

**Breast cancer**

به 2 صورت sporadic و ارثی دیده می شود، بیش از 95 درصد موارد sporadic هستند، موتاسیون در ژن های BRC-A1 و BRC-A2 به همراه دیگر فاکتور های ارثی و محیطی در ایجاد فرم ارثی موثرند، در خانم های زیر 40 سال که mutation در یکی از این 2 ژن یا هر دو را دارند، ریسک بروز breast cancer در دختران آنها، و همچنین در مادر و مادربزرگ و خواهرانشان وجود دارد .

بررسی موتاسیون این ژن ها در خانم های اروپایی با ایجاد استرس های عصبی و نگرانی همراه بوده و امروزه کمتر فرایند screening در رابطه با موتاسیون این ژن ها صورت می گیرد.

\*نکته: در رابطه با فرم ارثی breast cancer علاوه بر ژن های فوق موتاسیون ژن های CHEK2 و PTN نیز شناسایی شده اما تمام موتاسیون های ذکر شده تنها توجیه کننده ی یک سوم موارد Familial در breast cancer هستند.

**Risk Factors**

1) سن: در ایالات متحده با نسبت 1 به 9 ابتلا به breast cancer در خانم ها دیده می شود و سنین post menopause را به عنوان ریسک فاکتور در نظر می گیرند (حدود 50 سال به بالا)

\*نکته: سن ابتلا به breast cancer در ایران در حدود یک دهه پایین تر از این میزان برآورد می شود (بسیاری از موارد breast cancer در سنین 35 تا 40 سالگی، mastectomy می شوند).

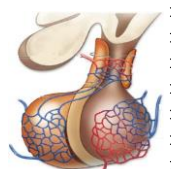
2) سن menarche: هرچه mens در خانمی زودتر اتفاق افتاده باشد ریسک cancer افزایش می یابد، فعالیت زودرس تخمدان، پروژسترون و بویژه استروژن از فاکتورهای خطر در این زمینه هستند. (3) اولین فرزند: خانم هایی که دیرتر فرزنددار می شوند به دلیل اینکه دیر تر دوران بارداری و شیردهی (که در این زمان ترشح استروژن کاهش می یابد) را طی می کنند، فاکتورهای حفاظتی در برابر استروژن را نداشته و بیشتر در معرض خطرند. (4) وجود breast cancer در اقوام درجه اول (5) نژاد سفید: استعداد بروز Cancer در آن ها بیشتر است (6) Estrogen exposure: بویژه به صورت آگزوژن در خانم ها به منظور شادابی پوست و جوان ماندن (7) radiation exposure (8) Endometrial carcinoma or contralateral breast carcinoma: اکثرا فرمی از endometrial carcinoma که در آن estrogen excess وجود داشته و بمباران دایم بافت breast به واسطه ی هورمون های تخمدانی وجود دارد، کارسینوم پستان سمت مقابل ریسک کانسر را در پستان سالم افزایش می دهد. (9) 10 geographic influence: مواد غذایی چرب (افزایش در نسج چربی که استروژن را در خود ذخیره کرده و به تدریج آزاد می نماید)، قهوه و کاکائو (11 obesity) (12) سیگار و toxin های محیطی

\*نکته: Breast feeding به واسطه ی سرکوب هورمون های تخمدانی دارای اثر حفاظتی است البته با این وجود در بسیاری از خانم هایی که breast feeding را برای فرزندان خود انجام داده اند ، Breast cancer مشاهده شده است.

