

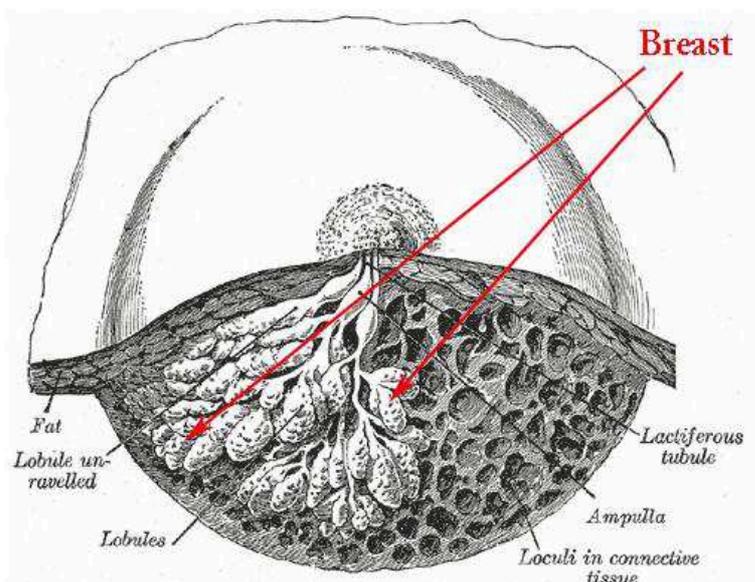
Patologia della mammella

30 marzo 2016

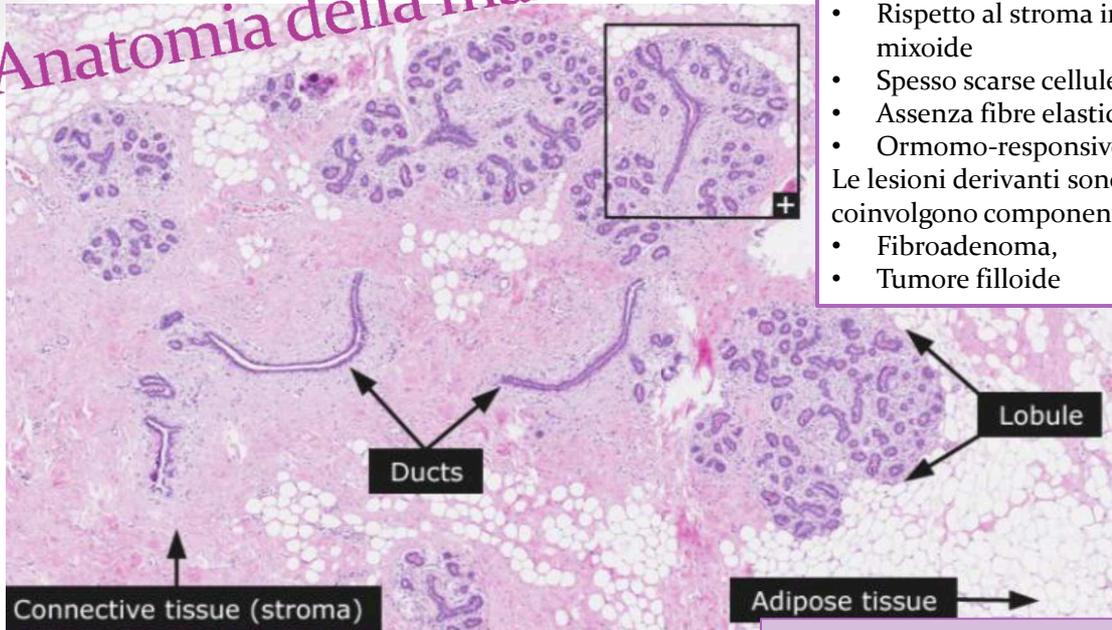
Prof. Zanconati



Anatomia della mammella



Anatomia della mammella



Stroma intralobulare:

- Circonda gli acini nel TDLUs
- Rispetto al stroma interlobulare più mixoide
- Spesso scarse cellule infiammatorie
- Assenza fibre elastiche
- Ormomo-responsivo

Le lesioni derivanti sono bifasiche, coinvolgono componenti epiteliali e stromali:

- Fibroadenoma,
- Tumore filloide

Stroma interlobulare:

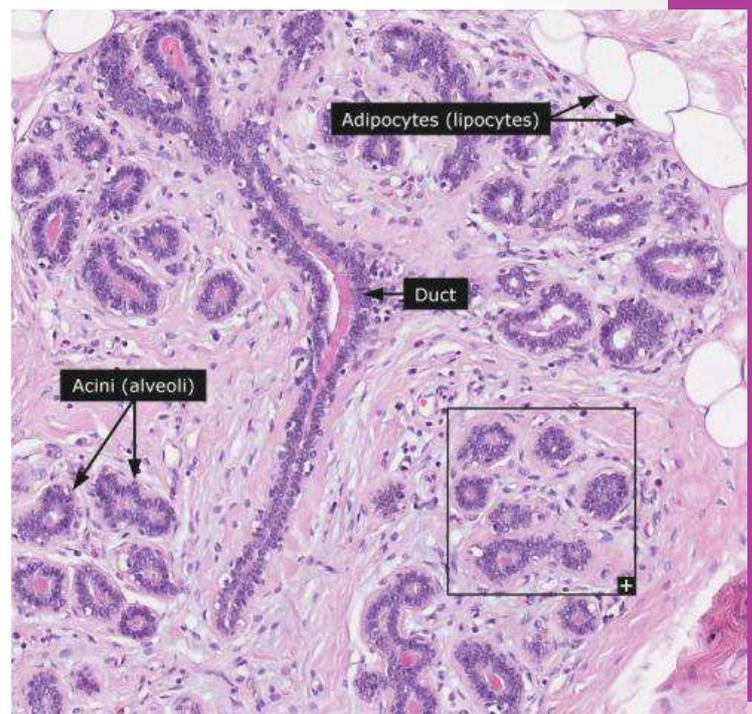
- Circonda i grandi condotti e TDLUs
- Tessuto adiposo maturo (maggior parte del volume del seno), connettivo (fibroblasti, miofibroblasti), vasi sanguigni e linfatici, nervi
- Adipe stromale varia nel corso della vita riproduttiva
- Miofibroblasti stromali
 - possono esprimere ER e PgR
 - Di solito anche CD34

- Lesioni stromali non specifiche del seno possono sorgere nello stroma interlobulare, tra cui:
 - Angiolipoma,
 - Angiosarcoma,
 - Fibromatosi desmoide,
 - Lipoma,
 - Miofibroblastoma,
- **PASH (Pseudoangiomatous stromale iperplasia):** specifico della mammella

Anatomia della mammella

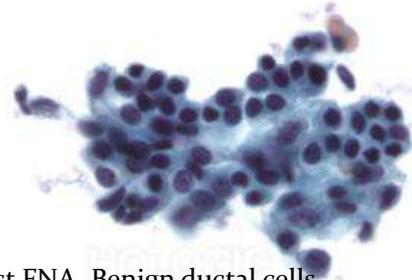
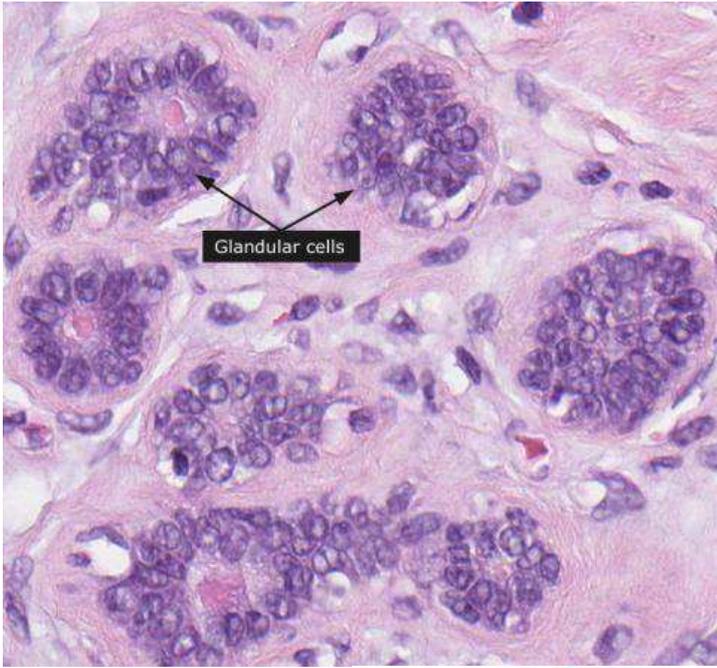
Due tipi di epitelio: cellule luminali e mioepitelio

- **Cellule luminali ("cellule epiteliali"):**
 - Strato più interno del doppio strato dutto-lobulare
 - Di solito esprime cheratine LMWCK, CK7, CK8, CK18, CK19
 - Può esprimere "cheratine basali" HMWCK, CK5 / 6, CK14, CK17 (J Histochem Cytochem 1986; 34: 869)
 - **Esprimono ER- α e PgR** in modo eterogeneo
 - Esprime anche E-caderina, Mammaglobina e GCDFP-15
- **Mioepitelio:**
 - Strato esterno poggiate su membrana basale
 - Attività contrattile e parziale copertura della membrana basale
 - Di solito esprime cheratine "basali" HMWCK, CK5 / 6, CK14, CK17
 - Anche actina muscolo liscio, calponina, miosina muscolare catena pesante liscia, oltre a **p63**, S100, CD10, p-caderina e mappsina
 - Non esprime ER o PgR

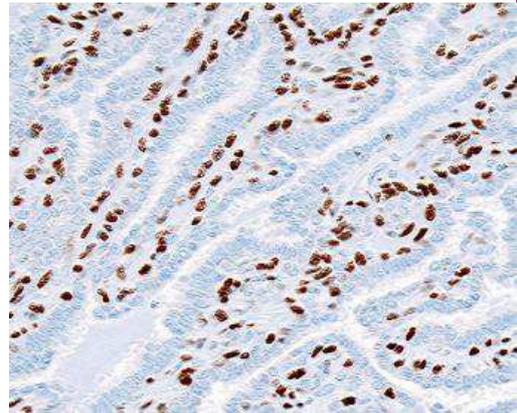


La perdita di mioepitelio è di solito considerato segno distintivo di processo invasivo, con l'eccezione di adenosi microglandulare, carcinoma papillare incapsulato e carcinoma papillare solido.

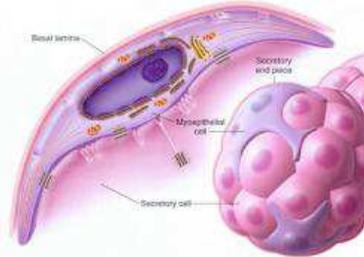
Anatomia della mammella: cellule MIOEPITELIALI



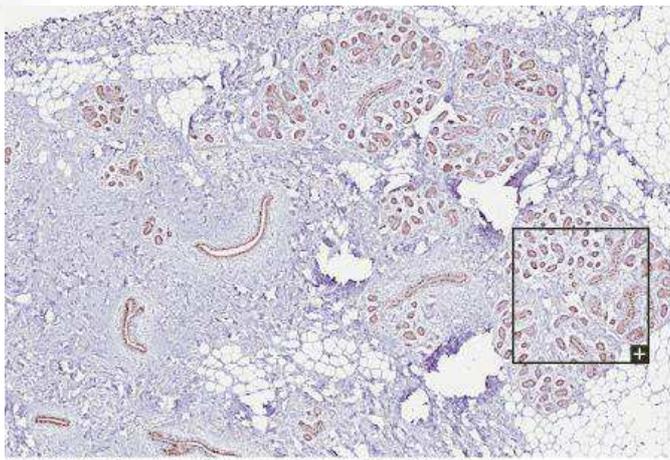
Breast FNA, Benign ductal cells. Normal breast aspirates yield benign ductal cells, often accompanied by myoepithelial cells. 40x



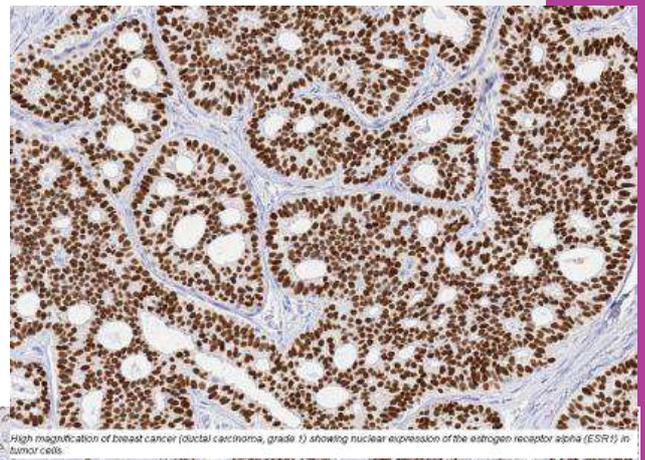
Histopathology of intraductal papilloma of the breast by excisional biopsy. Immunostaining for p63 protein.



