

CARATTERIZZAZIONE ANATOMO PATOLOGICA DEI TUMORI DELLA MAMMELLA

Gruppo interdisciplinare di lavoro

Letterio Runza (Milano) e Roberto Giardini (Milano) – coordinatori

Claudio Andreoli (Milano), Giovanni Angiolucci (Arezzo), Marina Bortul (Trieste), Antonio Caramanica (Roma), Alessandro D'Amuri (Tricase), Luciano Galletto (Savigliano), Wolfgang Gatzemeier (Milano), Manuela Lagrassa (Aviano), Giuseppe La Torre (Rionero in Vulture), Carmine Luciano (Campobasso), Giuseppe Merlino (Caltanissetta), Quirino Piubello (Verona), Pier Carlo Rassu (Novi Ligure), Alberto Gaetano Riboldi (Brescia), Fabio Ricci (Latina), Paolo Antonino Riccio (Imola), Giuseppe Santoro (Salerno), Gianfranco Scaperrotta (Milano), Giovanni Tazzioli (Modena), Alberto Testori (Milano), Renato Thomas (Napoli), Cristiana Vidali (Trieste).

CARCINOMA DUTTALE IN SITU: CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE, IMMUNOISTOCHEMICI E GENETICHE

DCIS di basso grado: è caratterizzato da una proliferazione di cellule monomorfe con nuclei di dimensioni uniformi, presenza di polarizzazione delle cellule, rare figure mitotiche, con un pattern cribriforme e/o solido, presenza di microcalcificazioni. Presenta tipicamente una diffusa ed intensa positività per i recettori per gli estrogeni ed il progesterone, un basso indice di proliferazione (Ki67) e non over-espressione della proteina dell'oncogene HER2 (negativo, score 0/1+). Ha caratteristiche molecolari tipo perdita cromosomica 16q e 17p.

DCIS di grado intermedio è caratterizzato da una proliferazione di cellule con lieve/moderata variabilità delle dimensioni, cromatina visibile e prominenti nucleoli, perdita della polarizzazione delle cellule, presenza di microcalcificazioni, con pattern di crescita prevalentemente solido. Può mostrare una più eterogenea espressione dei fattori biologici: estrogeni, progesterone, Ki67 ed HER2.

Il DCIS di alto grado è caratterizzato da una proliferazione di cellule con ampia variabilità delle dimensioni, severe atipie cellulari, mitosi, nucleoli evidenti, comedonecrosi, presenza di microcalcificazioni, con pattern di crescita solido, cribriforme, micropapillare. Può dimostrare negatività o positività dei recettori per gli estrogeni e lo stesso per il progesterone, elevato indice di proliferazione (Ki67) e frequentemente overespressione dell'oncogene HER2 (score 2+, score 3+) ed amplificazione del gene (valutata con FISH o CISH/SISH), e presenza di overespressione per mutazione della p53. Ha caratteristiche molecolari tipo instabilità o perdita cromosomica 11q, 14q, 8p, 13q.

Il DCIS tipo solido papillare (CPS) è una variante del carcinoma duttale in situ, tipica nelle donne anziane (70-80 anni). Caratterizzato da proliferazione di nidi solidi di cellule ovoidali o fusate con asse fibrovascolare papillare. Le cellule possono avere caratteri di tipo endocrino con citoplasma granulare, cromatina fine ed immunoreattività positiva per sinaptofisina e cromogranina, talora però si possono avere degli aspetti mucinosi sia intra che extracellulare.

Il DCIS tipo carcinoma papillifero incapsulato/cistico (EPC), più frequente nelle donne anziane, presentandosi clinicamente come una lesione palpabile sottoareolare o talora come evidenza radiologica. È caratterizzato da proliferazione papillare intracistica, con cellule colonnari con perdita della componente mioepiteliale, talora con aspetti apocrini. Talora aree d'invasione possono essere associate.