**Carcinoma insitu**

به دو صورت ductal و lobular دیده می شود، جمعیت سلولی neoplastic به فضای ductal و یا به lobule ها محدود می شود، به عروق دست اندازی نمی کنند، توانایی متاستاز لنفاوی ندارند (طبیعتا در صورتی که به هر دلیل سلول ها بتوانند از محدوده ی duct ها خارج شوند توانایی متاستاز را خواهند داشت)، البته سلول ها می تونند به پوست مجاور در سطح breast گسترش یابند. در کشور های غربی فرایند screening به خوبی صورت گرفته و درمان در مراحل اولیه با برداشت carcinoma صورت می گیرد، اما در کشور ما معمولا مراجعات در مراحل end stage صورت می گیرد و به mastectomy منجر می شود (متاستازهای متعدد Axillary و استخوانی و کبدی و... دیده می شود)

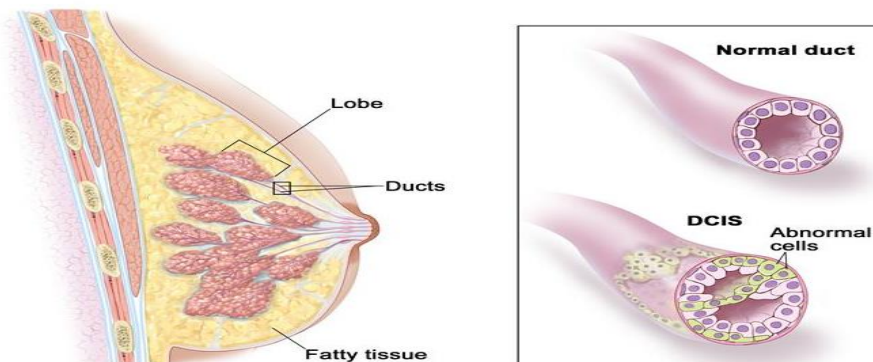
**Ductal carcinoma insitu (DCIS):** تعداد موارد ابتلا به آن در حال افزایش است، معمولا mass lesion ایجاد می کند، البته



بیشتر در زمان ماموگرافی این ضایعات مشخص می شوند، سلول های myoepithelial دست نخورده باقی می ماند. انواع گوناگونی از DCIS از نظر میکروسکوپی وجود دارد: Paget disease, Cribriform, Papillary, non comedo, comedo carcinoma.

بدترین فرم DCIS از نظر prognosis، comedo carcinoma است در نمای میکروسکوپی در مرکز duct ها نکروز و calcification را داریم، Periductal myoepithelium سالم و tumor free است، سلول های تومورال تکثیر شده و فضای درون Duct را پر می کنند، همچنین اتیپی سلولی در سلول های نئوپلاستیک دیده می شود. احتمال بروز micro invasion وجود دارد و در این صورت بهتر است بیمار mastectomy شود، مواردی از متاستاز Axillary در سمت مبتلا نیز مشاهده شده است.

#### Ductal Carcinoma In Situ (DCIS)

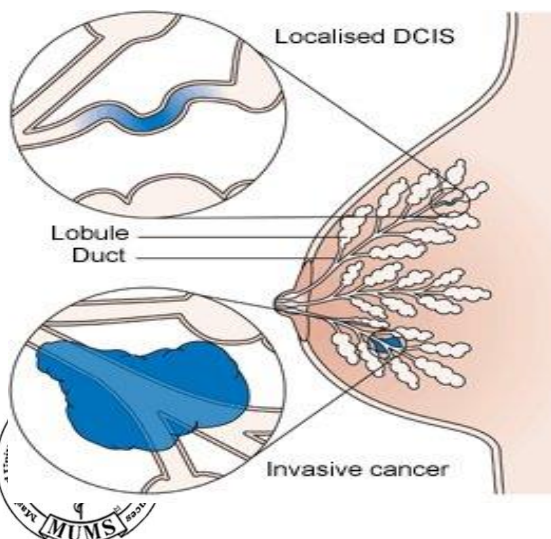


\*نکته: هم اکنون DCIS به ندرت به شکل توده ی قابل لمس یا قابل مشاهده در رادیوگرافی تظاهر می یابد مگر آنکه تشخیص به تاخیر افتد و توده و ترشح ایجاد شود.

