρικές προσεκβολές	Απούσες	Παρούσες
Ενδοαυλική έκκριση	Παρούσα	Απούσα
Βασική μεμβράνη	Παρούσα	Απούσα
Δεσμοπλασία υποστρώματος (ινοπλασία)	Απούσα	Παρούσα
Συνοδό DCIS	Απόν	Παρόν

των στη διάγνωση του καρκινώματος του μαστού, έχουν κύρια σημασία οι κλινικές πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζει ο παθολογοανατόμος. Επιπλέον, μεγάλη σημασία έχει η μακροσκοπική και μικροσκοπική εξέταση του υλικού να εκτελείται από τον ίδιο παθολογο-

νατόμο.

Σε περίπτωση διαγνωστικών αμφιβολιών στην ταχεία βιοψία, θα πρέπει να αναμένεται η κανονική ιστολογική εξέταση για να τεθεί η τελική διάγνωση.

## SUMMARY

### *Pitfalls in differential diagnosis of breast carcinoma* *Nakopoulou L., Paizi-Biza P.*

*Department of Pathology, University of Athens*

*Pitfalls in breast cancer diagnosis concern interpretation of frozen section as well as gross and histological examination. Problems in frozen section diagnosis may be created either by overdiagnosis which is the commonest, or by underdiagnosis. Benign lesions overdiagnosed as carcinoma are florid epithelial hyperplasia in a fibroadenoma, especially when a small piece of tissue is available, a chronic inflammatory mass, a papilloma and sclerosing adenosis. The latter is the lesion most commonly overdiagnosed in frozen section. Underdiagnosis of malignant lesions includes in situ carcinoma most commonly the LCIS, infiltrating lobular carcinoma and tubular carcinoma. In gross and conventional histologic examination, a variety of benign lesions can mimic invasive breast cancer. Some benign lesions possess imaging and/or gross features suggestive of malignancy but usually do not present diagnostic difficulties after microscopic examination such as surgical scars, fat necrosis, granular cell tumors. Other benign breast lesions have a suspicious radiographic and/or macroscopic appearance and also have microscopic features confused with those of invasive carcinoma e.g. radial scars, complex sclerosing lesions, mucocele-like lesions. Finally, benign lesions not associated with radiographic or macroscopic changes suggesting malignancy, possess worrisome microscopic features (e.g. microglandular adenosis). On the other hand, some examples of in situ breast carcinoma may have microscopic patterns simulating invasive carcinoma, for instance LCIS involving areas of sclerosing adenosis. It is also important to consider the possibility of erroneous diagnosis after needling procedures which can induce a number of artefacts in subsequent breast excision specimens. These include displacement of benign ductal epithelium or DCIS cells into the stroma or into vascular spaces. For minimizing pitfalls in breast cancer diagnosis it is of paramount importance for the pathologist to be provided by clinical data. Moreover the same pathologist should perform the naked-eye pathology and microscopic examination.*

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Millis RR, Eusebi V: Microglandular adenosis of the breast. *Adv Anat Pat* 2:10-18, 1995.
2. Ashikari R, Huvos AG, Snyer RE: Prospective study of noninfiltrating carcinoma of the breast. *Cancer* 39:435-439, 1977.
3. Rickert RR, Kalisher L, Hutter RVP: Indurative mastopathy: A benign sclerosing lesion of breast with elastosis which may simulate carcinoma. *Cancer* 47:561-571, 1981.
4. Rosen PP: Microglandular adenosis. A benign lesion simulating invasive mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 7:137-144, 1983.
5. Eusebi V, Collina G, Bussolati G: Carcinoma in

- situ in sclerosing adenosis of the breast: An immunocytochemical study. *Semin Diagn Pathol* 6:146-152, 1989.
6. Ciatto S, Morreone D, Cotazzi S, et al: Radial scars of the breast: Review of 38 consecutive mammographic diagnoses. *Radiology* 187:757-760, 1993.
  7. Adler DD, Helvie MA, Oberman HA, et al: Radial sclerosis lesion of the breast. Mammographic features. *Radiology* 176:737-740, 1990.
  8. Frouge C, Triseant H, Guinebretiere JM, et al: Mammographic lesions suggestive of radial scars: Microscopic findings in 40 cases. *Radiology* 185:623-625, 1995.
  9. Rosen PP: *Rosen's Breast Pathology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 260-265, 1997.
  10. Gottlieb C, Raju V, Greenawald KA: Myoepithelial cells in the differential diagnosis of complex benign and malignant breast lesions. An immunohistochemical study. *Mod Pathol* 3:135-140, 1990.
  11. Tavassali FA, Bratthauer GL: Immunohistochemical profile and differential diagnosis of microglandular adenosis. *Mod Pathol* 6:318-322, 1993.
  12. Hijazi YM, Lessard JL, Weiss MA: Use of anti-actin and S-100 protein antibodies in differentiating benign and malignant sclerosing breast lesions. *Surg Pathol* 2:125-136, 1989.
  13. Kerner H, Lichting C: Lobular concentration: incidence and differential diagnosis with lobular carcinoma in situ of breast. *Histopathology* 10:621-629, 1986.
  14. Dwarakaneth S, Lee AK, Delellis RA, et al: S-100 protein positivity in breast carcinomas: A potential pitfall in diagnostic immunohistochemistry. *Hum Pathol* 18:1144-1148, 1987.
  15. Joshi MG, Lee AKC, Pedersen CA, et al: The role of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of proliferative and neoplastic lesions of the breast. *Mod Pathol* 9:57-62, 1996.
  16. Yongston BJ, Granor M, Dowell C, Rosen PP: Epithelial displacement in surgical breast specimens following needling procedures. *Am J Surg Pathol* 18:896-903, 1994.
  17. Youngston BJ, Liberman L, Rosen PP: Displacement of carcinomatous epithelium in surgical breast specimens following stereotaxic core biopsy. *Am J Clin Pathol* 103:698-702, 1995.