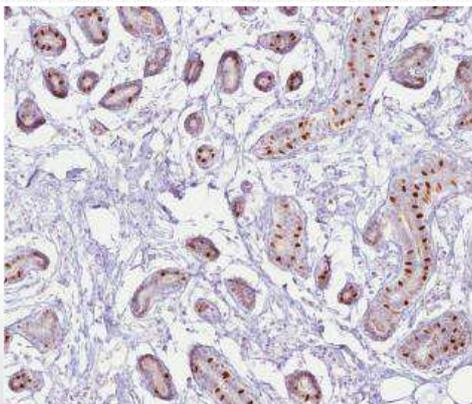
Anatomia della mammella: RECETTORI ESTROGENI



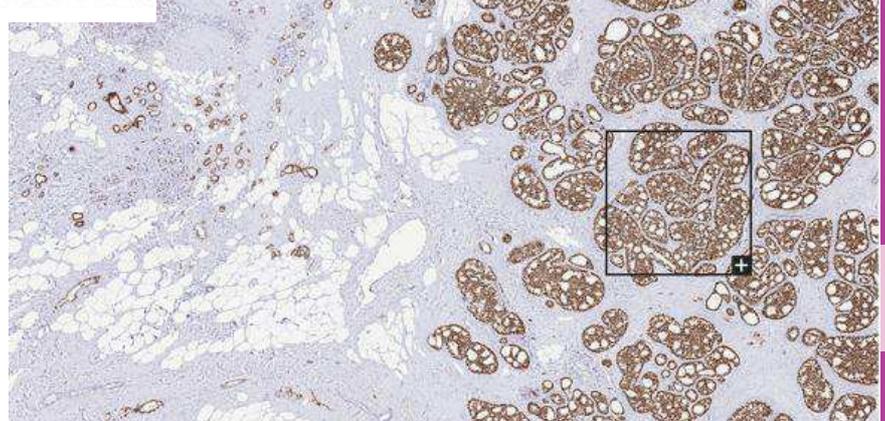
Normal breast showing expression of the estrogen receptor alpha (ESR1) in glandular cells.



High magnification of breast cancer (ductal carcinoma, grade 1) showing nuclear expression of the estrogen receptor alpha (ESR1) in tumor cells.

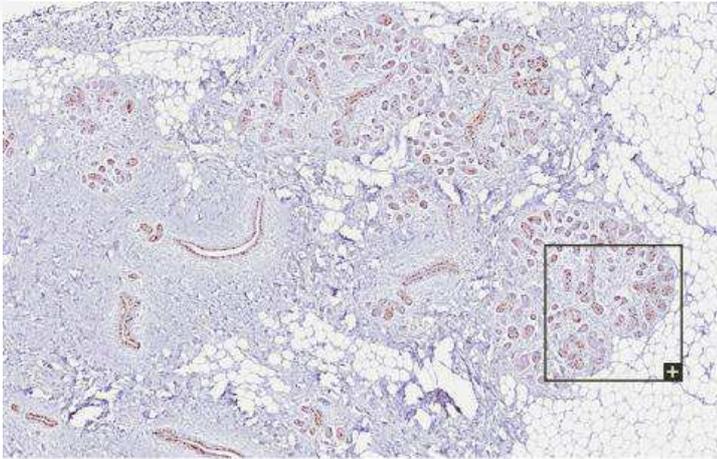


High magnification of breast showing expression of the estrogen receptor alpha (ESR1) in glandular cells. Nuclear expression is seen in a subset of glandular cells in breast lobules and small ducts.

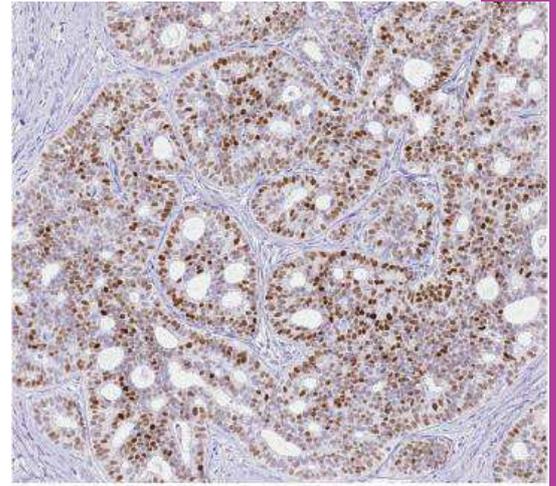


Breast cancer (ductal carcinoma, grade 1) showing expression of the estrogen receptor alpha (ESR1) in tumor cells and in normal glands of the breast.

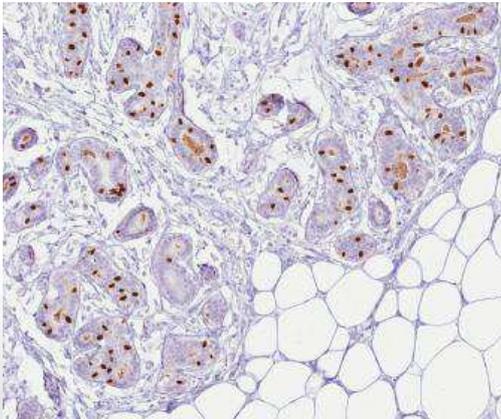
Anatomia della mammella: RECETTORI PROGESTERONE



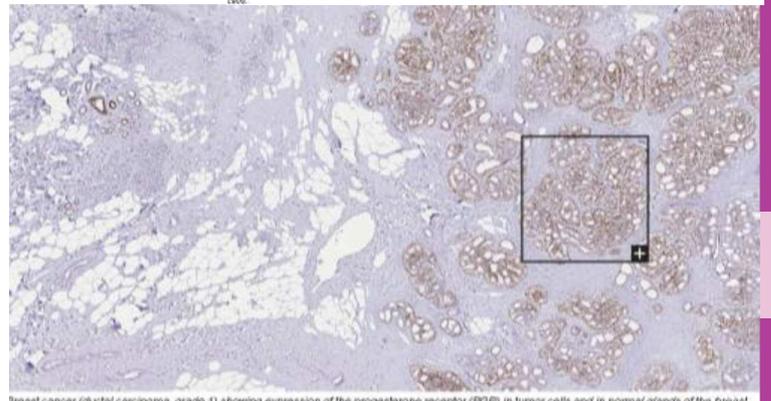
Normal breast showing expression of the progesterone receptor (PGR) in glandular cells.



High magnification of breast cancer (ductal carcinoma, grade 2) showing nuclear expression of the progesterone receptor (PGR) in tumor cells.



High magnification of breast showing expression of the progesterone receptor (PGR) in glandular cells. Nuclear expression is seen in a subset of glandular cells in breast tubuli and small ducts.

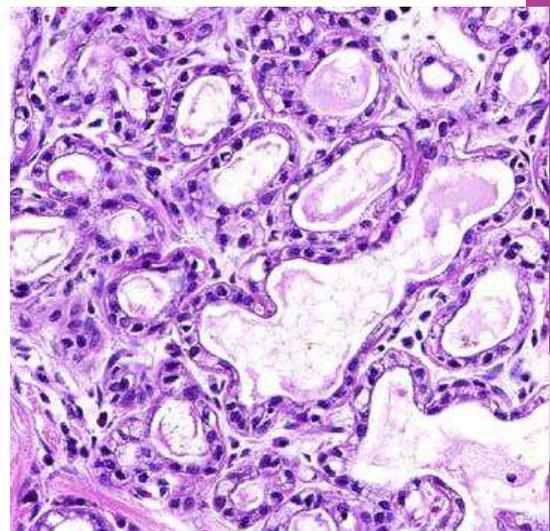
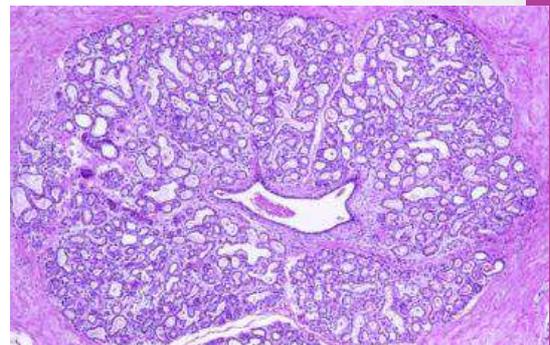
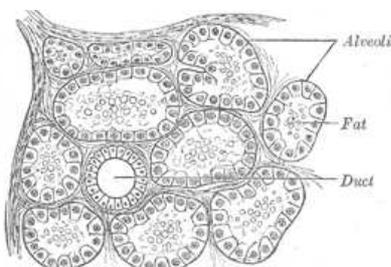


Breast cancer (ductal carcinoma, grade 1) showing expression of the progesterone receptor (PGR) in tumor cells and in normal glands of the breast.

Anatomia della mammella: allattamento

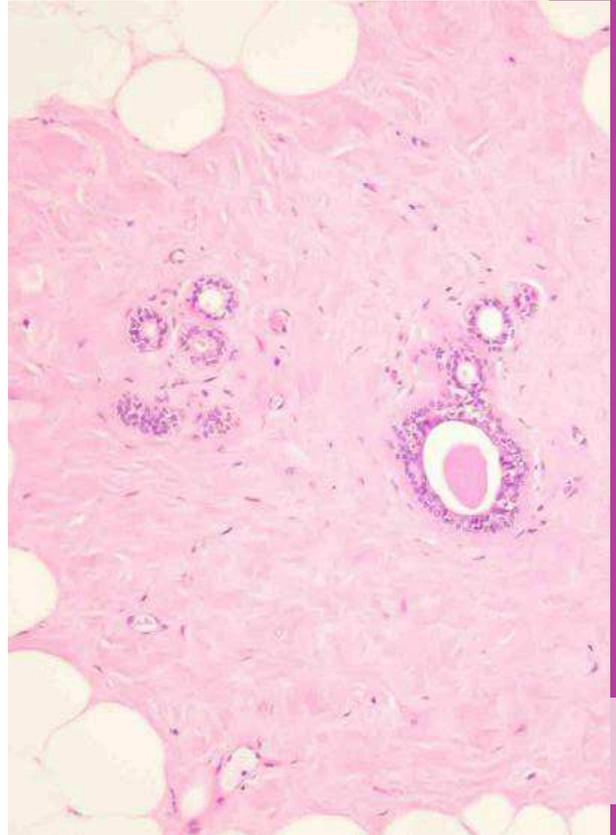
- Aumento del numero di lobuli con minimo tessuto connettivo intra ed interlobulari
- Cellule mioepiteliali presenti, ma difficili da identificare
- Dotti intralobulari formano germogli che diventano alveoli secretori grappolo-simili e scarso stroma
- Ghiandole con lume dilatato, cellule con vacuoli lipidici con grandi nuclei apicali (tipo reazione Arias-Stella)
- Dopo l'allattamento i lobuli per diversi mesi sono infiltrati da linfociti e plasmacelle
- Post-allattamento: alterazioni presenti fino a 5 anni dopo la cessazione della lattazione, includono lobuli di forma irregolare, acini angolati, epitelio piatto e linfociti e plasmacelle all'interno stroma intralobulare (*Histopathology 1989;15:415*)

Henry Gray (1825–1861). *Anatomy of the Human Body*. 1918.



Anatomia della mammella: menopausa

- La riduzione di estrogeni e progesterone provoca involuzione progressiva e atrofia dei TDLU , riduzione delle dimensioni e della complessità degli acini e la perdita di stroma interlobulare specializzato
- Nelle donne anziane, la stimolazione estrogenica residua mantiene i resti vestigiali dei lobuli
- La Terapia ormonale sostitutiva (HRT) attenua questi cambiamenti e può anche stimolare cambiamenti proliferativi
- **TDLU:** piccoli, l'epitelio ha meno citoplasma e la membrana basale può apparire più evidente e ialinizzata
- **Stroma specializzato:** involuto, piccoli lobuli atrofici possono essere completamente circondati da adipe
- **Dotti:** possono diventare ectasici con aspetto cistico (cambiamento non fibrocistico)
- Fibroadenomi pre-esistenti possono diminuire in dimensioni con calcificazione stromale.
- Elastosi (fibre elastiche in eccesso) si trova nel 50% delle donne di età > 50 anni, senza malattie del seno, diffusa nello stroma, attorno ai vasi o intorno condotti
- Marcata elastosi perivascolare può essere suggestivo di malignità (Arch Pathol Lab Med 1991; 115: 1241)



Patologia infiammatoria della mammella

- **Mastite acuta**
- **Mastite periduttale**
- **Ectasia duttale mammaria**
- **Steatonecrosi**
- **Mastopatia linfocitica (lobulite linfocitica sclerosante)**
- **Mastite granulomatosa**

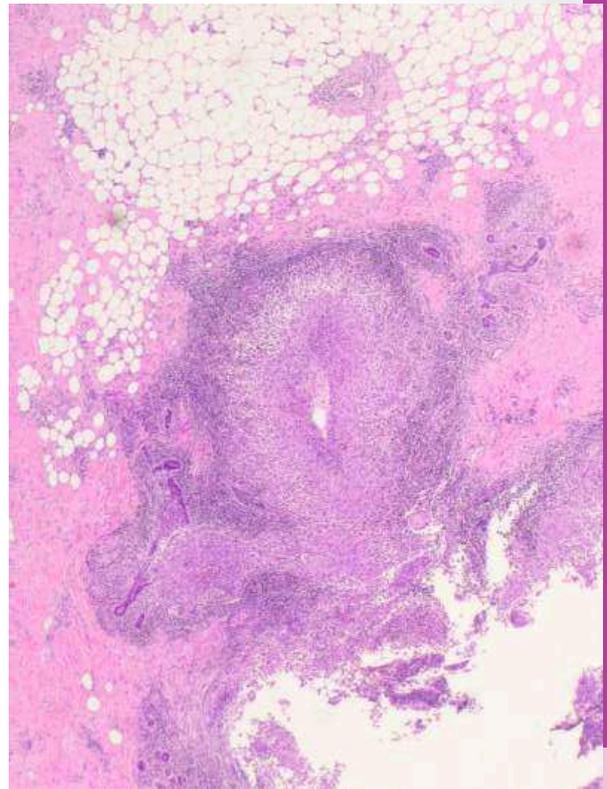
Patologia infiammatoria della mammella

MASTITE ACUTA

- Frequenti il primo trimestre di allattamento ; 5-15% dei post-partum donne primipare; 3% delle mastiti ha un ascesso

Etiologia:

- Associati con l'allattamento e ragadi del capezzolo
- Associata ad eczema, dermatosi del capezzolo e mastoplastica post-riduzione
- Batteri spesso NON isolati dalla cultura
- Infezioni correlate alla gravidanza: **Staphylococcus**; di solito unilaterali, spesso MRSA (Arch Surg 2007; 142: 881, asiatica J Surg 2009; 32: 55), anche **Staphylococcus epidermidis** (BMC Microbiol 2009; 9: 82)
- **Streptococcus**: provoca infezioni diffuse con cicatrici residue, oggi raro
- **Brucellosi** è associata con l'ingestione di latte non pastorizzato
- **Tubercolosi** può verificarsi in aree endemiche (Med Princ Pract 2009; 18: 245)
- Infezioni Nonpregnancy correlate possono essere polimicrobiche o associata al diabete (Am J Med Sci 2009; 338: 123)

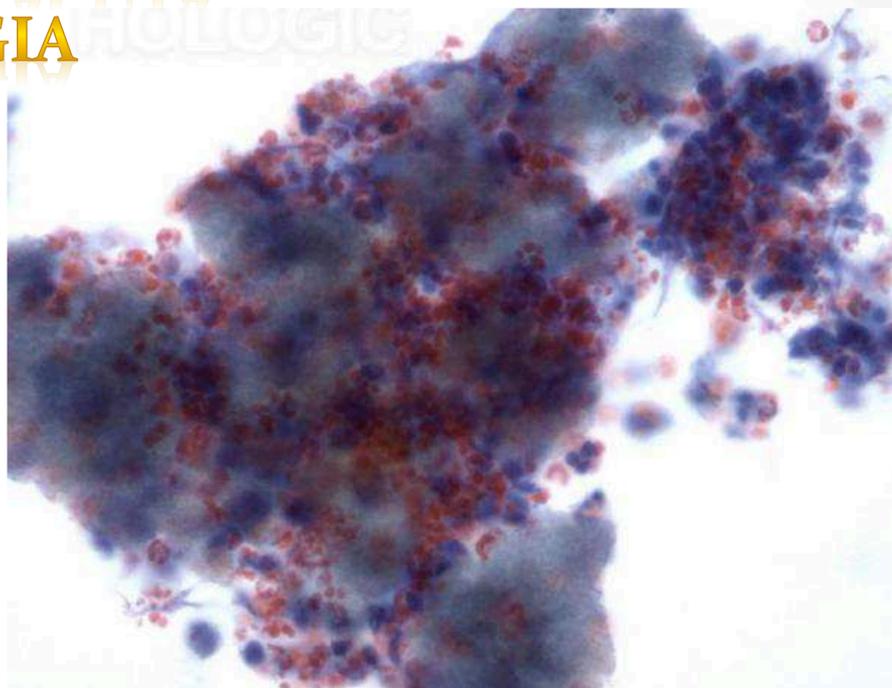


Biopsia escissionale di una massa del seno con infiltrato infiammatorio e granuloma suppurativo. (ematossilina e eosina).

Patologia infiammatoria della mammella

MASTITE ACUTA

CITOLOGIA



Agoaspirato mammario, ascesso.

Gli agoaspirati di ascessi mammari non contengono in genere cellule epiteliali. Sono invece spesso presenti detriti cellulari, globuli rossi lisati e neutrofili.40x

Patologia infiammatoria della mammella

MASTITI PERIDUTTALE

Curiosa la correlazione con il fumo, si ipotizza che il deficit di vitamina A associato al fumo o le sostanze tossiche nel fumo di tabacco modifichino la differenziazione dell'epitelio duttale.

- Malattia di Zuska o ascesso sottoareolare della mammella o fistola galattofora
- 90% dei casi in **fumatori**
- Raro; Ricorrenti ascessi e tragitti fistolosi attorno al capezzolo, mono o bilateralmente.
- Segni: MASSA DOLENTE ERITEMATOSA SUBAREOLARE, retrazione del capezzolo, fistola con secreto lattiginoso.
- D.d: carcinoma con retrazione cutanea.
- Terapia chirurgica degli ascessi e delle fistole.
- La gestione terapeutica nel suo complesso è quindi decisamente complessa perché gravata dalla estrema frequenza delle recidive e dalle mutilazioni per gli interventi chirurgici praticati.

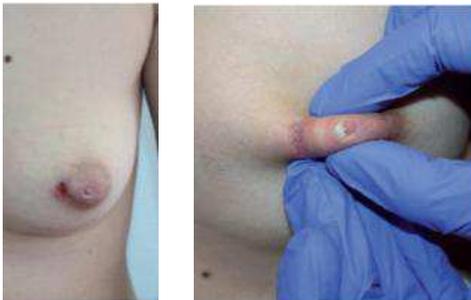


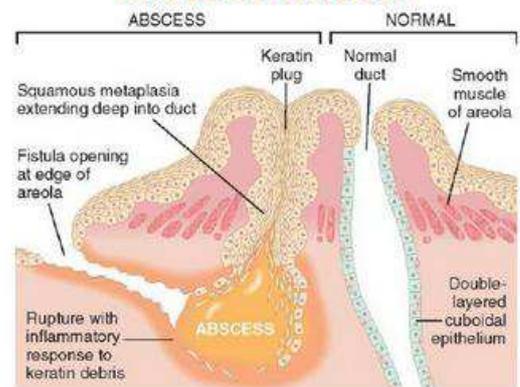
Fig. 1. Inverted nipple of the left breast with an ulcerated lesion in the areola's internal border. On the right breast, a scar without inflammatory signs in the areola's internal border (a). Periareolar abscess and fistula. Purulent drainage from left nipple when it was pressed and it also shows an ulcerated lesion on the areola's internal border (b).

doi: 10.2340/00015555-1745

La malattia di Zuska (ZD) è una metaplasia squamosa dei dotti galattofori, con conseguente ostruzione, dilatazione e infiammazione duttale. Zuska è stato il primo a descrivere questa malattia nel 1951.

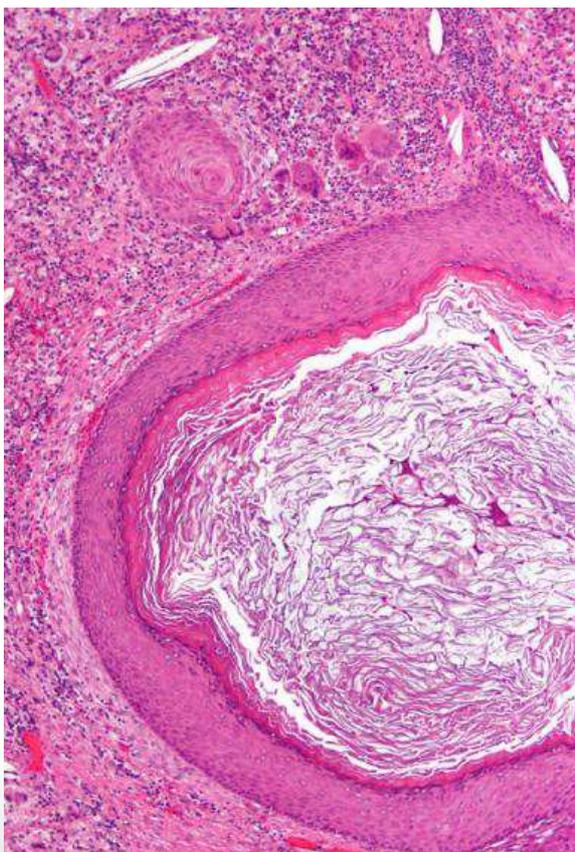
Recurrent sub areolar abscesses

"ZUSKA disease"



Patologia infiammatoria della mammella

MASTITI PERIDUTTALE



- **Metaplasia squamosa cheratinizzante dei dotti galattofori** → la cheratina occlude il sistema duttale, causa dilatazione e alla fine rottura del dotto.
- In risposta alla cheratina riversata nei tessuti periduttali circostanti, si sviluppa un'intensa **risposta infiammatoria cronica granulomatosa**.
- +/- sovrapposizione d'infezione batterica secondaria (infiammazione acuta)

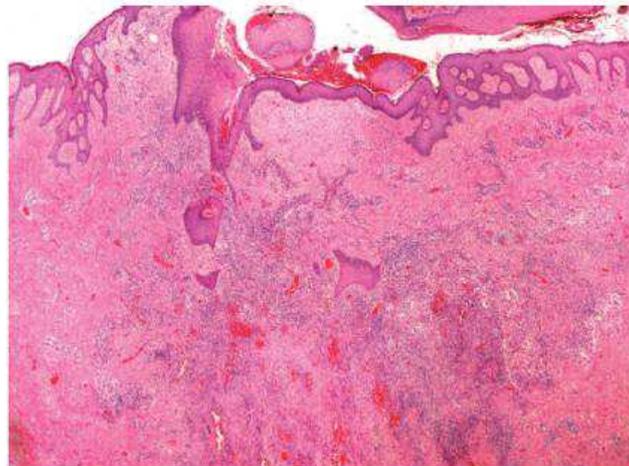
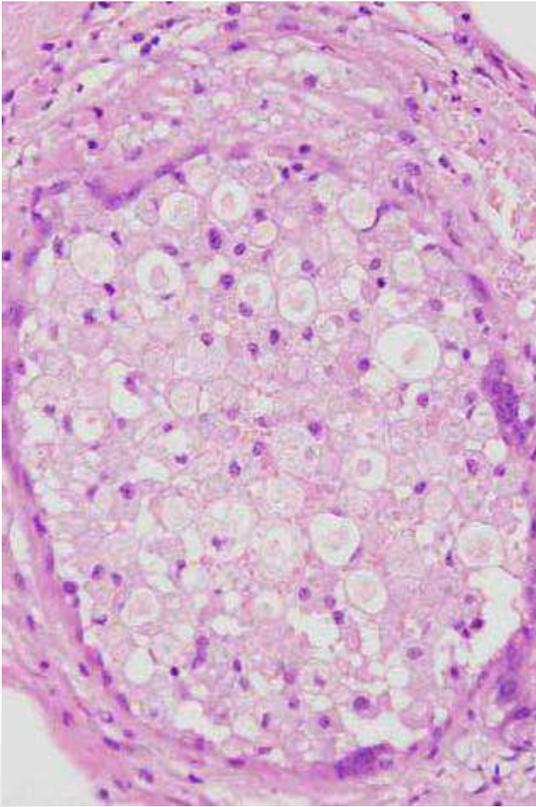


Fig. 2. Periareolar abscess. This histopathological image shows a periareolar infiltrate with many polymorphonuclear and lymphoplasmacytic cells corresponding to an inflammatory injury, without malignant cell (H&E x20).

Patologia infiammatoria della mammella

ECTASIA DUTTALE MAMMARIA



- Dilatazione dei dotti con ispessimento fibroso della parete e macrofagi schiumosi nel lume; spesso calcificazioni.
- Presente secrezione mammaria viscosa e marcata reazione infiammatoria granulomatosa periduttale e interstiziale.
- I dotti dilatati sono riempiti da detriti granulari e numerosi macrofagi carichi di lipidi (schiumosi)
- Il tessuto periduttale e interduttale contiene un infiltrato ricco in linfociti, macrofagi e plasmacellule. Talora si sviluppa una flogosi granulomatosa intorno ai depositi di colesterolo.
- NON è presente metaplasia squamosa dei dotti galattofori.

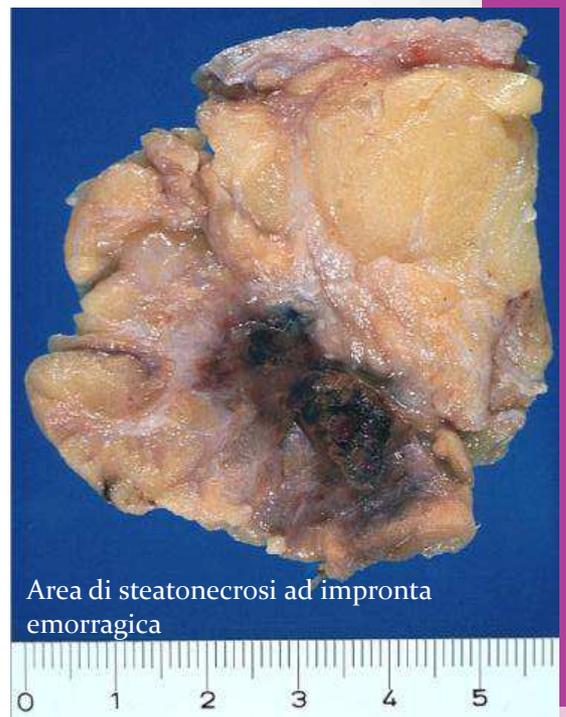
Patologia infiammatoria della mammella

STEATONECROSI

- Tessuto adiposo parzialmente necrotico con macrofagi schiumosi, cellule giganti multinucleate e cellule infiammatorie croniche
- Simula il carcinoma clinicamente e alla mammografia (AJR Am J Roentgenol 2009; 192: 815)

Caratteristiche

- Può essere associato a
 - ectasia dei dotti,
 - cambiamenti fibrocistici,
 - traumi (compresa la chirurgia),
 - brachiterapia (Int J Biol Phys Radiat Oncol 2007; 69: 724),
 - iniezioni di Depixol (J BUON 2002; 7: 281), trattamento della schizofrenia
 - eparina a basso peso molecolare (Age Ageing 2005; 34: 193),
 - colorante blu di metilene (Int Semin Surg Oncol 2005; 2: 26),
 - radioterapia (25% dei pazienti, Radiother Oncol 2010; 97: 92),
 - chirurgia ricostruttiva (35% dei pazienti, Plast Reconstr Surg 2009; 124:1754)
- Sezioni congelate sono difficili da ottenere a causa di alto contenuto di grassi di campione



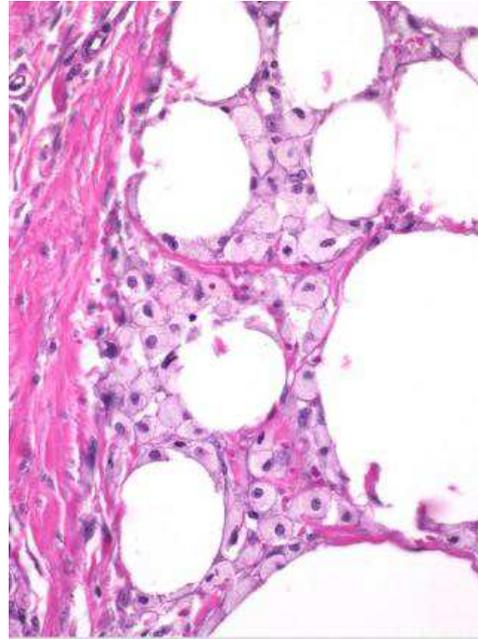
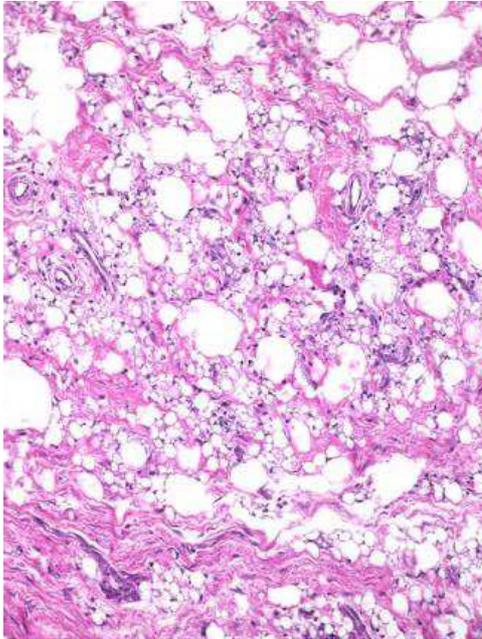
Area di steatonecrosi ad impronta emorragica

Le lesioni acute possono essere emorragiche e presentare una necrosi colliquativa centrale del grasso. Nelle lesioni subacute le aree di steatonecrosi possono apparire come noduli solidi poco definiti di tessuto bianco grigiastro, contenenti piccoli focolai di residui di aspetto gessoso o detriti emorragici.