\*نکته: در DCIS ممکن است نکروز وجود داشته باشد، calcification به صورت شایع مشاهده می گردد که به دلیل calcification بقایای نکروتیک یا ماده ی ترشحی است. (دو نکته ی اخیر از کتاب رابینز هست)

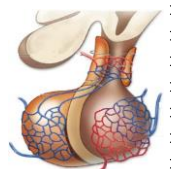
#### (NOS, NST) Invasive ductal carcinoma

این واژه برای تمامی کارسینوم هایی که نمی توانند در یک گروه اختصاصی قرار بگیرند به کار می رود، شایع ترین نوع کارسینوم پستان (95 درصد بر اساس گفته ی استاد و 70-80 درصد بر اساس کتاب) را شامل می شود، (No Special Type) NST یا NOS (not otherwise specified) نیز نامیده می شود، از نظر ماکروسکوپی ایجاد mass سفت با حاشیه ی نامنظم، ایجاد صدای خاص در هنگام برش (water chestnut)، ریشه ی نوعی گیاه که در آب می روید و در نوعی غذای چینی استفاده می شود) و ایجاد نمای density خاص در ماموگرافی را داریم.



از نظر میکروسکوپی well differentiated است و شباهت قابل ملاحظه ای به دلیل ductule formation وسیع به بافت اولیه دارد، cancer های well differentiated رسپتور های هورمونی ER و PR را در سطح سلول های خود بیان می کنند که در این مورد نیز همین مساله صادق است و درمان هورمونی به واسطه ی Anti ER, PR صورت می گیرد، انکو پروتئین HER-2/neu در سطح سلول ها دیده نمی شود، Desmoplastic stroma به صورت فیروز در اطراف duct های تومورال قابل مشاهده است.

مقادیر متفاوتی از DCIS نیز دیده می شود که هرچه این میزان



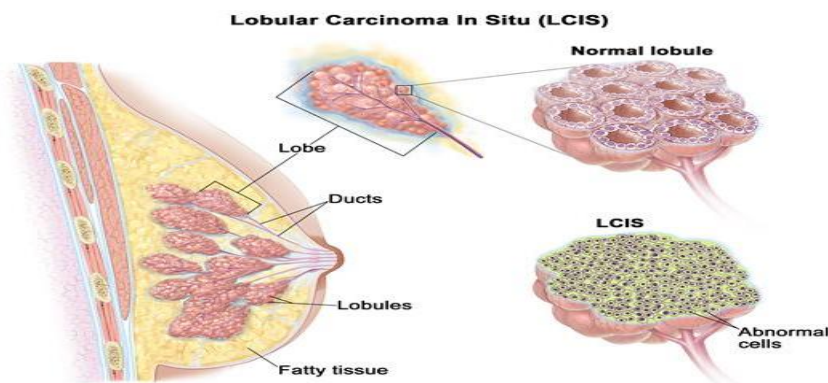
بیشتر باشد امکان عود بیشتر است. calcification به صورت رسوبات گچی قابل مشاهده است.

### Lobular Carcinoma insitu(LCIS):

به صورت incidental کشف می شود، به ساختار لوبول محدود می شود، در 20-40 درصد موارد به صورت bilateral است و تشخیص آن در یک سمت باید با close follow up در فواصل 6 ماهه برای breast سمت مقابل همراه باشد، معمولا در سنین premenopausal مشاهده می شود (40 تا 50 سالگی). معمولا در ماکروسکوپی به دلیل الگوی ارتشاحی و منتشر hard mass ایجاد نمی کند و علامت مشخصی ندارد، در میکروسکوپی سلول های کوچک با هسته های oval تا گرد و به صورت non cohesive مشاهده می شود، سلول ها آرام تر از DCIS بوده مونومورفیک هستند.

\*نکته: در 30 درصد موارد درگیری به صورت multi centric بوده و حتی با مشاهده ی یک کانون درگیری بهتر است mastectomy صورت گیرد. یک سوم خانم های مبتلا در نهایت به کارسینوم مهاجم مبتلا می شوند که احتمال وجود توده ی قابل لمس در آن بیشتر است و مانند فرم insitu الگوی multifocal و منتشر دارد. در ماموگرافی multifocality، bilaterality، multicentricity دیده می شود.