Nella maggioranza dei casi va trattato come carcinoma in situ, però talora le marcate atipie citologiche e le focali mitosi fanno sì che questa sottovarietà abbia una maggiore aggressività e quindi si debba trattare come una lesione infiltrante di pari dimensioni. Ha caratteristiche molecolari dell'LOH nei cromosomi 16q ed 1q. Dai dati di tissue micro array e analisi genomica si sono evidenziate delle anomalie ed aberrazioni del PIK3CA simili a i casi omologhi estrogeno positivi e per grado dei carcinomi invasivi non special type.

CARCINOMA LOBULARE IN SITU (LCIS) DI TIPO PLEIOMORFO

Questa neoplasia è caratterizzata da proliferazione in più del 50% dell'unità dutto-lobulare terminale (TDLU) di elementi cellulari con pleomorfismo, ampio citoplasma talora apocrino, nucleoli evidenti, scarsa coesione cellulare, può essere presente comedonecrosi, presenza talora di microcalcificazioni. Dimostra un'ampia variabilità nella positività/negatività dei fattori prognostici (estrogeni, progesterone), elevato indice di proliferazione (Ki67) ed overespressione dell'oncogene HER2, presenza di mutazione della p53, e laddove presente la differenziazione apocrina può esserci la positività dei recettori per gli androgeni. Ha caratteristiche molecolari tipo instabilità o perdita cromosomica 16q.

INQUADRAMENTO ANATOMOPATOLOGICO DEI CARCINOMA INVASIVI.

Il carcinoma invasivo è definito come una crescita infiltrativa di cellule epiteliali, assenza dello strato di mioepiteliale, talora accompagnata da una reazione di tipo desmoplastico dello stroma.

Carcinoma invasivo duttale (non special type-NST) costituisce il 75% di tutti i carcinomi mammari e rappresenta una diagnosi di esclusione, essendo definito come una neoplasia epiteliale maligna che non

presenta criteri caratteristici di un istotipo speciale, con vari pattern di crescita che spazia da lesioni che formano strutture ghiandolari a proliferazioni solide. La componente stromale presenta di talora desmoplasia e può essere popolata da cellule infiammatorie, linfociti e monociti (*cosiddetti TILs, Tumor Infiltrating Lymphocytes*), a cui recentemente è stata dedicata una grande attenzione come fattore prognostico, però bisogna tenere presente che con quest'ultimo pattern sono prevalentemente sono tripli negativi .

Dal punto di vista immunofenotipico il 15% circa dei casi si definiscono a fenotipo triplo-negativo. Vi possono essere dei carcinomi NST misti ad un carcinoma a istotipo speciale: la classificazione sec. WHO 2012 ha introdotto una soglia arbitraria del 50% (la componente a istotipo speciale deve rappresentare almeno il 50% della neoplasia).

Istotipi speciali di carcinoma invasivo costituiscono circa il 25% di tutti i carcinomi della mammella. Ne vengono riconosciuti almeno 20 tipi diversi, che sono riconoscibili per caratteristiche morfologiche e/o immunofenotipiche e genomiche specifiche. Esistono alcune correlazioni tra fenotipo e genotipo, ovvero alcuni istotipi presentano delle alterazioni genetiche patognomoniche, come ad esempio il carcinoma adenoideo cistico, che presenta il gene di fusione *MYB-NFIB*,³⁷ o il carcinoma secretorio che presenta il gene di fusione *ETV6-NTRK3*. Inoltre, il carcinoma lobulare, il più frequente carcinoma a istotipo speciale, definito dalla perdita di funzione della E-caderina. Studi di espressione genica e di aCGH (microarray-based Comparative Genomic Hybridization) hanno dimostrato che gli istotipi speciali sono più omogenei dal punto di vista immunofenotipico e genomico rispetto al carcinoma NST.

