



Značaj histopatoloških i imunohistohemijskih razlika uobičajene duktalne hiperplazije, atipične duktalne hiperplazije i dukalnog karcinoma *in situ*







The Significance of Histopathological and Immunohistochemical Differences of Usual Ductal Hiperplasia, Atypical Ductal Hyperplasia and Ductal Carcinoma *In Situ*

Nemanja Lilić¹, Duško Dunderović^{1,2}, Vanja Lelas¹, Dijana Kovačević¹,
Nina Kovačić¹ Mirjana Prvanović^{1,2}

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

²Institut za patologiju "Prof. dr Đorđe Jovanović", Beograd, Srbija

ORCID iDs: Nemanja Lilić
Duško Dunderović
Vanja Lelas
Dijana Kovačević
Nina Kovačić
Mirjana Prvanović

 <https://orcid.org/0009-0002-1413-2875>
 <https://orcid.org/0000-0001-9708-2089>
 N/A
 N/A
 N/A
 <https://orcid.org/0009-0005-1714-4363>

Apstrakt

Duktalni karcinom *in situ* (DCIS) i atipična duktalna hiperplazija (ADH) prethode invazivnom karcinomu dojke. Pravovremeno prepoznavanje ovih lezija poboljšava prognozu bolesti. Uobičajena duktalna hiperplazija (UDH) nema maligni potencijal, zbog čega je važna diferencijalna dijagnoza. Cilj rada je prikazati pol i starost pacijenata, razlike u histopatološkoj i imunohistohemijskoj prezentaciji UDH, ADH i DCIS. Ova retrospektivna studija obuhvata arhivirane biopsijske uzorke, analizirane na Institutu za patologiju. Iz medicinske dokumentacije dobili su se podaci o polu i starosti pacijenata. Korišćeni su H/E i imunohistohemijska bojenja (ER, PR, HER2, Ki-67, CK5/6). Analiza je sprovedena deskriptivnim statističkim metodama. Prosečna starost bila je 64,1 godinu. Od 52 pacijenta, 49 su bila ženskog pola, dok su 3 bila muškog pola. Najčešća lezija bio je duktalni karcinom *in situ*. 17% pacijenata imalo je izolovan DCIS, dok je kod 69% DCIS bio udružen sa invazivnim karcinomom. ADH bila je izolovana kod 7% pacijenta, dok je kod 2% bila udružena sa DCIS i invazivnim karcinomom. UDH nalazila se kod 2% pacijenata. Jedan pacijent muškog pola imao je UDH, a dva DCIS. Kod žena je najčešća lezija bila DCIS udružena sa invazivnim karcinomom. ER pozitivno bilo je 71,15%, a negativno 28,8%. PR pozitivno bilo je 53,8%, a negativno 46,2%. HER2 pozitivno je bilo 38,4%, a 61,6% negativno. 5,76% pacijentkinja bile su trostruko negativne. Svi pacijenti sa UDH imali su pozitivan CK5/6 marker, dok se ovaj marker nije nalazio kod ADH i DCIS. Rezultati ove studije ističu potrebu za ranom dijagnozom i razlikovanjem ovih lezija, i ističu važnost imunohistohemije u dijagnostici, posebno CK5/6 i ER markera.

Ključne reči: uobičajena duktalna hiperplazija, atipična duktalna hiperplazija, duktalni karcinom *in situ*, imunohistohemija

Abstract

Ductal carcinoma *in situ* (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH) can precede invasive breast cancer. Early detection and differential diagnosis of these lesions improves prognosis. Usual ductal hyperplasia (UDH) has low malignant potential. There differential diagnosis is crucial. The aim was to analyze the gender and age of patients, differences in the histopathological and immunohistochemical presentation of UDH, ADH, and DCIS. This retrospective study included archived biopsy samples of 52 patients analyzed at the Institute of Pathology. Data on patient gender and age were obtained from medical records. H/E slides, and immunohistochemical markers (ER, PR, HER2, Ki-67, CK5/6) were used. Data was analyzed using descriptive statistical methods. Average age was 64.1 years. Out of the 52 patients, 49 were female, and 3 were male. The most common finding was DCIS. Isolated DCIS was found in 17% of patients, while 69% had DCIS associated with invasive carcinoma. ADH was isolated in 7% of patients, while 2% had ADH associated with DCIS and invasive carcinoma. UDH was present in 2% of patients. One male patient had UDH, while the other two had DCIS. Among women, the most common finding was DCIS associated with invasive carcinoma. ER was positive in 71.15% of cases and negative in 28.8%. PR was positive in 53.8% and negative in 46.2%. HER2 was positive in 38.4% and negative in 61.6%. Triple-negative status was observed in 5.76% of cases. All patients with UDH were positive for the CK5/6 marker, which was absent in ADH and DCIS. This study highlights the importance of early diagnosis while immunohistochemistry, especially CK5/6 and ER markers, plays a critical role.