Patologia infiammatoria della mammella

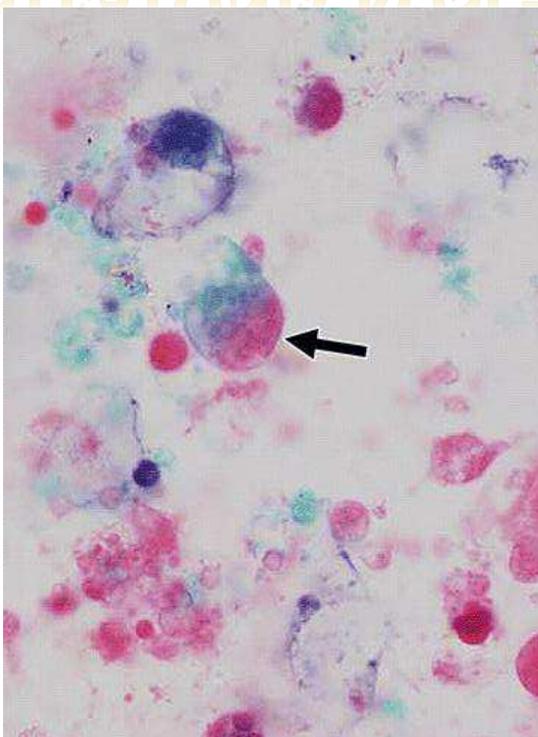
STEATONECROSI

- Tessuto adiposo parzialmente necrotico con macrofagi schiumosi, cellule giganti multinucleate e cellule infiammatorie croniche
- Spesso depositi di emosiderina, fibrosi e calcificazioni
- Occasionale metaplastia squamosa

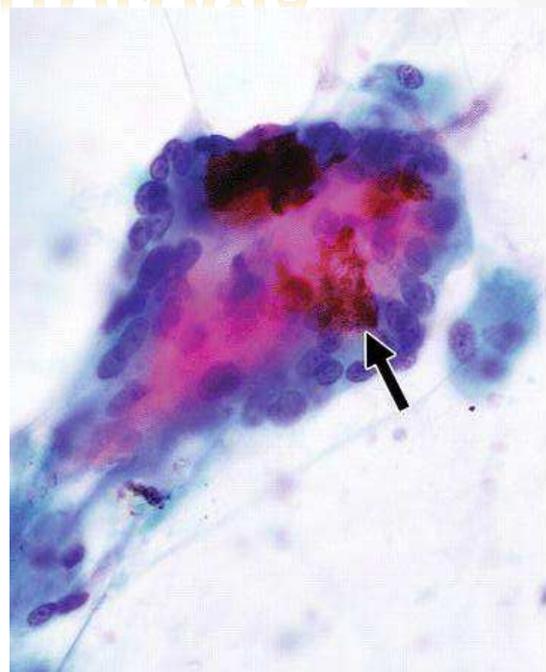


Patologia infiammatoria della mammella

STEATONECROSI - CITOLOGIA



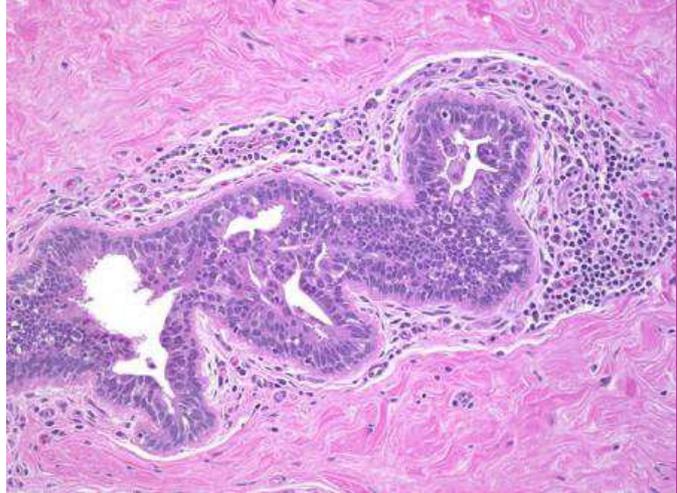
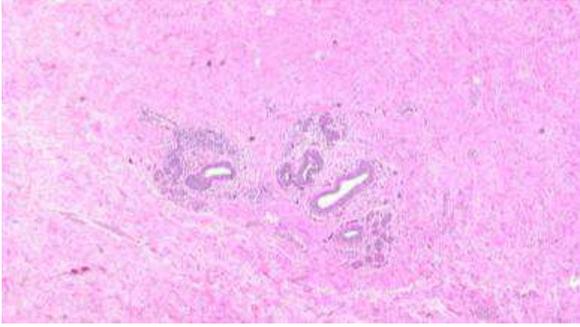
conglomerato di GR denominato "myspherulosi" (freccia), che è caratteristica della steatonecrosi. (Papanicolaou, $\times 20$)



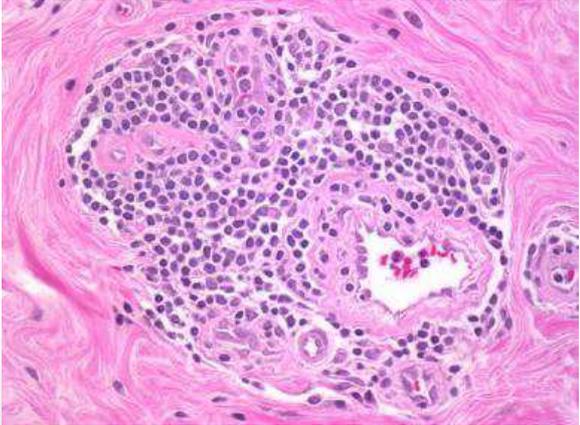
Cellula gigante multinucleata (prodotto di conglomerato di più istiociti). Emosiderina (freccia) inglobata. (Papanicolaou, $\times 40$)

Patologia infiammatoria della mammella

MASTOPATIA LINFOCITICA (LOBULITE LINFOCITICA SCLEROSANTE) O MASTOPATIA DIABETICA



Infiltrato linfocito perilobulare



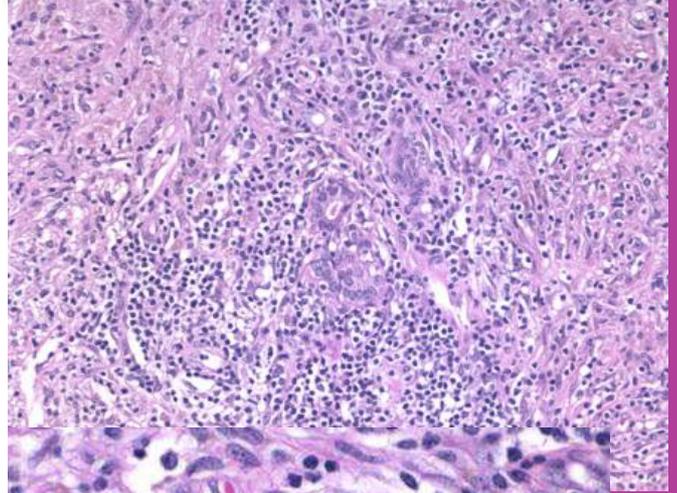
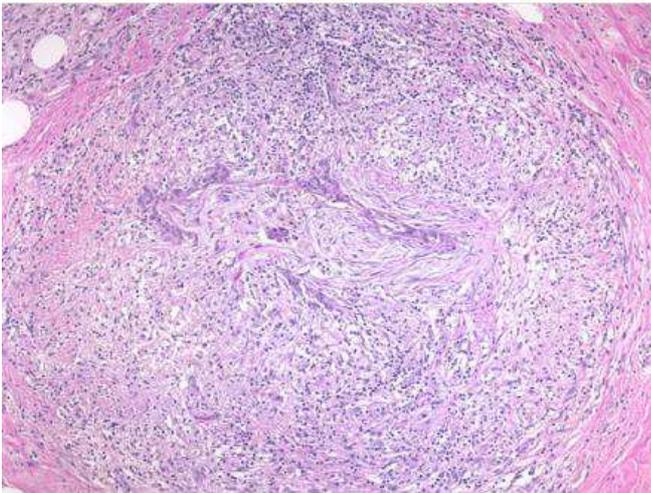
Infiltrato linfocito perivascolare

Stroma ricco di collagene che circonda lobuli e dotti atrofici, la membrana basale è spesso ispessita. Un ricco infiltrato linfocitario circonda l'epitelio e i piccoli vasi.

- Molto comune nelle donne con diabete tipo 1.

Patologia infiammatoria della mammella

MASTITE GRANULOMATOSA

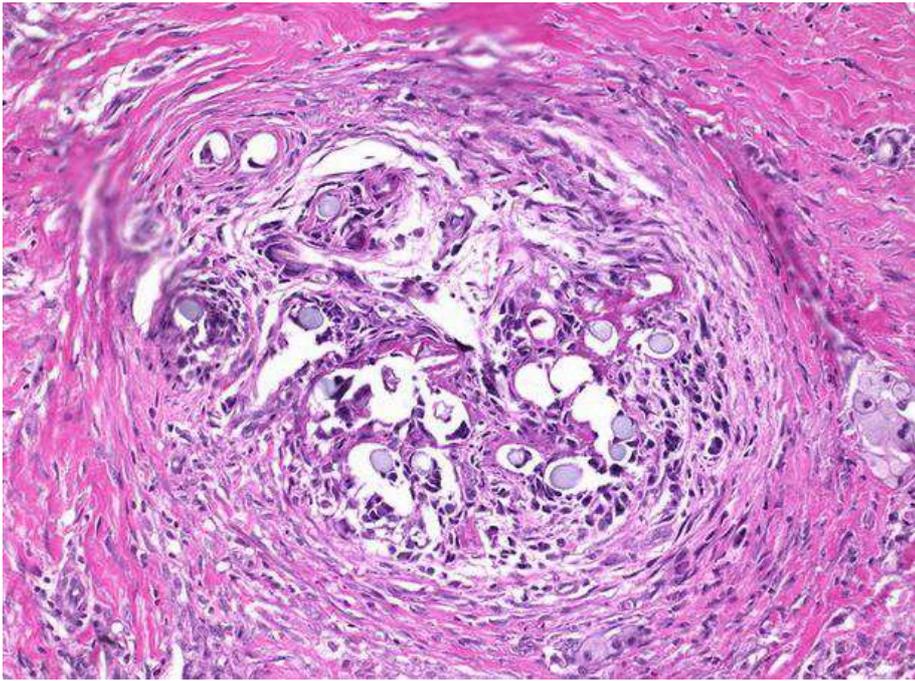


Cause:

- Malattie granulomatosi sistemiche come granulomatosi di Wegener e sarcoidosi
- Infezioni granulomatosi causate da micobatteri o funghi.
- Reazione da corpo estraneo (piercing e protesi)

cellule giganti tipo Langhans circondate da istiociti cellule epitelioidi, linfociti, e qualche eosinofilo.

Patologia infiammatoria della mammella



- Questa immagine mostra un granuloma da CORPO ESTRANEO (FILO DI SUTURA).

Lesioni epiteliali benigne.