\*نکته از کتاب: واکوئل های موسینی داخل سلولی (سلول های نگین انگشتی) شایع هستند.



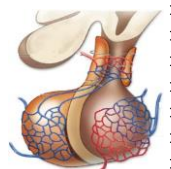
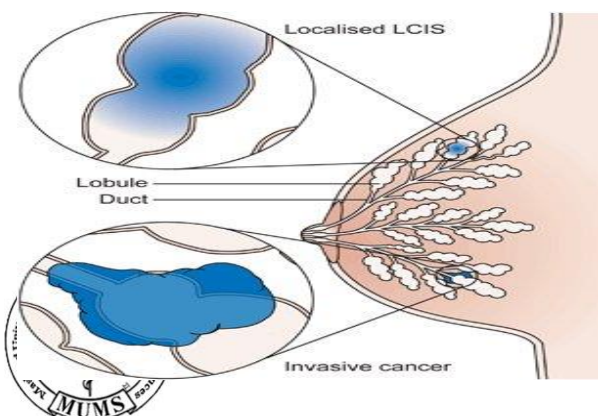
### Invasive lobular carcinoma

در دوران postmenopause میزان بروز آن افزایش می یابد، خلاف LCIS احتمال ایجاد توده ی قابل لمس به صورت firm to hard mass با حاشیه ی نامنظم وجود دارد، mammographic density قابل مشاهده است، به صورت شایعی الگوی bilateral و multifocal در آنها دیده می شود (20-10 درصد موارد).

در lobular carcinoma سلول ها به دنبال هم قرار می گیرند و یک استرومای دسموپلاستیک اطرافشان را احاطه می کند (نمای Indian file که در پایین صفحه ملاحظه می کنید)، موسین intra cytoplasmic درون واکوئل هایی در سلول ها قابل مشاهده بوده و هسته ها را به حاشیه می راند و با رنگ آمیزی Mucicarmin می توان آنرا مشاهده نمود (نمای signet ring).

\*نکته از اسلاید استاد: سلول ها به یکدیگر چسبندگی ندارند، معمولا papilla یا توپول تشکیل نمی دهند، معمولا مونومورفیک هستند و با الگوی duct، pagetoid، duct های نرمال را احاطه می کنند، رسپتور های هورمونی ER و PR را بیان کرده و تقریبا همیشه HER2/NEU را بیان نمی کنند و الگوهای متاستاتیک متفاوتی از خود نشان می دهند.

یک مارکر immunohistochemistry مهم برای تفکیک کارسینوم Ductal و Lobular از هم فاکتور E-cadherin است. این مارکر در واقع یک فاکتور چسبندگی سلولی است و در فرم Lobular carcinoma منفی بوده (عدم چسبندگی سلولی) و در فرم Ductal به دلیل وجود اتصالات سلولی مثبت است.