Keywords: usual ductal hyperplasia, atypical ductal hyperplasia, ductal carcinoma *in situ*, immunohistochemistry



Primljeno / Received 09. 04. 2026
Prihvaćeno / Accepted 19. 04. 2026

Autor za korespondenciju / Corresponding author: Nemanja Lilić
Medicinski fakultet u Beogradu, Dr Subotića Starijeg 8, 11000 Beograd
E-mail: nemanja.lilic@med.bg.ac.rs

Uvod

Karcinom dojke predstavlja najčešće dijagnostikovani malignitet kod žena, čineći više od 10% svih novootkrivenih karcinoma na godišnjem nivou, i drugi je najčešći uzrok smrtnosti kod žena globalno. Pacijentkinje obolele od karcinoma dojke čine čak 36% onkoloških pacijenata. Ova bolest često dugo ostaje neprepoznata, a najčešće se otkriva tokom rutinskih pregleda, gde se klinički manifestuje kao opipljiva masa u dojci (1, 2).

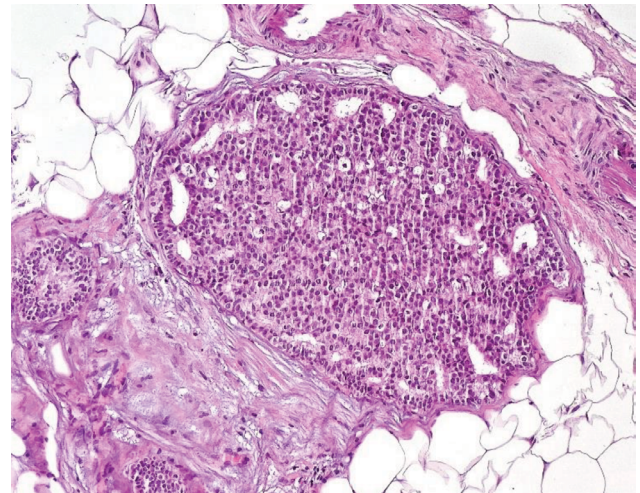
Patogeneza karcinoma dojke je multifaktorska i još uvek nije u potpunosti razjašnjena. U prilog tome govori podatak da se u 90–95% slučajeva radi o sporadičnom oboljenju, dok je u 5–10% slučajeva prisutna genska mutacija, najčešće u *BRCA1* i *BRCA2* tumor-supresorskim genima (1, 3). Faktori rizika su pol, godine starosti, život u industrijski razvijenim sredinama i drugi. Kao značajan faktor u etiologiji karcinoma dojke izdvaja se hormonski status žene i to dugotrajna izloženost estrogenu, kao što su rana menarha i kasniji ulazak u menopauzu, što udvostručuje rizik za razvoj karcinoma dojke. Takođe, dugotrajna hormonska terapija, naročito upotreba hormonske kontracepcije na bazi estrogena, kao i nuliparitet povećavaju rizik (2).