Carcinoma lobulare invasivo (CLI) rappresenta la seconda forma di carcinoma della mammella più frequentemente diagnosticata, costituendo il 10-15% di tutti i carcinomi di nuova diagnosi. È caratterizzato dalla crescita di cellule che hanno scarsa coesione, con invasione dello stroma “a fila indiana” (tipo classico) talora con disposizione tipo target (bersaglio) con lievi atipie citologiche, rare mitosi. Ne esistono alcune varianti: quella a crescita solida, quella alveolare, quella pleomorfa.

Nelle *varianti solida* ed *alveolare* le cellule presentano la classica scoesione della forma classica ma si aggregano a formare nidi di cellule (fino a 20 cellule nella variante alveolare) o lamine di cellule (variante solida). La *variante pleomorfa* presenta il pattern simile a quello classico ma con un marcato pleomorfismo cellulare e talora con aspetti apocrini.

Talvolta le cellule neoplastiche del carcinoma lobulare possono avere degli aspetti tipo ad “anello con castone” (*cosiddette signet ring*) e se questo pattern è prevalente viene definito come, una “variante a cellule ad anello con castone” ed ha una maggiore aggressività, talora al momento della diagnosi ci sono già delle sedi metastatiche. In questo istotipo bisogna fare attenzione nella diagnosi differenziale coi tumori gastrointestinali del tipo a cellule con castone per cui l'algoritmo diagnostico istopatologico prevede l'impiego dell'immunoistochimica per le citocheratine 7 (CK7) e 20 (CK20) ed il CDX2, nonché il GATA3, GCDFP15 e l'assetto recettoriale.

Questo fenotipo (CLI) può essere determinato da diverse alterazioni genetiche, per lo più la mutazione del gene codificante per la E-caderina (*CDH1*). Altri determinanti genetici si riconoscono nella metilazione del promotore del gene, nella perdita del braccio 16q, come anche in alterazioni trascrizionali.

La colorazione immunoistochimica per la E-caderina è utilizzata nella diagnostica routinaria per la diagnosi differenziale tra il NST ed il lobulare, in quest'ultimo l'E-caderina è negativa, però va ricordato che sono descritti casi di carcinoma lobulare con espressione aberrante dell'E-caderina (positività granulare di membrana), quindi come regola di buona pratica, se le caratteristiche morfologiche sono tipiche di un carcinoma lobulare, l'espressione dell'E-caderina non dovrebbe far virare la diagnosi verso un carcinoma NST.

Dal punto di vista immunoistochimico ci possiamo ulteriormente giovare della beta-catenina che se positiva facciamo diagnosi di NST mentre se negativa facciamo diagnosi di carcinoma lobulare.

Una diagnosi corretta di carcinoma lobulare in fase pre-chirurgica può essere molto importante per due motivi:

1. il carcinoma lobulare infiltrante è frequentemente multicentrico e bilaterale, pertanto uno studio radiologico accurato, ad esempio con la risonanza magnetica, deve essere preso in considerazione, come sottolineato dalle linee-guida del Working Group di risonanza magnetica dell'EUSOMA.
2. pazienti affette da carcinoma lobulare presentano un basso tasso di risposte patologiche complete se trattate con chemioterapia neoadiuvante.

I carcinomi lobulari infiltranti sono tipicamente ER-positivi ed HER2-negativi e la maggior parte di questi sono descritti come appartenenti al sottogruppo molecolare luminale A. La variante pleomorfa è frequentemente ER-negativa e può presentare amplificazione o mutazioni di crescita della forma classica. Per quanto riguarda il profilo molecolare le analisi del TCGA (The Cancer Genome Atlas) hanno identificato le mutazioni di *PTEN*, *TBX3* e *FOXA1* come le più tipiche del carcinoma lobulare rispetto al carcinoma NST. Mutazioni di *HER2* si sono riscontrate con frequenza minore di circa il 4%; altri studi riportano un 23% in carcinomi lobulari recidivi. Il carcinoma lobulare presenta un pattern di metastatizzazione singolare, metastatizzando tipicamente a siti quali il peritoneo, le meningi e organi del tratto gastrointestinale o del distretto pelvico.