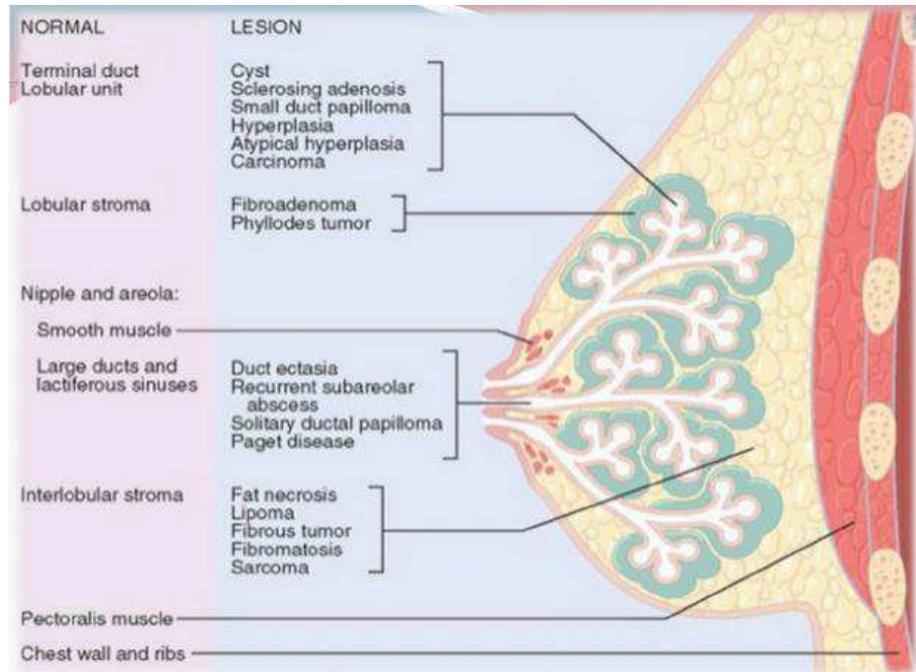
- Lesioni non proliferative della mammella
- Malattia proliferativa della mammella senza atipia
- Malattia proliferativa della mammella con atipia

Lesioni epiteliali benigne.

Lesioni non proliferative della mammella

Categoria che comprende principalmente :

- Formazione di cisti, spesso con epitelio apocrino
- Adenosi

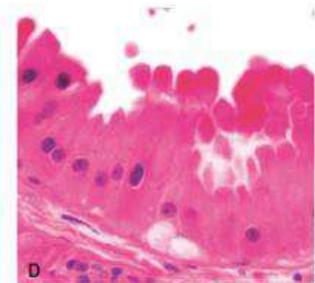
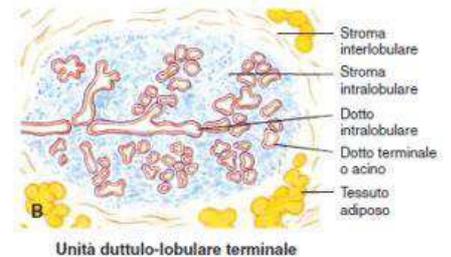


Lesioni epiteliali benigne.

Lesioni non proliferative

CISTI

- Cisti delimitate da
 - Doppio strato di epitelio piatto (atrofico)/cubico o nessun rivestimento
 - Cellule apocrine metaplastiche → abbondante citoplasma granuloso ed eosinofilo, con nuclei rotondi simili all'epitelio apocrino delle ghiandole sudoripare.



- possono rompersi e provocare risposta infiammatoria con macrofagi schiumosi e fibrosi
- Calcificazioni comuni (si vedono alla Mx)

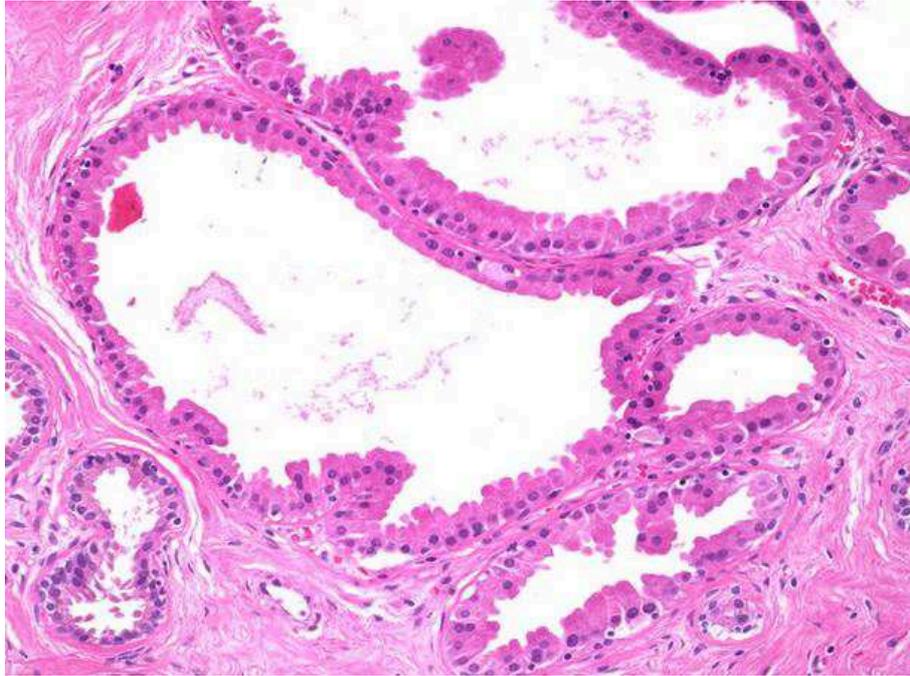
Terminologia

- Cisti Blu : basate su aspetto
- **Cisti Tipo 1:** Na / K ≤ 3 ; aumento del rischio di cancro al seno; associata a livelli più elevati di estrogeni, melatonina, fattore di crescita epidermico e livelli più bassi di TGF-B2 rispetto al tipo 2 (Breast Cancer Res Treat 2007; 103: 331)
- **Cisti Tipo 2:** Na / K > 3 ; il rischio di cancro al seno ridotto, anche se i pazienti possono avere entrambi i tipi di cisti, e di tipo 2 cisti possono essere associati con il cancro (Breast 2005; 14: 37)

Lesioni epiteliali benigne.

Lesioni non proliferative della mammella

CISTI

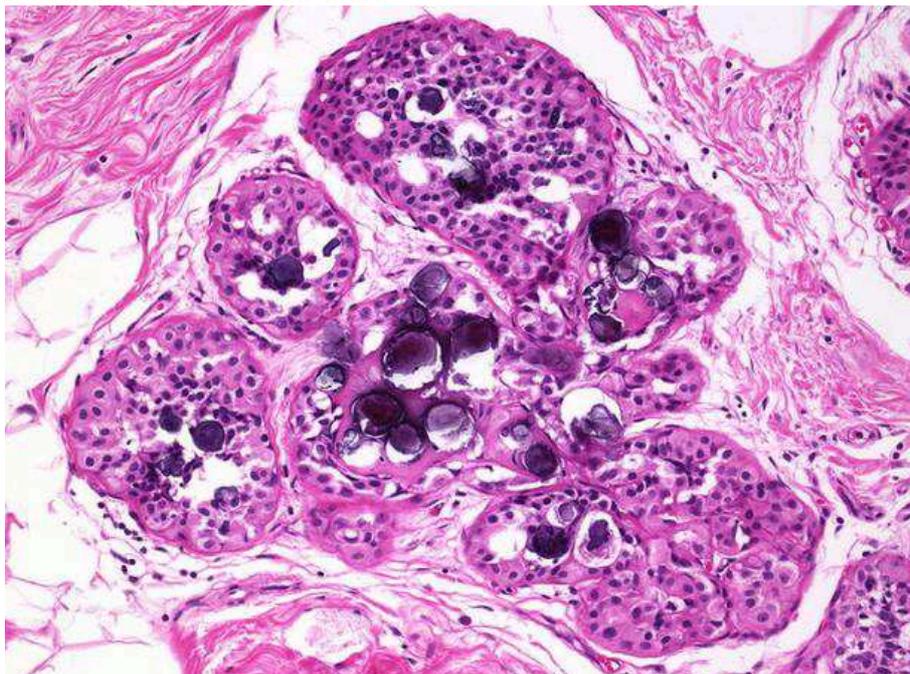


La metaplasia apocrina è un riscontro frequente nella malattia fibrocistica. Le cellule hanno abbondante citoplasma granulare eosinofilo e nucleolo prominente. **GCDFP-15** è fortemente positivo. La presenza di **atipie citologiche** non è un fattore di rischio per il carcinoma.

Lesioni epiteliali benigne.

Lesioni non proliferative della mammella

MICROCALCIFICAZIONI

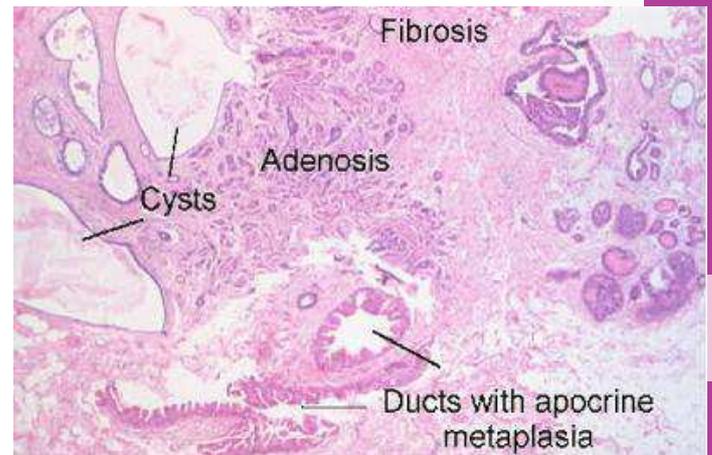
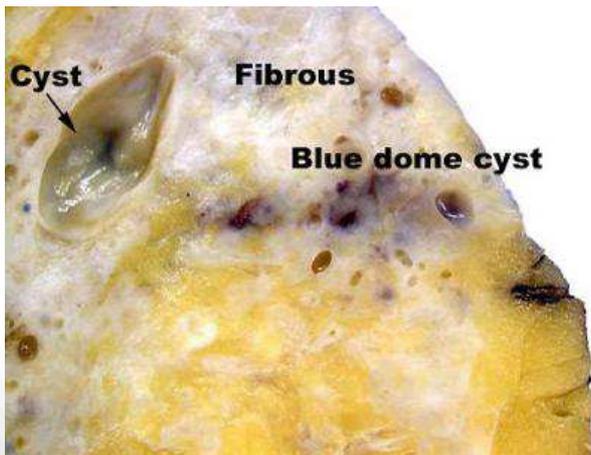
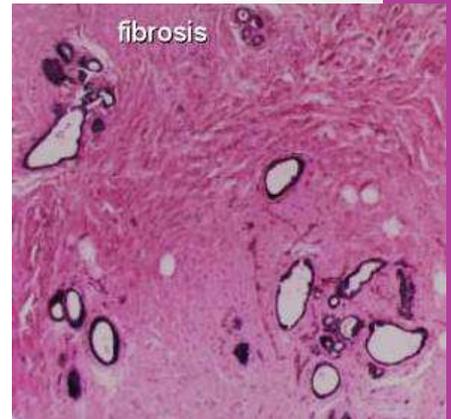


Microcalcificazioni: tendono ad essere meno comuni nella malattia fibrocistica rispetto al carcinoma. Grossolane ed irregolari.

Lesioni benigne.

FIBROSI

- REPERTO COMUNE (2-7% delle agobiopsie, Radiology 2000;216:255, AJR Am J Roentgenol 2001;177:573)
- Associato a rottura di cisti
- Associato a diabete e radioterapia, ma anche ad impianto di protesi

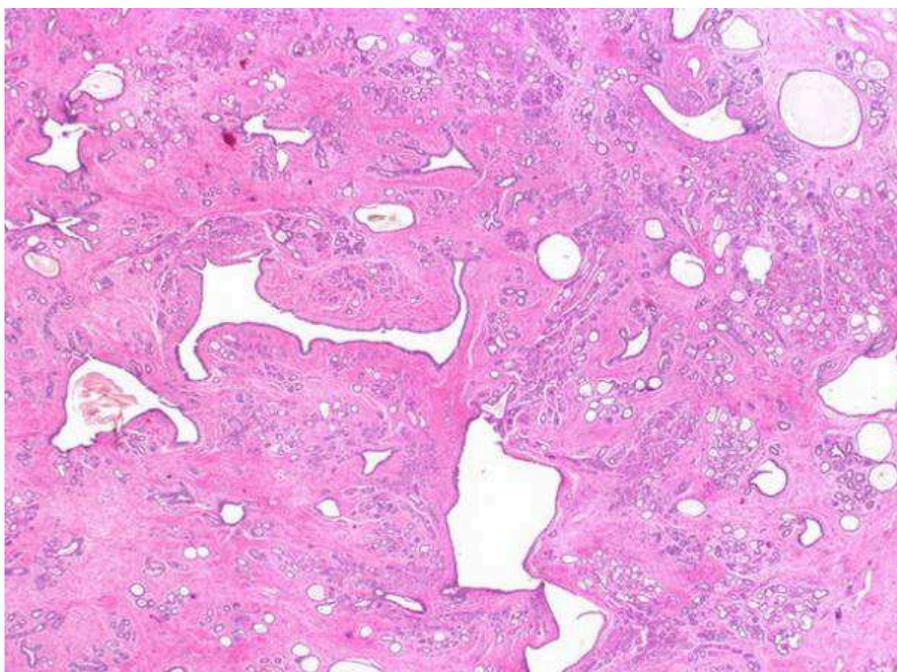


Lesioni epiteliali benigne.

Lesioni non proliferative della mammella

ADENOSI

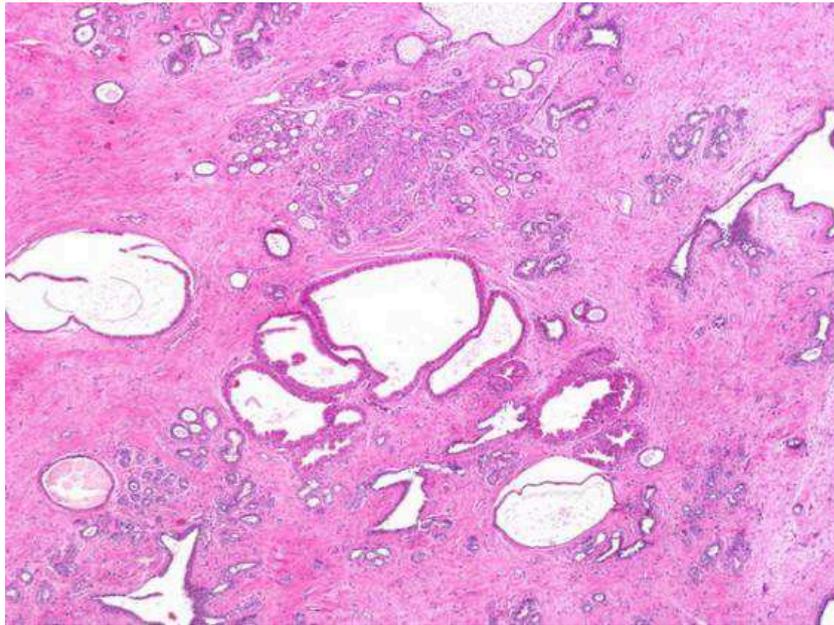
- Aumento del numero di acini per lobulo (esclusa la gravidanza, in cui è fisiologica)
- Acini aumentati di volume ma non distorti



Lesioni epiteliali benigne.