Ćelije hormon-pozitivnih karcinoma dojke na svojoj površini ekspimiraju hormonske receptore, uključujući estrogenske (ER) receptore, koji su prisutni kod 80% invazivnih karcinoma dojke, progesteronske (PR) receptore i HER2 receptore (eng. *human epidermal growth factor receptor 2*), i njihovo prisustvo govori u prilog povoljnoj prognozi, zbog osetljivosti tumora na hormonsku terapiju (4, 5). Trostruko negativni tumori, koji čine 10–15% svih karcinoma dojke, predstavljaju posebnu grupu, jer ne ekspimiraju estrogenske, progesteronske ni HER2 receptore. Ovi tumori su agresivni, sa visokim metastatskim potencijalom i lošom prognozom. U kontekstu trostruko negativnih karcinoma dojke značaj se pridaje estrogen negativnom duktalnom karcinomu *in situ* kao prekursoru invazivnih trostruko negativnih tumora visokog gradusa (6, 7). Pored hormonskog statusa, prilikom dijagnostike karcinoma dojke važno je proceniti gradus tumora, ćelijski pleomorfizam i Ki-67 proliferativni indeks (1). Najčešći histološki tipovi karcinoma dojke uključuju duktalni karcinom koji je prisutan u 50–70% slučajeva, sa prvim lezijama u epitelu terminalnih duktusa, zatim lobularni karcinom (10–15%), mucinozni karcinom (2–5%), tubularni karcinom (1–2%) i medularni karcinom, čest kod pacijenata sa mutacijom *BRCA* gena (1).

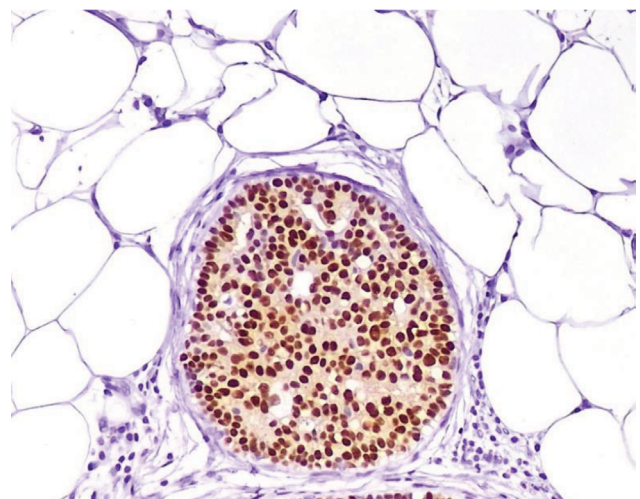
Uobičajena duktalna hiperplazija (eng. *usual ductal hyperplasia* – UDH) je benigna promena koja predstavlja proliferaciju epitelnih ćelija mlečnih kanala. Histološki, UDH karakteriše proliferacija ćelija luminalne i mioepitelne membrane sa blagom varijacijom u obliku i veličini jedara. Često se primećuje zrelost ćelija, koje postaju male i piknotične kako se

približavaju centru proliferacije. UDH je čest nalaz sa zanemarljivim malignim potencijalom (8, 9).