Carcinoma tubulare invasivo presenta una frequenza pari al 2-4% e rappresenta un carcinoma invasivo con prognosi eccellente. È definito istologicamente dalla proliferazione di tubuli arrotondati, ovoidali o angolati dispersi in uno stroma fibro-elastotico. I tubuli presentano un unico strato di cellule relativamente uniformi con scarso pleomorfismo nucleare. Dato l'elevato numero di formazioni tubulari, associate al basso numero di mitosi di solito riscontrato e allo scarso pleomorfismo nucleare, il carcinoma tubulare per definizione è di grado (G1). È tipicamente ER-positivo e HER2-negativo, presenta un basso indice proliferativo; la grande maggioranza di questi tumori è classificata come luminale A dal punto molecolare.

Carcinoma cribriforme invasivo ha in genere una buona prognosi, simile a quella del carcinoma tubulare con cui spesso si presenta in forma mista. Morfologicamente mostra un'architettura simile al carcinoma cribriforme *in situ* a cui è anche frequentemente associato. È costituito da cellule piccole e con un grado nucleare basso o intermedio. Le figure mitotiche sono rare. Dal punto di vista immunofenotipico tipicamente un è ER-positivo (100%) e frequentemente (70%) PgR-positivo. La principale diagnosi differenziale è con il carcinoma adenoideo cistico dove quest'ultimo presenta una doppia componente epiteliale/mio epiteliale e materiale mixoide intraluminale.

Carcinoma mucinoso invasivo rappresenta il 2% circa dei carcinomi mammari ed è caratterizzato dalla produzione di muco extracellulare o intracellulare. Di solito si riscontra in pazienti anziane ed è associato a buona prognosi. Capella et al.⁶² hanno descritto due varianti di carcinoma mucinoso sulla base della cellularità, della taglia dei cluster di cellule e della forma delle cellule:

- tipo A, o ipocellulato;
- tipo B, o ipercellulato.

Il tipo B è più frequentemente associato alla presenza di una differenziazione neuroendocrina ed anche a livello molecolare presenta dei pattern di espressione genica simili ai carcinomi neuroendocrini. I carcinomi mucinosi sono tipicamente ER-positivi e classificati come luminali A dal punto di vista molecolare. Dal punto di vista genetico mostrano meno frequentemente le alterazioni geniche presenti in carcinomi NST, ER-positivi di basso grado, ovvero *gain* di 1q e *loss* di 16q.47. Inoltre, dal punto di vista mutazionale i carcinomi mucinosi non presentano mutazioni nel gene *PIK3CA*, che invece risulta frequentemente mutato nei carcinomi NST. Questi dati suggeriscono che i carcinomi mucinosi possano avere un'evoluzione distinta rispetto ai carcinomi NST ER positivi.

Carcinoma micro papillare invasivo nella forma pura ha una frequenza compresa tra lo 0,7 e il 3%. Presenta un pattern di crescita unico, con cluster di cellule che con una polarità invertita all'interno di spazi vuoti circondati da uno stroma formato da esili tralci fibrosi oppure da dense bande collagene, con aspetto patognomonico immunoreattività per EMA di membrana. I carcinomi micropapillari presentano una predisposizione all'invasione linfovaskolare, portando spesso a metastasi linfonodali, anche se di piccole dimensioni, in maniera precoce e sono pertanto caratterizzati da una prognosi peggiore rispetto ai carcinomi NST.

Carcinoma invasivo a differenziazione neuroendocrina costituisce circa il 2-5% di tutti i carcinomi della mammella, ed è definito come carcinomache presenta caratteristiche morfologiche simili alle neoplasie neuroendocrine di altri organi. Morfologicamente ha un pattern di crescita formando nidi e trabecole in un delicato stroma fibrovascolare; si possono identificare anche rosette, cellule a palizzata e formazioni solido-papillari. La diagnosi si basa anche sulla dimostrazione immunistochemica dell'espressione di marcatori neuroendocrini. È tipicamente ER-positivo e HER2-negativo e dal punto di vista molecolare appartiene al sottogruppo luminale A o B.