Lesioni non proliferative

CISTI E ADENOSI



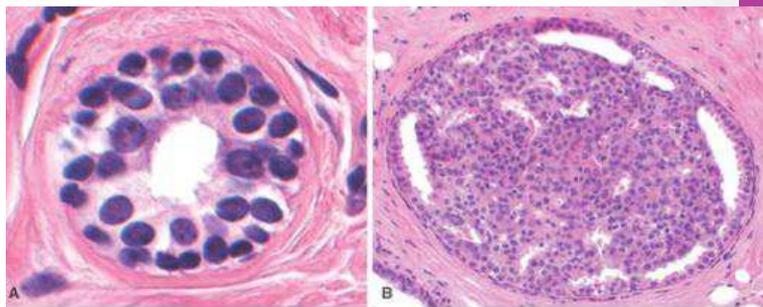
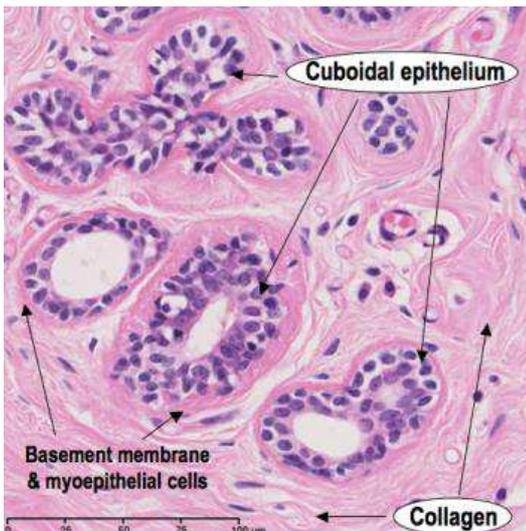
L'importanza delle alterazioni fibrocistiche risiede nella loro capacità di imitare caratteristiche cliniche, radiografiche, macroscopiche e microscopiche del carcinoma. Più frequente tra i 25 e i 45 anni tra.

L'immagine mostra numerose cisti (anche con metaplasia apocrina) di dimensioni variabili circondate da focolai di adenosi.

Lesioni epiteliali benigne.

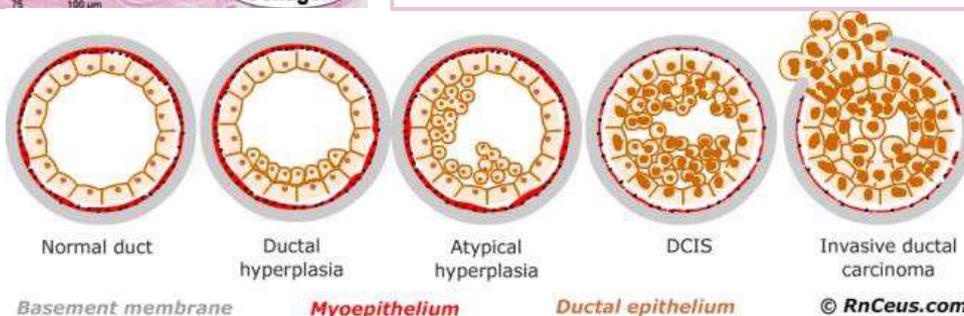
Lesioni proliferative SENZA ATIPIA

IPERPLASIA EPITELIALE



A. Dotto normale: si nota lo strato basale di cellule mioepiteliali (cellule con nuclei scuri, compatti e scarso citoplasma) e da un singolo strato di cellule luminali (cellule con nuclei più grandi, piccoli nucleoli e citoplasma più abbondante)

B. Iperplasia epiteliale: il lume è riempito da una popolazione eterogenea di cellule. Fenestrazioni irregolari sono visibili alla periferia.

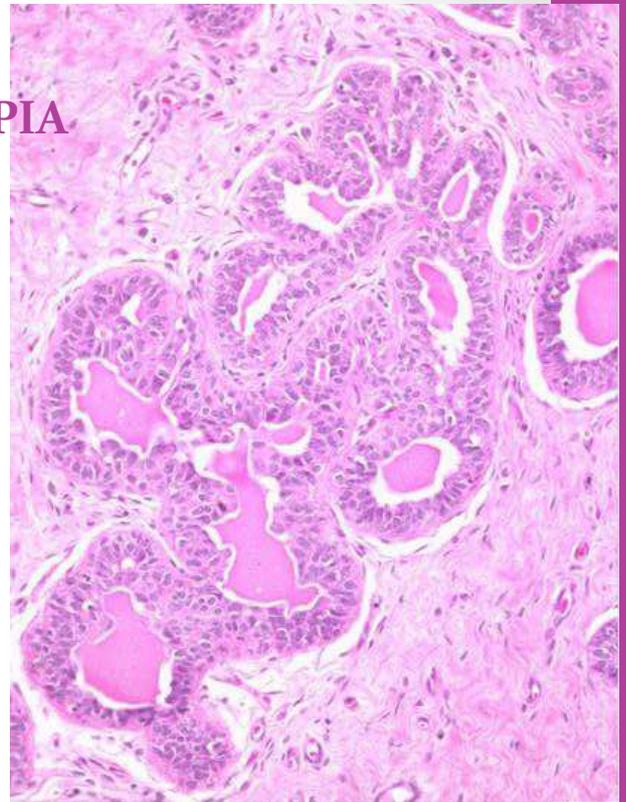


Lesioni epiteliali benigne.

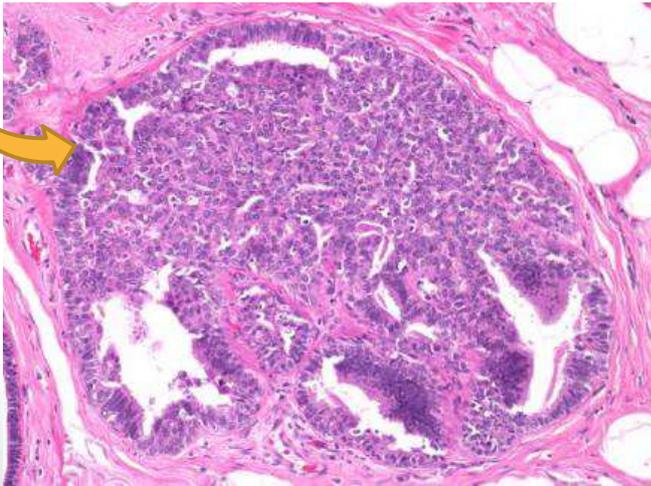
Lesioni proliferative **SENZA ATIPIA**

IPERPLASIA EPITELIALE

- **Iperplasia Lieve:** 2-4 strati epiteliali; nessun aumento del rischio di carcinoma invasivo
- **Iperplasia Moderata:** 4 o più strati epiteliali; 1,5 a 2x aumenta il rischio, più alto se > 50 anni
- **Iperplasia Florida:** l'epitelio riempie quasi completamente i dotti, fenestrature (irregolari alla periferia) e papillomatosi; 1,5 a 2x aumento rischio di carcinoma invasivo.



Iperplasia duttale Lieve : tre o quattro strati di cellule. I nuclei sono normocromici, ovali, con nucleoli poco appariscenti e assenza di attività mitotica.

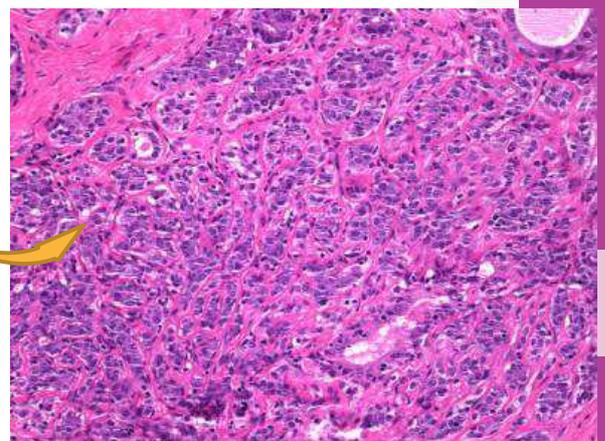
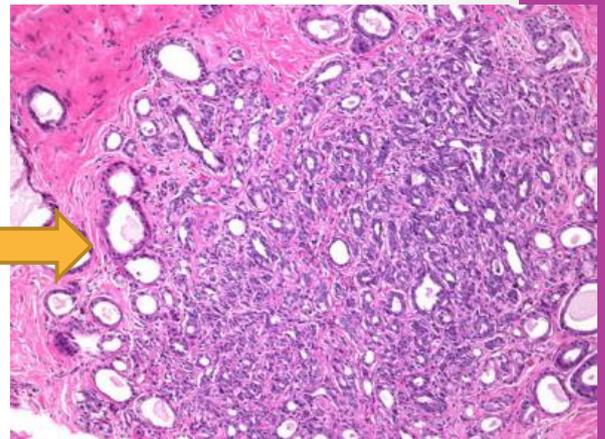


Lesioni epiteliali benigne.

Lesioni proliferative **SENZA ATIPIA**

ADENOSI SCLEROSANTE

- Il numero di acini è aumentato, architettura lobulare conservata
- Gli acini sono compressi e deformati al centro della lesione, sono caratteristicamente **dilatati alla periferia**
- Cellule mioepiteliali abbondanti
- A volte la fibrosi stromale può comprimere completamente i lumi → comparsa di cordoni solidi o doppie file di cellule disposte dentro uno stroma denso (**mima carcinoma invasivo**)



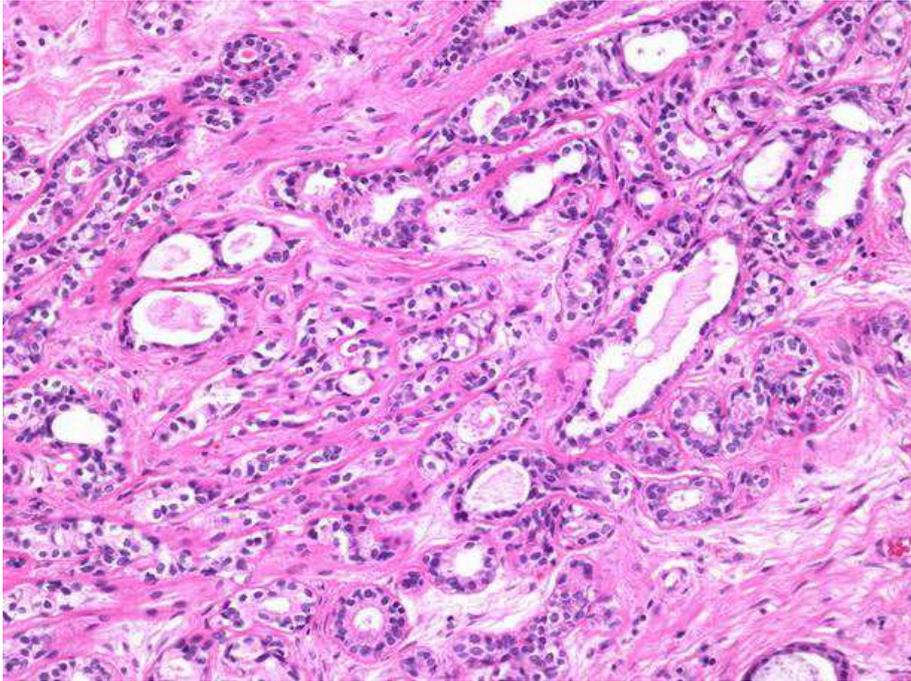
EPIDEMIOLOGIA:

- età media 30 anni
- 12-28% di tutti i benigni e 5-7% delle biopsie maligne (J Ultrasound Med 2013; 32: 2029)

Lesioni epiteliali benigne.

Lesioni proliferative SENZA ATIPIA

ADENOSI SCLEROSANTE



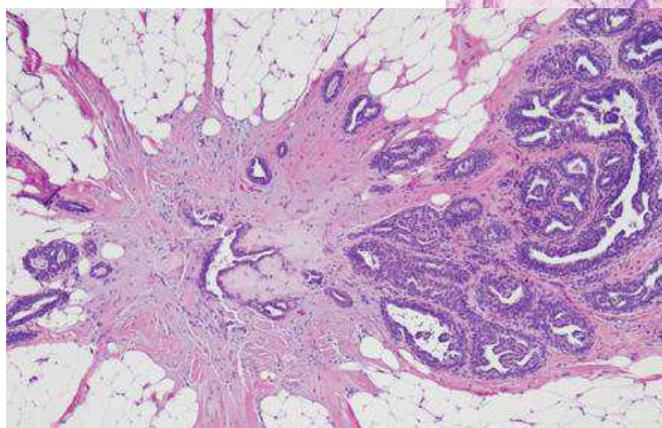
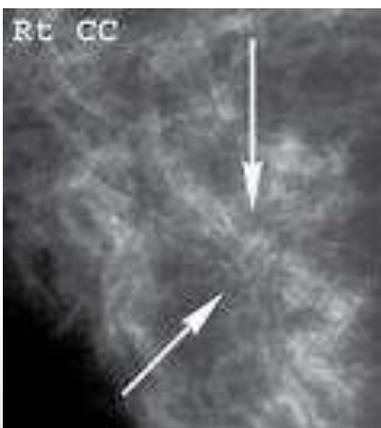
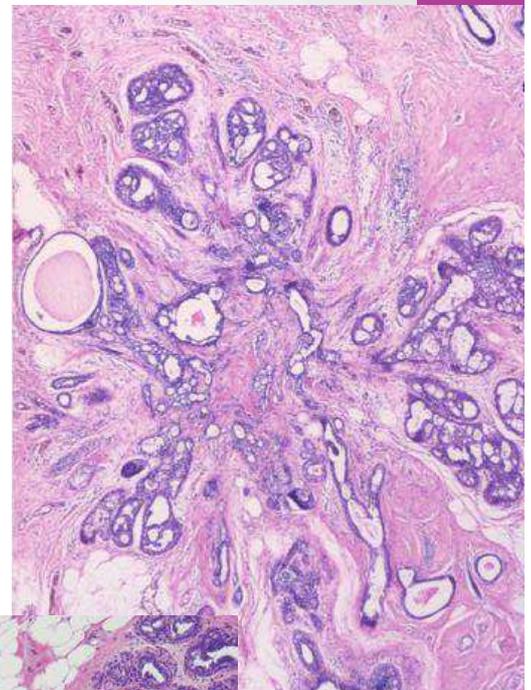
La componente mioepiteliale (cellule con citoplasma chiaro) può essere predominante in alcuni casi di adenosi sclerosante. La loro presenza può essere confermata con l'immunoistochimica (actina muscolo liscio, calponina, p63).