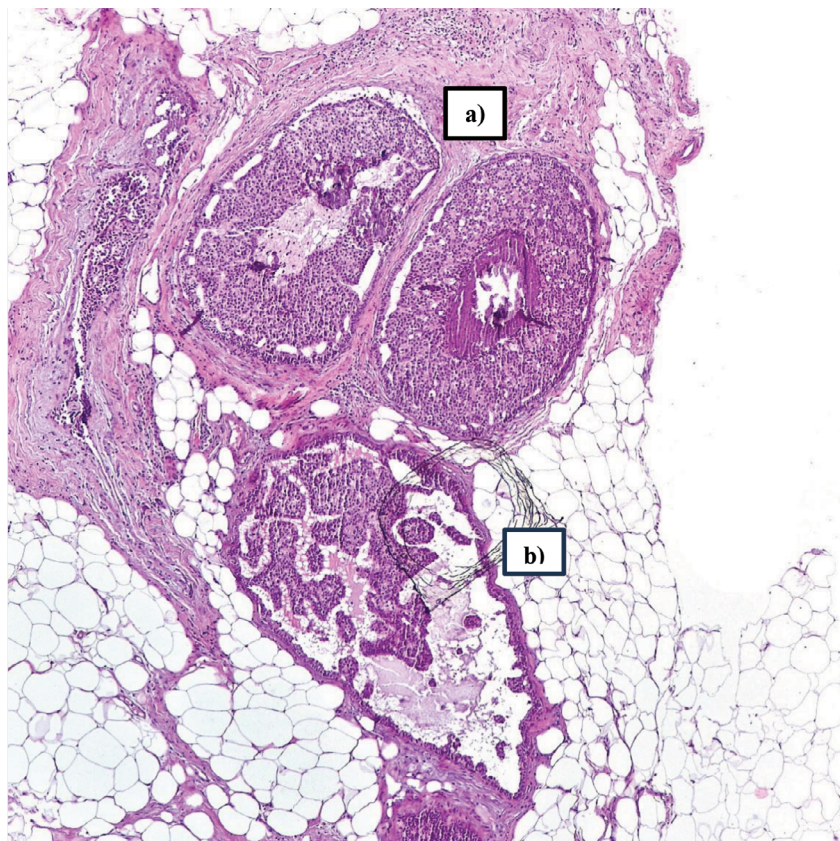
Atipična duktalna hiperplazija (eng. *atypical ductal hyperplasia* – ADH) predstavlja klonalnu proliferaciju epitelnih ćelija u terminalnim duktusima lobularnih jedinica i nalazi se u 5–10% biopsija dojke. Najčešća indikacija za biopsiju je otkrivanje mikrokalcifikata na mamografiji (BI-RADS 4 skor) (10). ADH se klasifikuje kao lezija sa neizvesnim malignim potencijalom (B3 lezija) i smatra se direktnim, ali ne i obaveznim prekursorom karcinoma. Histološki, karakterišu je male, okrugle, monomorfne ćelije sa ujednačenim jedrima i retkim mitozama. U diferencijaciji od niskogradusnog dukalnog karcinoma *in situ*, ADH zahvata ≤ 2 mm i samo jedan terminalni duktus, često sa kribriformnim, solidnim ili mikropapilarnim obrascem rasta (slika 1). Imunohistohemijski, pokazuje pozitivnost na ER i PR receptore (slika 2), ali je često HER2 negativna (10, 11). Takođe, treba sagledati i moguću ulogu ADH kao prekursora u razvoju karcinoma dojke kod muškaraca, pri čemu su muškarci koji su izloženi visokim nivoima



Slika 1. Atipična duktalna hiperplazija, H/E bojenje – male, okrugle, monomorfne ćelije sa ujednačenim jedrima (uveličavnje x400).



Slika 2. Atipična duktalna hiperplazija, jaka imunoreaktivnost ER receptora (uveličanje x400).

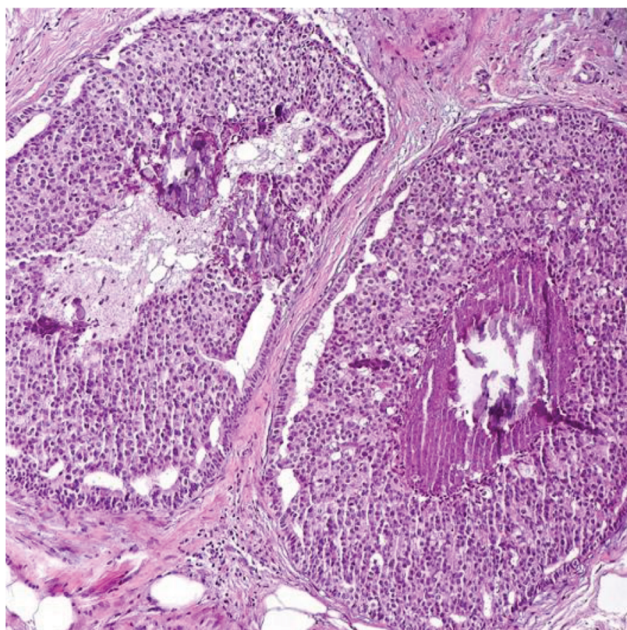


Slika 3. Duktalni karcinom *in situ* sa solidnim (a) i kribriformnim (b) obrascem rasta (uveličanje x200)

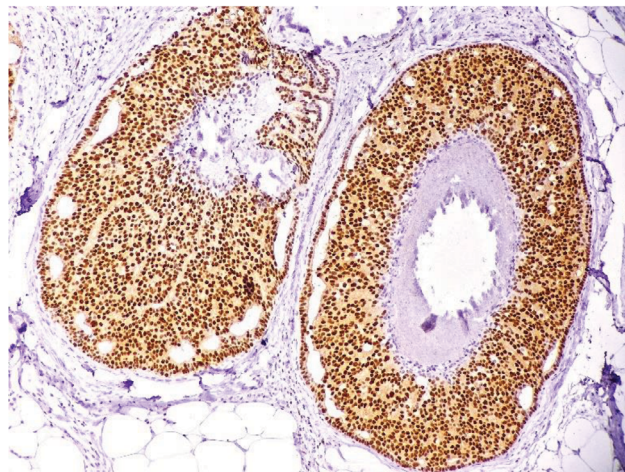
estrogena u povećanom riziku za razvoj ADH i karcinoma dojke, kao i muškarci sa pozitivnom mutacijom *BRCA* gena u porodici (12, 13).