Il valore prognostico è controverso: descritto come carcinoma a buona prognosi in donne anziane, recentemente sono stati riportati dati su una peggiore prognosi rispetto a carcinomi NST. Due recenti caratterizzazioni genomiche hanno messo in evidenza un pattern mutazionale diverso rispetto ai carcinomi NST ER+/HER2-: presentano infatti una minore frequenza di mutazioni per il gene *PIK3CA* e per il gene *TP53*; possono essere messe in evidenza mutazioni in geni per cui vengono riportate mutazioni anche in carcinomi neuroendocrini di altre sedi.

Carcinoma invasivo a differenziazione apocrina costituisce circa l'1% di tutti i carcinomi mammari ed è caratterizzato da una proliferazione costituita da cellule con citoplasma eosinofilo, granulare, nuclei grandi con nucleoli prominenti e membrana plasmatica ben evidente. Il profilo immunofenotipico è quello di un

carcinoma ER e PgR-negativo con espressione del recettore degli androgeni (AR), tuttavia le caratteristiche citomorfologiche non sempre coincidono con tale fenotipo.

Tumori con positività per AR in combinazione con la negatività per ER/PgR e positività per HER2 mostrano franche caratteristiche morfologiche di differenziazione apocrina. L'espressione della proteina *15-kDa gross cystic disease fluid protein* (GCDFP-15) è una caratteristica frequente, mentre nei carcinomi NST tale proteina è espressa solo focalmente. L'analisi trascrittomico di tali carcinomi ha messo in evidenza per questo istotipo profili di espressione genica piuttosto eterogenei e di appartenenza a più di un sottogruppo molecolare. È da notare che la differenziazione apocrina può essere riscontrata in diversi istotipi, dal carcinoma NST al tubulare, dal lobulare al micropapillare; ragione per cui verosimilmente la classificazione della WHO 2012 parla di carcinoma a differenziazione apocrina.

Carcinoma papillare invasivo è un istotipo molto raro di carcinoma della mammella ed anche poco caratterizzato. Non vi sono dati epidemiologici specifici disponibili e anche il comportamento clinico e poco conosciuto. L'architettura è papillare in assenza dello strato di cellule mioepiteliali.

Quando si riscontra un chiaro carcinoma papillare invasivo in sede mammaria è buona pratica escludere una localizzazione metastatica da carcinoma papillare di altra sede (ad es. tiroide). Il carcinoma papillare invasivo è descritto come lesioni ER+/HER2- con livelli di complessità genetica bassi che ricalcano quelli dei carcinomi ER+ di basso grado (ad esempio presenza di *gain* di 1q e *loss* di 16q). Tuttavia la bassa riproducibilità diagnostica e la rarità del quadro non consentono un sicuro inquadramento del pattern molecolare.

Carcinomi invasivi metaplastici costituiscono un sottogruppo eterogeneo di carcinomi della mammella a fenotipo triplo-negativo e la loro frequenza varia dallo 0,2 al 5% di tutti i carcinomi della mammella. Il termine "metaplastico" indica la presenza di una differenziazione di cellule epiteliali neoplastiche in senso squamoso e/o di tipo mesenchimale. La WHO ha adottato una classificazione istologica descrittiva e pertanto nel diagnosticare un carcinoma metaplastico le varie componenti dovrebbero essere descritte.

Così come i carcinomi tripli-negativi convenzionali, i carcinomi metaplastici sono caratterizzati da alti livelli di instabilità genetica e frequentemente presentano mutazioni di *TP53*. A livello trascrittomico non sorprende che tali carcinomi appartengano al sottogruppo *basal-like*, vista l'espressione di citocheratine basali e altri marcatori quali EGFR, p63, actina. Alcuni carcinomi metaplastici sono stati descritti come appartenenti al sottogruppo molecolare *claudin-low*,⁵⁶.