Lesioni epiteliali benigne.

Lesioni proliferative SENZA ATIPIA

ADENOSI SCLEROSANTE COMPLESSA

- Adenosi sclerosante, papillomi e iperplasia epiteliale
- Lesione radiale sclerosante:
 - lesione benigna che forma masse irregolari, alla MX, all'esame macroscopico e istologico può essere scambiato per un carcinoma invasivo.
 - Agglomerato centrale di ghiandole intrappolate in uno stroma jalinizzato con lunghe proiezioni radiali.
 - Il termine «cicatrice» (radial scar) è fuorviante dal momento che queste lesioni non sono associate a precedenti traumi o interventi chirurgici.

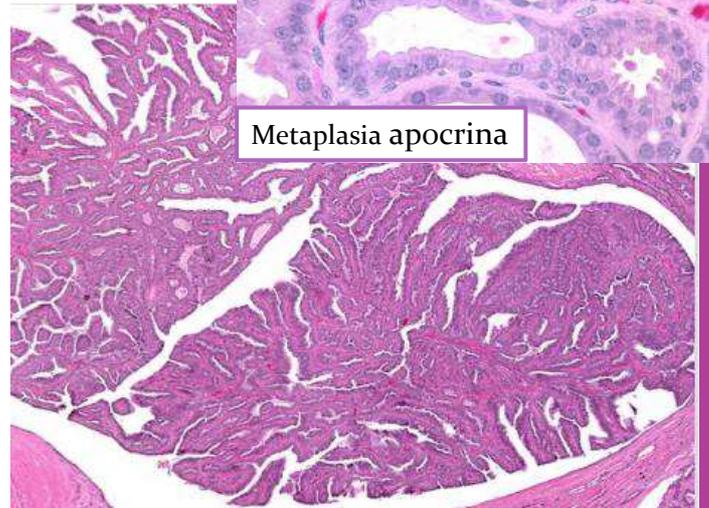


Lesioni epiteliali benigne.

Lesioni proliferative **SENZA ATIPIA** **PAPILLOMA**



Papilloma dei piccoli dotti



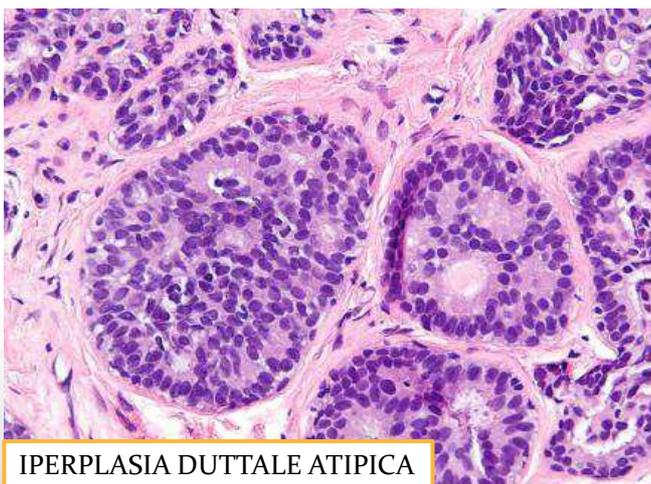
Metaplasia apocrina

- Composto da asse fibrovascolare con ramificazioni multiple, aventi un asse di tessuto connettivo rivestito da cellule luminali e mioepiteliali.
- Crescita all'interno di un dotto dilatato
- Iperplasia epiteliale e metaplasia apocrina frequenti.
 - Papillomi dei grandi dotti: solitari e nei dotti galattofori del capezzolo
 - Papillomi dei piccoli dotti: multipli e situati in profondità dentro il sistema duttale.
- 80% dei papillomi → secrezione dal capezzolo, dovuta dal blocco e dal rilascio intermittente delle normali secrezioni
- !!! Se torsione del peduncolo segue infarto con secrezione ematica.

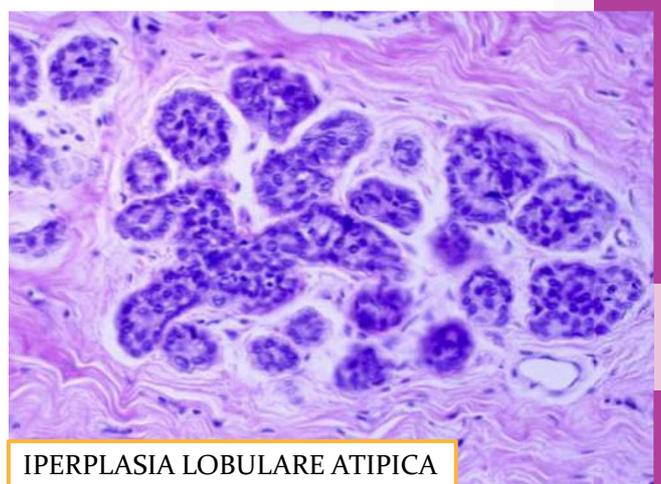
Lesioni epiteliali benigne.

Lesioni proliferative **CON ATIPIA** **IPERPLASIA DUTTALE ATIPICA**

- **IPERPLASIA DUTTALE ATIPICA:** simile al carcinoma duttale in situ (CDIS). Proliferazione monomorfa di cellule disposte regolarmente, talvolta con spazi cribriformi.
- Si distingue dal CDIS perché ha estensione limitata (< 2mm) e riempie solo parzialmente i dotti.
- **IPERPLASIA LOBULARE ATIPICA:** proliferazione di cellule simili a quelle del carcinoma lobulare (vedremo più avanti), ma riempiono o distendono il dotto in meno del 50% degli acini del lobulo. Può coinvolgere anche i dotti attigui tramite propagazione pagetoide (cellule lobulari atipiche disposte tra membrana basale e le normali cellule epiteliali sovrastanti).



IPERPLASIA DUTTALE ATIPICA

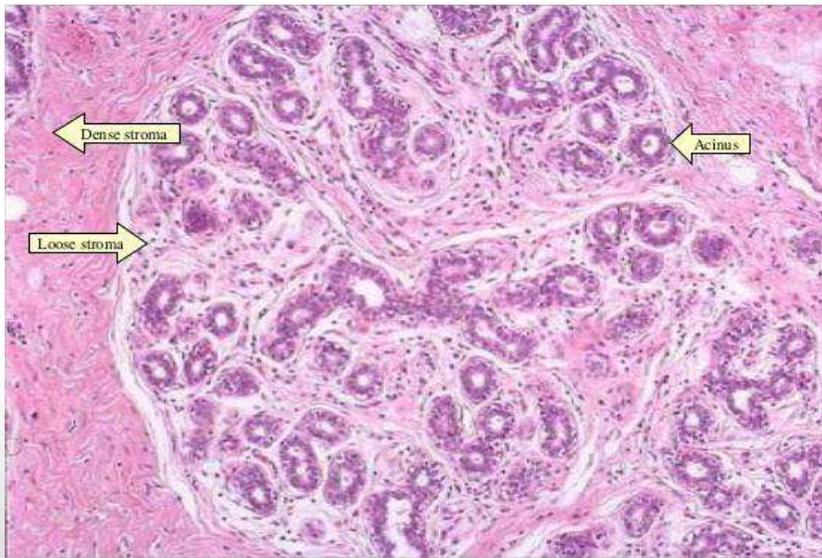


IPERPLASIA LOBULARE ATIPICA

Lesioni stromali.

- Fibroadenoma
- Tumore fillode

Entrambi originano dallo stroma
INTRALOBULARE!



Lesioni stromali

FIBROADENOMA

- ❑ Tumore tondeggiate od ovalare di consistenza tesa-elastica ben delimitato ed enucleabile dal tessuto mammario circostante.
- ❑ È una tra le lesioni palpabili più frequenti della mammella.
- ❑ Interessa le giovani donne in età fertile, l'età media è attorno ai 30 anni.

Nella maggioranza dei casi:

- 2-3cm di diametro
- colorito biancastro, aspetto lucente e fissurato in sezione.
- cresce lentamente senza causare dolore
- Risponde alla stimolazione ormonale: cresce durante la gravidanza e la fine della fase luteale, regredisce dopo la menopausa
- 20% multifocale

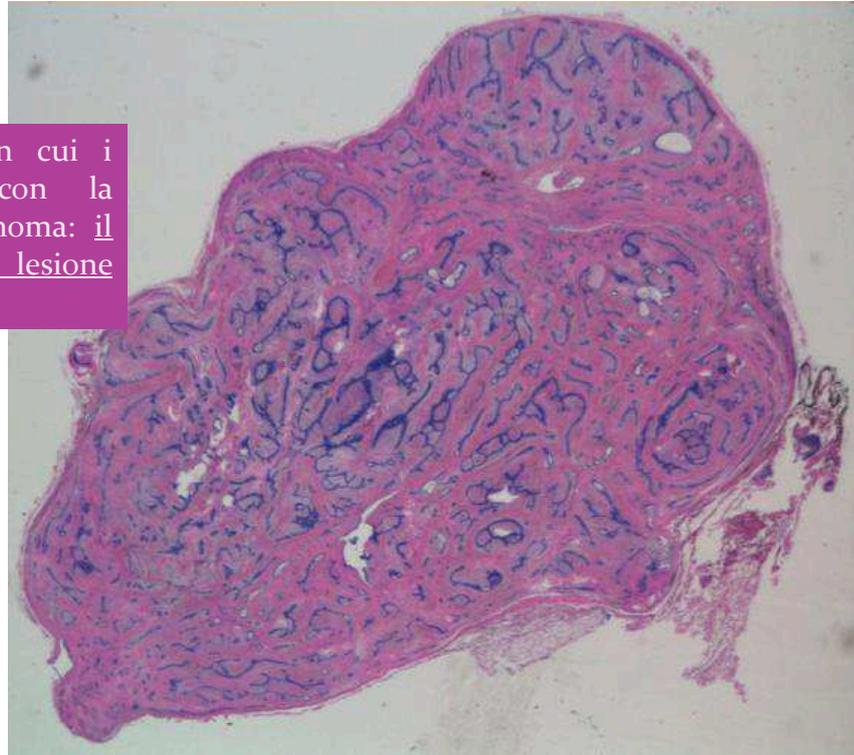


Il fibroadenoma deriva dai lobuli mammari ed è formato da due componenti: il connettivo e l'epitelio dei dotti terminali intralobulari e degli acini.

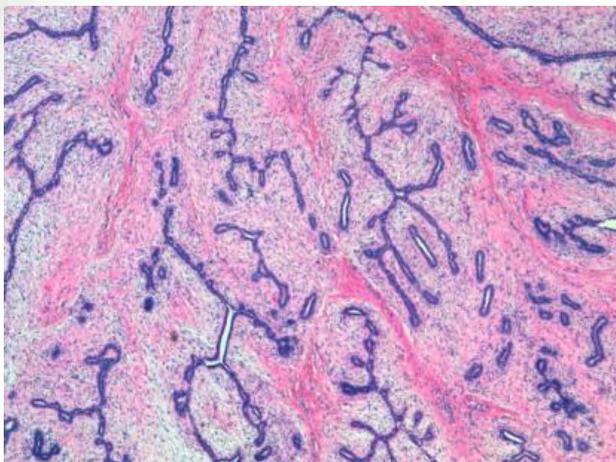
Le due componenti possono presentarsi in varia proporzione:

- Se domina la componente epiteliale → simil adenoma
- Se la componente epiteliale è quasi totalmente assente → simil fibroma

Rarissimi sono i casi in cui i carcinomi coesistono con la presenza di un fibroadenoma: il fibroadenoma non è una lesione premaligna.

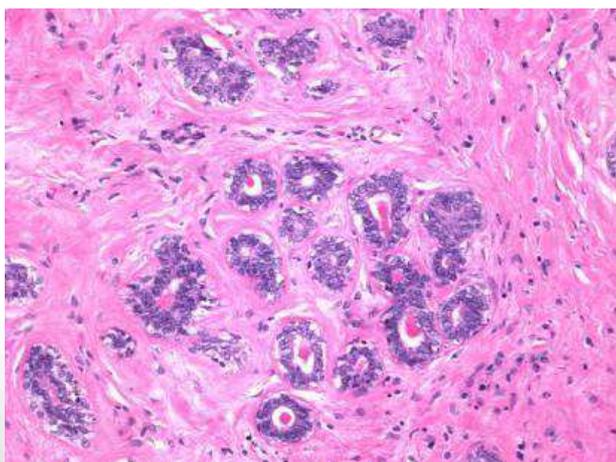
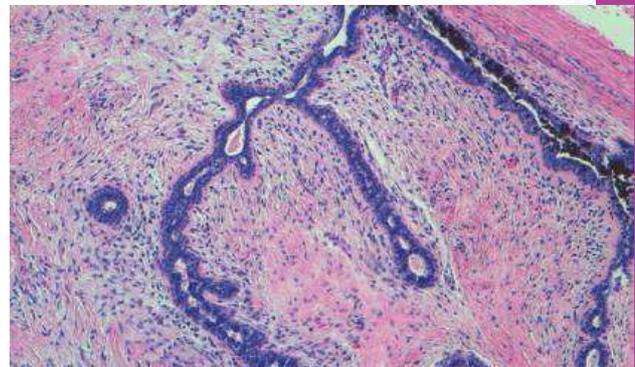


Anatomia Patologica (F. Squartini)



Vi sono due tipi istologici:

- **INTRACANALICOLARE:** è la forma prevalente, i tubuli proliferanti sono compressi e obliterati dal connettivo neoformato e la componente epiteliale appare sotto forma di fessure ramificate.