Duktalni karcinom *in situ* (eng. *ductal carcinoma in situ* - DCIS) je neinvazivna maligna proliferacija duktalnih ćelija koje nisu probile mioepitelni sloj ćelija na bazalnoj membrani duktusa (14). Mikroskopski pleomorfizam je osnova za klasifikaciju prema arhitektonici obrasca rasta i uključuje komedo, kribri-

formni, mikropapilarni, solidni i mešoviti podtip, s tim da se unutar istog tumora može sresti više različitih obrazaca rasta (slika 3). Osnovna klasifikacija se zasniva na jedarnim karakteristikama i oceni proliferacije, mitotičkih figura i arhitekture ćelija (15). DCIS visokog gradusa karakterišu velike, pleomorfne ćelije sa izraženim jedarcima i čestim mitozama, sa centralnom (komedo) nekrozom i kalcifikacijama (slika 4), a često se sreće jaka imunoreaktivnost ER receptora (slika 5) (16). Nasuprot njemu, DCIS niskog gradusa pokazuje male, regularno raspoređene ćelije, bez izraženog jedra i bez prominentnih jedaraca, koje morfološki liče na ADH. Periduktalna fibroza, status estrogenskih receptora i prisustvo nekroze značajni su prognostički faktori (15, 17).



Slika 4. High-grade duktalni karcinom *in situ*, H/E bojenje, obilna centralna (komedo) nekroza (uveličanje x400).



Slika 5. High-grade duktalni karcinom *in situ*, jaka imunoreaktivnost ER receptora (uveličanje x400).

Lezije visokog rizika, kao što su ADH i DCIS, često prethode invazivnom duktalnom karcinomu dojke (18). Pravovremena histopatološka dijagnoza ovih lezija je od ključne važnosti, iako može biti otežana zbog slične histomorfologije. Imunohistohemijska bojenja, uključujući CK5/6 koji se eksprimira na progenitorskim ćelijama žlezdane i mioepitelne linije, takođe mogu biti od koristi. Kod UDH, ćelije pokazuju CK5/6 pozitivnost, dok su ADH i DCIS slabo pozitivni ili negativni na CK5/6 sa diferenciranim žlezdanim fenotipom (19, 20). Razlikovanje ADH i DCIS oslanja se na arhitektonske, citološke i jedarne karakteristike, dok imunohistohemija ima mali značaj (21). Kod manjih, lokalizovanih lezija (atipične ćelije zahvataju ≤ 2 mm i kada je zahvaćen samo jedan terminalni duktus), prikladnija je dijagnoza ADH, međutim nekada zahteva procenu i mišljenje minimum 2 patologa. Bojenje epitelnih ćelija iznad bazalne membrane i bojenje mioepitelnih ćelija odgovarajućim markerima (α -SMA, CKAE1/AE3 i drugi) je značajno u identifikaciji invazije (10, 18).

Cilj ovog rada je da se prikažu najznačajnije razlike u histopatološkoj i imunohistohemijskoj prezentaciji UDH, ADH i DCIS, pol i prosečna starost pacijenata, kao i moguća udruženost invazivnog duktalnog karcinoma dojke sa ADH i DCIS.

Materijal i metode

Ova retrospektivna studija obuhvatala je 52 pacijenta čiji su biopsijski uzorci bili analizirani na Institutu za patologiju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, u periodu od 2019. do 2025. godine.

Mikroskopski pregled

Primenjivana je rutinska obrada preparata fiksacijom u 10% formalinu, izrada parafinskih kalupa, hematoksilin-eozin bojenje, a nakon obrade, preparati su analizirani pod svetlosnim mikroskopom.