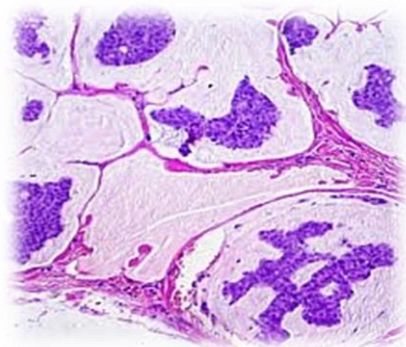


**Medullary carcinoma**

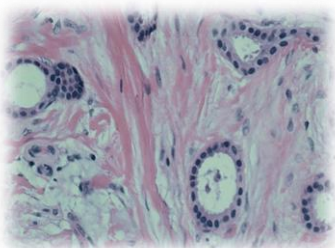
فرم خاصی از Invasive ductal carcinoma که specified بوده و در دسته ی NST قرار نمی گیرد. ایجاد mass با حدود مشخص کرده و در بسیاری از موارد به عنوان یک توده ی خوش خیم برداشته می شود. medullary carcinoma بیشتر با موتاسیون BRCA1 همراه بوده (در 67 درصد موارد هایپر متیلاسیون در BRCA promotion دیده می شود) و خوششانندان درجه ی یک هم باید بررسی شوند (ماموگرافی، سونوگرافی)، نسبت به NST پروگنوز بهتری دارد، رشد سریعی دارد (Rapid and Explosive) و متاستاز لنفاوی تنها در موارد اندکی مشاهده می شود و به گفته ی استاد بدترین مورفولوژی را دارد (Large Bizarre cells). در ماکروسکوپی نرم و گوشتی (soft and fleshy) بوده و مانند فیبروادموم حدود مشخصی دارد. در میکروسکوپی افزایش سایز هسته ها، آتیپی سیتونوکلئار دیده می شود. کارسینوم مدولاری تقریباً همیشه با ارتشاح آماسی PMN همراه است. (واکنش بدن به صورت ارتشاح PMN در کارسینوم مدولاری مانع از متاستاز لنفاوی شده و پروگنوز را بهتر می کند). نکته از اسلاید استاد: در میکروسکوپی سلول های Large Bizarre به همراه میتوزهای متعدد دیده می شود، تهاجم عروقی هیچ گاه دیده نمی شود.

**Mucinous(colloid) carcinoma**

نوع خاصی از invasive ductal carcinoma است. در خانم های مسن و در خانم هایی که موتاسیون BRCA1 را دارند شایع تر است، رشد آهسته ای داشته و اکثراً دیپلوئید است. در بیشتر موارد رسپتورهای هورمونی در آن مثبت است. از نظر ماکروسکوپی به صورت یک توده ی نرم، ژلاتینی و با حدود مشخص بوده و رنگ آن به صورت grey-blue است. در میکروسکوپی همانطور که در شکل مقابل می بینید، سلول های تومورال duct تشکیل داده و به صورت دسته های سلولی uniform که توسط ترشحات موسینی وسیع احاطه شده اند قابل مشاهده هستند.

**Tubular carcinoma**

نوعی دیگر از invasive ductal carcinoma بوده و در سنین بالاتری نسبت به NST (اواخر دهه ی چهارم زندگی) بروز پیدا می کند. Bilaterality (38-9 درصد) و multifocality (58-10 درصد) دیده می شود. در ماکروسکوپی به صورت توده ی نامنظم و ایجاد irregular density در ماموگرافی مشخص می شود، اندازه ی آن معمولاً کم تر از 1cm بوده و نسبت به NST پروگنوز بهتری دارد. در میکروسکوپی توبول های گرد و منظم با اپی تلیوم mono layer را ایجاد می کند و لایه ی سلول های myoepithelial وجود ندارد. نکته از اسلایدها: در میکروسکوپی فضاهای Apocrine snouts، cribriform و LCIS دیده می شود. (شکل زیر نمای میکروسکوپی آن را نشان می دهد).



**Papillary carcinoma:** آنها در 1 درصد از موارد cancer دیده می شود، به صورت یک duct متسع با برجستگی های papillary در داخل و خارج duct دیده می شود. در مجموع پروگنوز آن از NST بهتر است، متاستاز لنفاوی Axillary آن کم تر از 10 درصد بوده و سلول های توموری رسپتور های هورمونی را بیان می کنند.

**Prognostic factors در کنسر پستان:**

**Major factors (1):** تومور مهاجم است یا insitu (2) متاستاز دوردست (3) متاستاز لنفاوی (4) اندازه ی تومور locally advanced disease (5) (بدین معنا که بافت پستان مجاور را در سطح پوست درگیر کرده یا خیر)



inflammatory carcinoma (ایجاد نمای پوست پرتقال به دلیل انسداد فضاهاى لنفاتیک پوست breast و ایجاد پستان بزرگ و متورم اریتماتو، کارسینوم زمینه ای در این مورد معمولاً از نوع غیر اختصاصی یا همان NST می باشد)