- **PERICANALICOLARE:** tipico delle donne giovani, in esso il connettivo proliferante si dispone a manicotto attorno ai piccoli dotti neoformati.

TUMORE FILLODE O FILLOIDE

Il termine tumore filloide è utilizzato per descrivere un gruppo di neoplasie dalla doppia componente (fibroepiteliale) che nascono dallo stroma periduttale specializzato e vengono distinte in:

- **Benigne**
- **Basso grado di malignità (Borderline)**
- **Maligne.**

È raro e più tardivo del fibroadenoma, con frequenza massima fra i 30 e i 45.

L'aspetto macroscopico è caratterizzato da una massa ben circoscritta, lobulata, di consistenza dura carnosa, colorito grigio-brunastro,



A differenza del fibroadenoma ha una crescita molto rapida fino talvolta determinare una irregolarità del profilo mammario con superficie cutanea stirata e presenza di reticoli venosi.

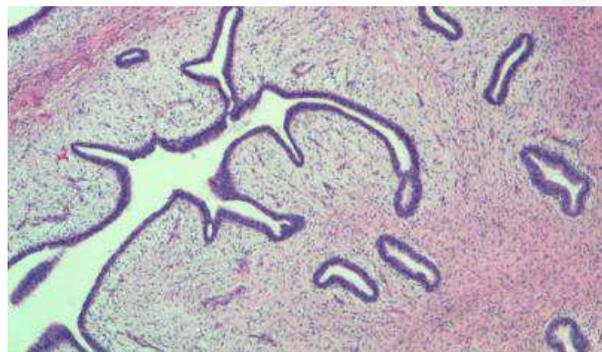
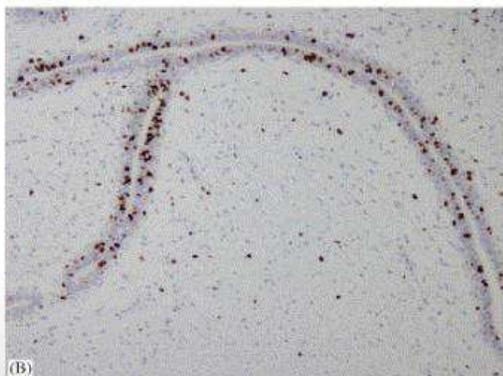
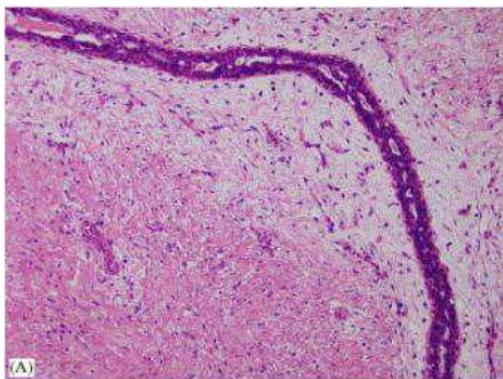
In rari casi può provocare arrossamento cutaneo e ulcerazioni.



TUMORE FILLODE O FILLOIDE

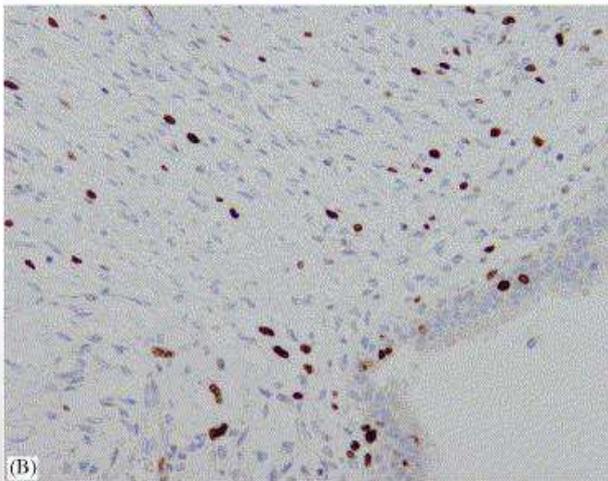
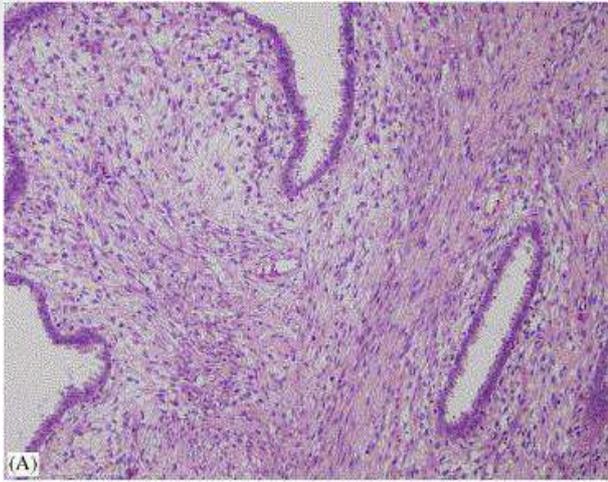
L'aspetto istologico caratteristico è la presenza di proliferazioni stromali simifoliate rivestite da epitelio che protrudono in spazi cistici.

Lo stroma fibroblastico fusato e miofibroblastico si presenta più cellulato che nel fibroadenoma con incremento del numero delle mitosi, assenti nel fibroadenoma.

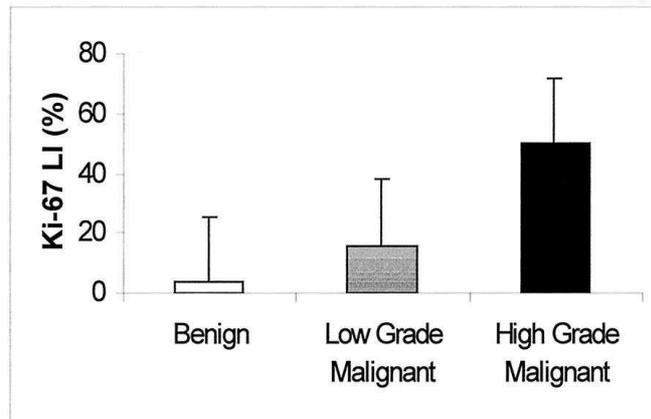


Il **tumore filloide benigno** è caratterizzato da moderata proliferazione e lieve pleiomorfismo delle cellule stromali con numero di mitosi di 1-2 per 10 HPF.

Benign phyllodes tumor. Nuclei of stromal cells positive for Ki-67 antigen are rare (hematoxylin-eosin stain, original magnification $\times 100$ (A); MIB-1 labeling index 1%, original magnification $\times 100$ (B)).

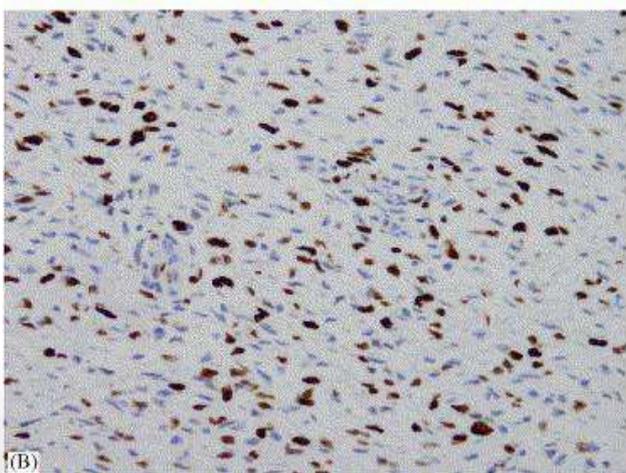
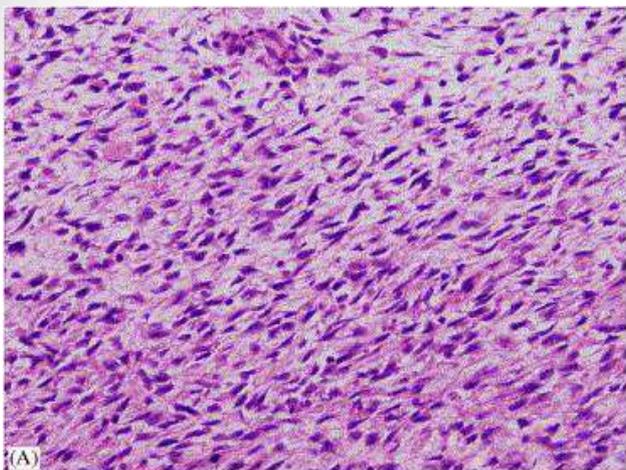


Il **tumore filloide a basso grado di malignità** è caratterizzato da moderata cellularità stromale con cellule simili a quelle del fibrosarcoma di basso grado ed un numero di mitosi di 2-5 per 10 HPF.



Borderline phyllodes tumor. Nuclei of stromal cells positive for Ki-67 antigen are rare (hematoxylin-eosin stain, original magnification $\times 200$ (A); MIB-1 labeling index 5%, original magnification $\times 200$ (B)).

Kan Yonemoria, Tadashi Hasegawa Correlation of p53 and MIB-1 expression with both the systemic recurrence and survival in cases of phyllodes tumors of the breast- Pathology - Research and Practice Volume 202, Issue 10, 10 October 2006, Pages 705-712

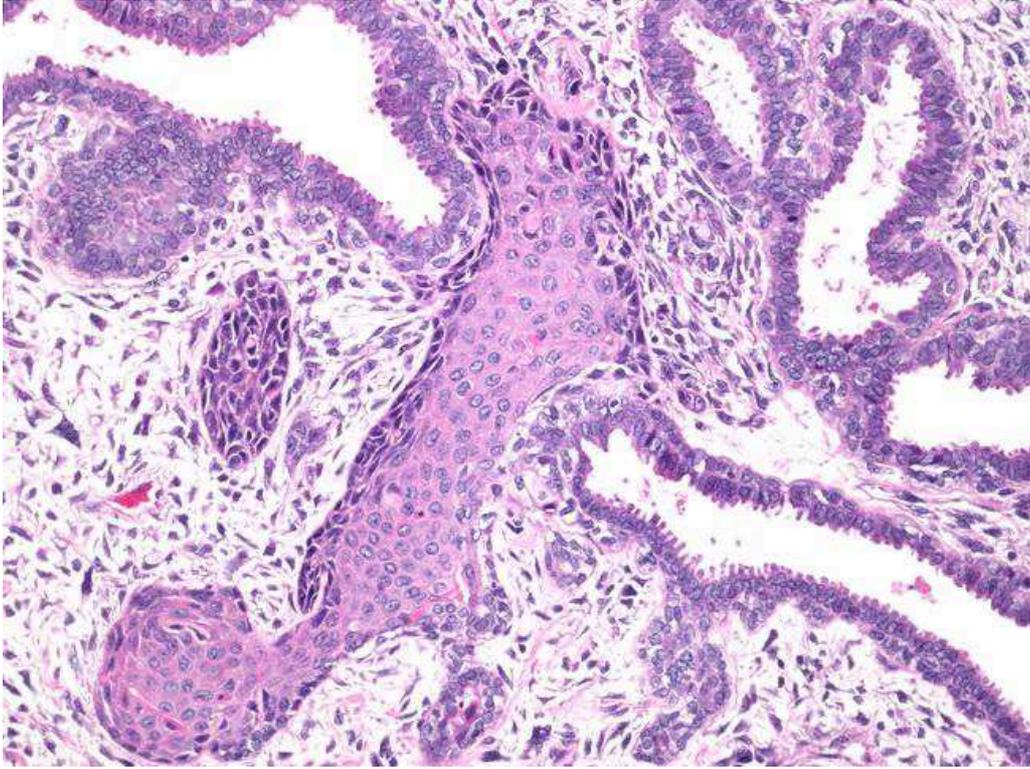


Il **tumore filloide maligno** è caratterizzato da una **marcata cellularità e severo pleiomorfismo delle cellule stromali** con **numero di mitosi maggiore di 5 per 10 HPF**, margini di crescita invasivi, talora presenza di elementi sarcomatosi eterologhi come angiosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, miosarcoma o osteosarcoma.

Può recidivare localmente, la percentuale di recidive locali è variabile e dipende sostanzialmente dalla radicalità dell'evento chirurgico (è importante che l'asportazione sia completa!). La comparsa di recidive solitamente avviene entro i 2 anni.

Malignant phyllodes tumor. Many nuclei of stromal cells positive for Ki-67 antigen are present (hematoxylin-eosin stain, original magnification $\times 200$ (A); MIB-1 labeling index 30%, original magnification $\times 200$ (B)).

Kan Yonemoria, Tadashi Hasegawa Correlation of p53 and MIB-1 expression with both the systemic recurrence and survival in cases of phyllodes tumors of the breast- Pathology - Research and Practice Volume 202, Issue 10, 10 October 2006, Pages 705-712



Tumore filloide maligno con **metaplasia squamosa** dell'epitelio dei dotti. Tale alterazione è presente nel 10% dei fillodi, indipendentemente dal grado.