Imunohistohemijske metode

Za imunohistohemijsku analizu korišćene su standardne imunohistohemijske tehnike bojenja. Preparati su prvo deparafinizovani i rehidrirani kroz seriju alkohola opadajuće koncentracije. Koristila su se bojenja steroidnih (estrogenskih i progesteronskih) receptora, HER2 receptora, bojenje citokeratina 5 i 6 (CK5/6), bojenje Ki67 proteina, kao i bojenja α -SMA, CK AE1/AE3 i p63 u cilju dokazivanja moguće invazije karcinoma kroz bazalnu membranu.

Metode molekularne genetike

Kod lezija koje su bile HER2 2+ (granično reaktivne), primenom metode fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH), izvršena je amplifikacija *HER2* gena, radi definitivnog dokazivanja njegovog prisustva u lezijama.

Statistička analiza

Prikupljeni podaci su najpre tabelarno prikazani u *Excel* programu, potom su analizirani metodama deskriptivne statistike u *EZR (Easy R)* programu za *Windows*. Diskretne numeričke varijable opisane su medijanom i procentualnom vrednošću, a statistički obrađene Fišerovim testom tačne verovatnoće i hi-kvadrant testom. Za grafički prikaz rezultata korišćen je *Excel* program.

Rezultati

Pacijenti

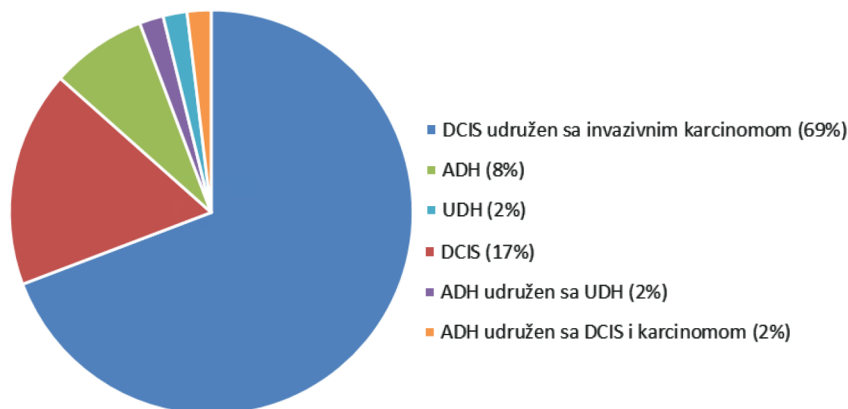
Prosečna starost pacijenata obuhvaćenih ovom studijom bila je 64,1 (36–91) godinu. Od ukupno 52 pacijenta, 49 (94,23%) je bilo ženskog pola, dok su 3 pacijenta (5,77%) bila muškog pola.

Histopatološki parametri

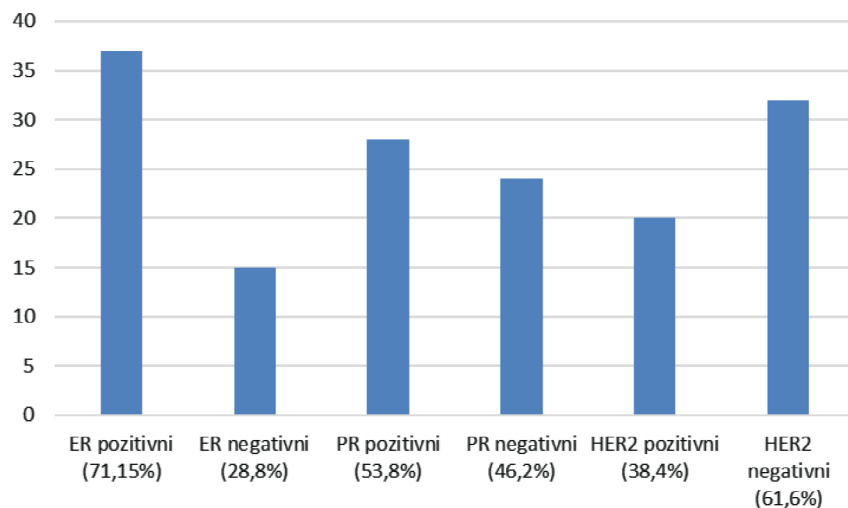
Od ispitivanih lezija najčešći je bio duktalni karcinom *in situ*, i to je 9 (17%) pacijenata imalo izolovan DCIS, dok se kod 36 (69%) pacijenata nalazio DCIS udružen sa invazivnim duktalnim karcinomom. 4 (7%) pacijenta imalo je izolovanu ADH, dok je kod 1 pacijenta (2%) ona bila udružena sa DCIS i već razvijenim invazivnim karcinomom. Uobičajena duktalna hiperplazija se nalazila izolovana kod 1 (2%) pacijenta, a udružena sa ADH i ginekomastijom kod takođe 1 (2%) pacijenta. Jedan pacijent muškog pola imao je UDH dok se kod druga dva pacijenta nalazio DCIS, s tim da nijedan nije razvio invazivni duktalni karcinom. Kod žena najčešća lezija bila je DCIS sa razvijenim invazivnim duktalnim karcinomom (grafikon 1). S obzirom na to da je veliki broj pacijenata imao duktalni karcinom *in situ*, udružen sa invazivnim karcinomom, postoji značajna statistička povezanost ove dve promene ($p < 0.05$).