**Minor factors:** 1) subtype هیستولوژیک 2) grade هیستولوژیک 3) تهاجم عروقی و لنفاوی 4) سرعت تکثیر 5) DNA content 6) وجود یا عدم وجود ER و PR  
**تومورهای استرومال پستان:**

### Fibroadenoma

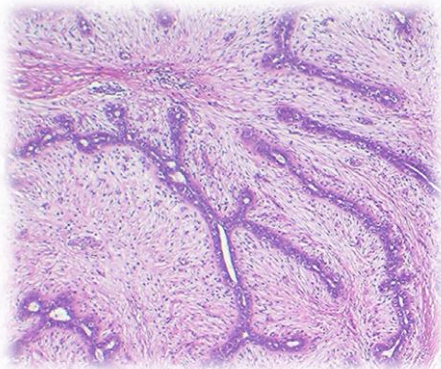
شایع ترین تومور خوش خیم پستان است، در هر سنی از دوره ی تولید مثلی می تواند رخ دهد، ایجاد توده ی قابل لمس با حدود مشخص، دانسیته ی popcorn در ماموگرافی نموده، سایز آن متغیر است .

کاملاً به هورمون حساس بوده (ER و PR) را داشته و درمان هورمونی آن توصیه می گردد) و در دوران بارداری بسیار سریع بزرگ می شود.

\*نکته: به دنبال نقص ایمنی با اندازه ی بزرگ تر و به صورت multicentric ایجاد می شوند و در این موارد بهتر است Mastectomy صورت گیرد.

از نظر میکروسکوپی به صورت توده ای با حدود مشخص بوده، اندازه ی آن متغیر است، از بافت احاطه کننده ی آن برجسته تر است.

\*اسلاید استاد: ایجاد ندول سفت، منفرد، متحرک، خاکستری مایل به سفید که در انتهای قاعدگی و در طی حاملگی بزرگ شده و پس از یائسگی پسرفت می کنند.



از نظر میکروسکوپی یک تومور biphasic بوده و پرولیفراسیون استروما و فشرده شدن فضاهاى ductal را مشاهده می کنیم.

\*نکته خارج از کلاس: توضیح درباره ی Biphasic بودن

فیبروآدنوم (Wikipedia): فیبروآدنوم یک تومور خوش خیم است که از دو جزء تشکیل می شود: اپیتلیوم و استروما، به صورت ندولر و کپسول دار است، تکثیر اپیتلیال در یک

واحد Ductal انتهایی دیده می شود که فضاهاى duct مانند را که با استرومای فیبربلاستی احاطه شده است توصیف می کند. 2 فرم عمده ی هیستولوژیک از

Fibroadenoma وجود دارد که معمولاً هر 2 در یک تومور همزمان دیده می

شوند؛ 1) فیبروآدنوم اینترکانالیکلار که در آن تکثیر stromal غلبه داشته و این امر duct ها را فشرده می کند و تنها شکاف های نامنظم از آنها باقی می ماند؛ 2) فیبروآدنوم pericanalicular که تکثیر stroma در اطراف duct ها به گونه ای است که ساختار آن ها دست نخورده باقی می ماند.

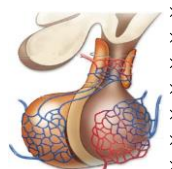
### Phyllodes tumor

از استرومای اینترالوبولار منشأ گرفته و در هر سنی می تواند ایجاد شود، از نظر میکروسکوپی توده ای قابل لمس با سایز بسیار بزرگ تر از فیبروآدنوم ایجاد می کند که باعث ایجاد bulbous protrusion می شود. بر خلاف فیبروآدنوم که تقریباً همیشه خوش خیم است تومور phyllodes در کم تر از 0.1 درصد از موارد می تواند بدخیم شود و grade های متفاوت آن از خوش خیم تا بینابینی و بدخیم دیده شده است.

در میکروسکوپی مانند فیبروآدنوم به صورت biphasic با تکثیر همزمان استروما و اپیتلیال همراه است. Hyper cellularity استرومال، پلئومورفیسم هسته ای و حاشیه ی infiltrative نیز دیده می شود.