Un recente studio ha riportato il panorama mutazionale dei carcinomi metaplastici evidenziando, oltre alle mutazioni di *TP53*, tipiche dei carcinomi tripli-negativi, un più alto numero di mutazioni in geni del pathway PI3K/AKT/mTOR rispetto alle forme comuni di carcinoma triplo-negativo.

È importante sottolineare che esistono due sottotipi di carcinoma metaplastico che presentano bassi livelli di aggressività, ovvero il carcinoma tipo-fibromatoso e il carcinoma adenosquamoso di basso grado. Da un punto di vista istologico i carcinomi *fibromatosis-like* a cellule fusate devono essere distinti dalla fibromatosi desmoide e altre forme benigne a cellule fusate della mammella, che seppure siano meno aggressivi dei carcinomi metaplastici, hanno tuttavia a lungo termine un potenziale metastatico e devono essere trattati chirurgicamente come carcinomi.

Carcinoma adenosquamoso invasivo di basso grado mostra aspetto infiltrativo dei bordi e tende a ricorrere localmente, per questo deve essere posta estrema attenzione all'indennità dei margini chirurgici. In contrasto con il carcinoma metaplastico, il potenziale metastatico è minimo e perciò la chemioterapia deve essere evitata. A livello molecolare, in contrasto con le altre forme di carcinoma metaplastico, si è messo in evidenza un alto tasso di mutazioni a carico di *PIK3CA* e l'assenza di mutazioni di *TP53*.

Carcinoma invasivo adenoideo cistico è l'esempio paradigmatico di correlazione tra fenotipo e genotipo, in quanto indipendentemente dall'organo in cui insorge presenta la medesima alterazione genetica, ovvero la traslocazione t(6;9) (che porta alla costituzione di un gene di fusione *MYB-NFIB*). Più recentemente sono stati messi in evidenza carcinomi adenoideo-cistici della mammella senza tale gene di fusione, ma con gene di fusione che coinvolge *MYBL1* o amplificazioni di *MYB*.⁹¹ La sua incidenza è di circa lo 0,1-1% dei casi, ha una prognosi molto buona, in contrasto con quanto osservato nelle ghiandole salivari, dove il carcinoma è molto aggressivo a livello locale.

A livello morfologico può presentare diversi pattern di crescita, cribriforme, trabecolare, solido, che spesso si possono trovare frammisti all'interno della medesima lesione. La componente solida è riportata come prognosticamente sfavorevole, correlando con maggiore rischio di recidive.

Dal punto di vista immunofenotipico fanno parte dei carcinomi tripli-negativi ed esprimono citocheratine basali (CK5/6). A livello trascrittomico presentano pattern di espressione genica simili a quelli dei carcinomi metaplastici. Dal punto di vista genetico, al di là della traslocazione ricorrente t(6;9)(q22-23;p23-24), i carcinomi adenoideo-cistici presentano un basso livello di complessità e non presentano le tipiche mutazioni a carico di *PIK3CA* e di *TP53* dei carcinomi tripli-negativi convenzionali, mentre sono state messe in evidenza mutazioni in geni comunemente mutati anche nei carcinomi adenoideo-cistici di altri organi, quali le ghiandole salivari (*SF3B1*, *MYB*, *PRKD1* e *FGFR2*). Tuttavia, i carcinomi adenoideo-cistici della mammella presentano una buona prognosi, al contrario della controparte a livello delle ghiandole salivari dove possono essere molto aggressivi localmente.