Imunohistohemija

Imunohistohemijska bojenja estrogenskih receptora pokazivala su jaku imunoreaktivnost kod 37 (71,15%) pacijenata, dok su kod 15 (28,8%) pacijenata ovi receptori bili negativni. U slučaju progesteronskih receptora, kod 28 (53,8%) pacijenata nalazila se jaka imunoreaktivnost, dok je 24 (46,2%) bilo negativno. HER2 receptori bili su pozitivni kod 20 (38,4%) pacijenata (kod HER2 2+ pacijenata FISH metodom je dokazana amplifikacije *HER2* gena), dok je 32 (61,6%) pacijenta imunohistohemijski pokazano HER2 0-1+, tačnije negativno. 3 (5,76%) pacijentkinje imale su trostruko negativni DCIS i u sva tri slučaja razvijeni invazivni duktalni karcinom (grafikon 2). Svi pacijenti sa UDH imali su pozitivan CK5/6 marker, dok se on nije nalazio kod pacijenata sa ADH i DCIS. Ki67 proliferativni indeks je bio najveći kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom i to do 90%, dok je prosečna vrednost bila 50% kod



Grafikon 1. Procentualna zastupljenost histopatoloških parametara



Grafikon 2. Procentualna zastupljenost steroidnih i HER2 receptora

pacijentkinja koje su razvile invazivni karcinom. Kod onih pacijenata sa izolovanom ADH i DCIS, Ki67 je prosečno bio 15%. Kribriiformni obrazac rasta je bio najčešći obrazac rasta kod pacijenata sa DCIS.

Diskusija

Karcinom dojke, kao drugi najčešći malignitet kod žena, javlja se kod žena srednje životne dobi (50–60 godine života) i predstavlja bolest sa visokim mortalitetom (2). Iz tog razloga, izuzetno je značajno da se rano otkrije, kako bi prognoza bila povoljnija. Kako atipična duktalna hiperplazija predstavlja pre-malignu, a duktalni karcinom *in situ* preinvazivnu leziju, od izuzetnog je značaja njihova pravovremena dijagnoza. Značajno je i to da se terapijski pristup ovim lezijama razlikuje, te je kod ADH preporučeno redovno praćenje, dok se kod DCIS preporučuje hirurška resekcija. Zbog mogućih nepotrebnih procedura, kao i mogućih komplikacije hirurškog lečenja, značajna je diferencijalna dijagnoza ovih lezija (18). Isto tako, uobičajena duktalna hiperplazija, koja ima neznatan maligni potencijal, mora se razlikovati od ADH i DCIS (9). Prosečna starost pacijenata u ovoj studiji bila je 64,1 godinu, što se poklapa sa podacima u literaturi. Zbog značajne statističke povezanosti