\*نکته: مهم ترین معیار بدخیمی در تومور phyllodes ، mitotic index می باشد.

درمان با برداشت تومور با حاشیه ی وسیع یا mastectomy انجام می گیرد.



**:Male breast pathology****ژنیکوماستی:**

می تواند 1 طرفه یا 2 طرفه باشد، اکثرا به دلیل hormone excess، به واسطه ی مصرف دارو یا بالا بودن استروژن در بیماران سیروتیک رخ می دهد، در پسر بچه ها در سن بلوغ نیز یک ژنیکوماستی موقت ایجاد میشود که پس از بلوغ خود به خود بهبود می یابد و نباید دخالت جراحی در این زمینه صورت گیرد.

از نظر ماکروسکوپی بزرگی button like در ناحیه ی sub areolar رخ می دهد.

در میکروسکوپی تکثیر بافت استروما و هایپر پلازی ductal به همراه برجستگی های پاپیلاری intra ductal مشاهده می شود.

\*نکته: بافت پستان در خانم ها طرح لوبولار داشته و در آقایان فقط duct قابل مشاهده است.

\*نکته: مصرف پروژسترون و سرکوب استروژن با کوچک شدن پستان همراه است.

\*نکته: استفاده از مواد مخدر، وجود تومور های Testicular، و مصرف استروژن و تستوسترون ریسک ژنیکوماستی را افزایش می دهد.

**کارسینوم پستان در آقایان:**

شیوع breast cancer در خانم ها 13 درصد و در آقایان تنها 0.11 درصد می باشد.

کارسینوم به صورت یک توده ی قابل لمس در زیر آرئول تظاهر می یابد، در مواردی ممکن است nipple discharge وجود داشته باشد.

\*نکته: موتاسیون ژرمینال BRCA2 در کارسینوم آقایان بیشتر دیده می شود، کارسینوم پاپیلاری در آقایان شایع تر است و در مقابل کارسینوم لوبولار کم تر دیده می شود.

رسپتورهای هورمونی در آقایان مشابه با خانم هاست، به دلیل کوچک بودن بافت breast در آقایان Ulceration و به دنبال آن Fixation پستان به chest wall شایع تر بوده و پروگنوز کارسینوم پستان در آقایان بدتر از خانم هاست.

\*نکته: در 50 درصد موارد درگیری غدد لنفاوی همان سمت به ویژه غدد آگزیلاری را داریم. متاستاز دوردست به ریه، کبد، مغز و استخوان نیز دیده شده است. درگیری پوست breast به صورت Ulceration شایع است.

**:Paget disease**

یک آدنوکارسینوم insitu محدود به nipple است، ممکن است با invasive ductal carcinoma (IDC) همراه باشد و امکان دارد در سایر ارگان های تناسلی به خصوص در خانم ها مشاهده شود.

بیماری Paget فقط محدود به آرئول و nipple بوده و بافت پستان در گیر نیست بنابراین درمان آن mastectomy نبوده مگر آنکه کانونی از کارسینوما در بافت پستان وجود داشته باشد (در 50 درصد از موارد بیماری Paget در زمینه ی IDC ایجاد می شود). در بیماری

Paget فقط پوست درگیر است و در مراحل اولیه پروگنوز خوبی داشته و درمان با برداشت کانون های تومورال صورت می گیرد، لازم به ذکر است که معمولا درمان به صورت کموتراپی و رادیوتراپی صورت نمی گیرد.

از نظر ماکروسکوپی اگرما (Eczematoid lesion) و پوسته ریزی در نوک پستان دیده می شود. (می توان از بیوپسی این ناحیه به منظور تشخیص استفاده کرد).

در میکروسکوپی سلول های بزرگ، آتیپیک با شکاف یا واکوئل کناری دیده می شوند.

\*نکته: رنگ آمیزی PAS، Mucicarmin، و Alcian blue آن مثبت است.

نگارش: امید خسروی، حمیدرضا سهرابی

تایپ: حمیدرضا سهرابی