Carcinomi invasivi con caratteristiche midollari includono i carcinomi midollari e i carcinomi midollari atipici ed un sottogruppo di carcinomi NST. Rappresentano meno dell'1% di tutti i carcinomi mammari; frequenze più alte sono riportate in letteratura e il tutto dipende da quanto stringenti sono i criteri utilizzati nel definire tale categoria. Si presentano caratteristicamente come lesioni ben circoscritte clinicamente all'*imaging ed istologicamente bisogna che vengano rispettati i* criteri di Riddel:

- crescita sinciziale > del 75% della lesione tumorale;
- crescita espansiva;
- assenza di differenziazione tubulare/duttale;
- diffuso e importante infiltrato linfocitario;
- cellule tumorali arrotondate con abbondante citoplasma e nuclei con spiccato pleomorfismo e nucleoli prominenti.

Se solo alcuni di tali criteri sono rispettati, si pone diagnosi di carcinoma midollare atipico o carcinoma con caratteristiche di carcinoma midollare. Vista la difficoltà di applicazione di tali criteri e la scarsa riproducibilità degli stessi, la WHO ha preferito raggruppare tali lesioni sotto il termine di “carcinoma con caratteristiche midollari”.

Sono carcinomi tipicamente tripli-negativi ed esprimono citocheratina basale, EGFR, p-caderina, caveolina e, dal punto di vista trascrittomico, appartengono al sottogruppo *basal-like*. La maggior parte dei tumori diagnosticati in pazienti portatori della mutazione di *BRCA1* presentano caratteristiche di carcinoma midollare, tuttavia solo nel 13% dei casi di carcinoma midollare si mette in evidenza una mutazione di *BRCA1*. Dal punto di vista clinico sono associati a una migliore prognosi rispetto ai carcinomi NST di pari grado istologico.

ISTOTIPI RARISSIMI

Il **carcinoma invasivo a cellule aciniche** che fa parte dello spettro di carcinoma tipo ghiandole salivari ed è riportato come un istotipo a buona prognosi, anche se di fenotipo triplo-negativo, dal punto di vista genomico presenta le alterazioni tipiche dei carcinomi tripli-negativi di alto grado (ossia alto carico mutazionale, mutazioni di *TP53* ricorrenti, mutazioni somatiche patogenetiche e germinali di *BRCA1* e pattern complesso di alterazioni del numero di coppie di geni) e non dei carcinomi a cellule aciniche delle ghiandole salivari.

Il **carcinoma invasivo secretorio** (frequenza <0,15%), riscontrato più frequentemente nelle pazienti giovani (età mediana 25 anni): forma di carcinoma di basso grado ad architettura solida, microcistica e tubulare composta da cellule che producono materiale secretorio intracellulare ed extracellulare. Tipicamente a fenotipo triplo-negativo e la maggior parte (>95%) presenta una traslocazione bilanciata t(12;15) (p13;q25), che porta alla formazione del gene di fusione *ETV6-NTRK3*.

Carcinoma secretorio con pattern microcistico. diagnosi confermata dalla presenza di riarrangiamento a carico del gene *NTRK3*, come messo in evidenza dall’analisi FISH (un segnale fuso, allele *wild type*, e due segnali separati, verde e rosso, corrispondenti all’allele con *gene break*).

Il **carcinoma sebaceo** è definito come un carcinoma invasivo con marcata differenziazione sebacea presente in almeno il 50% delle cellule tumorali e vi deve essere l’assenza di possibile origine dagli annessi cutanei. ER, PgR, AR e HER2 possono essere espressi. Non vi sono dati genomici disponibili per tale istotipo.

Esistono poi le forme di **carcinoma “lipid-rich”** e **carcinoma “glycogen-rich”**, definiti come carcinomi invasivi che contengono nelle cellule lipidi o glicogeno in >90% degli elementi cellulari.

Il carcinoma ricco in lipidi è tipicamente triplo-negativo, mentre il carcinoma ricco in glicogeno può essere ER positivo fino al 50% dei casi. La frequenza di entrambi è di circa <1%, e per entrambi non è ancora stata prodotta una dettagliata caratterizzazione genomica.