između DCIS i već razvijenog invazivnog karcinoma dojke, naša studija potvrđuje podatke iz literature da je velika verovatnoća da se kod pacijenata sa DCIS razvije invazivni karcinom, u čemu se vidi važnost njegove rane dijagnoze u prognozi bolesti. *Martinez et al.* su u svom radu naglasili da 94% uzoraka ADH i DCIS pokazuje jaku imunoreaktivnost ER receptora, dok je 48% ADH i 60% DCIS pokazivalo jaku imunoreaktivnost PR receptora, čime se ističe značaj ER receptora u patogenezi bolesti. Kod naših pacijenata uočavale su se slične vrednosti (78% je imalo jaku imunoreaktivnost ER receptora, a 58% PR receptora) što dokazuje važnost imunohistohemijskog bojenja ER receptora, kao i ulogu ER u patogenezi karcinoma dojke. *Daoud et al.* sa druge strane navode da je zastupljenost HER2 receptora kod ADH bila 67%, dok je kod DCIS 80%. Naši rezultati pokazuju da je 38% uzoraka invazivnog karcinoma bilo pozitivno, s tim da se u rutinskoj praksi u slučaju DCIS i ADH ne koristi imunohistohemijsko dokazivanje HER2 proteina. Kako je CK5/6 bio negativan kod svih pacijenta

sa DCIS i ADH, a pozitivan kod svih pacijenata sa UDH, to definitivno potvrđuje da je ovaj marker najznačajniji u diferencijalnoj dijagnozi ovih lezija.

Veći broj pacijenata sa DCIS nego sa ADH pokazuje progresivnu prirodu ADH u DCIS i potrebu za ranom dijagnozom ove lezije, a u prilog tome govori i nalaz DCIS sa fokusima ADH. Kako ne postoji jedan određen marker za njihovo razlikovanje, iskustvo patologa igra veliku ulogu u proceni veličine lezije, stepena zahvaćenosti duktusa, arhitektonike, jedarne atipije i drugih parametara u cilju diferencijalne dijagnoze (20). Značajno je i variranje Ki67 proliferativnog indeksa, koji je bio nešto niži (prosečno 15%) kod pacijenata koji nisu razvili invazivni karcinom, a visokih vrednosti (od 50% do 90%) kod pacijenata sa invazivnim karcinomom, posebno kod trostruko negativnih, što pokazuje progresivnu prirodu ovih lezija i naglašava potrebu za ranom dijagnozom. U slučaju trostruko negativnih pacijenata uočava se značaj hormonskih receptora u patogenezi i prognozi bolesti.

Glavna ograničenja ovog rada bila su otežano prikupljanje arhiviranog materijala, kao i nemogućnost genetičke analize pacijenata, posebno onih muškog pola, kao i onih sa trostruko negativnim tumorima, kako bi se utvrdila eventualna povezanost genskih mu-

tacija sa razvojem karcinoma. Značajno je pomenuti i mali broj uzoraka pacijenata sa UDH, a kako Institut za patologiju, Medicinskog fakulteta u Beogradu predstavlja ustanovu u koju se najčešće šalju uzorci iz drugih centara na konsultativni pregled i dodatnu dijagnostiku, može se pretpostaviti da su CK5/6 bojenja dovoljna za njenu diferencijalnu dijagnozu u primarnoj ustanovi lečenja. U prilog tome govore i rezultati našeg istraživanja i to negativan nalaz svih uzoraka DCIS i ADH na CK5/6 markere, u čemu se vidi njihov značaj.

Zaključak

U ovom radu prikazana je problematika praktične hirurške patologije, a rezultati ističu potrebu za ranom i preciznom diferencijalnom dijagnozom ovih lezija, posebno UDH kao benigne promene od ADH i DCIS. Takođe, ističe važnost imunohistohemije u dijagnostici, posebno CK5/6 i ER markera. Osim u diferencijalnoj dijagnozi, markeri steroidnih hormona i HER2 proteina, kao i Ki67 indeks su važni za prognozu i planiranje terapije. Takođe, ističemo i važnost pravovremenog prepoznavanja ADH i DCIS kod muškaraca, zbog mogućeg razvoja agresivnijih oblika karcinoma i lošije prognoze nego kod žena.

Literatura

- Menon G, Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. 2024 Feb 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-.
- Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast Cancer-Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers (Basel)* 2022;23(10):2569.
- Casaubon JT, Kashyap S, Regan JP. BRCA1 and BRCA2 Mutations. 2023 Jul 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-.
- Wei S. Hormone receptors in breast cancer: An update on the uncommon subtypes. *Pathol Res Pract* 2023;250:e154791
- Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in breast cancer: a review and update. *Adv Anat Pathol* 2014;21(2):100-7.
- Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annu Rev Pathol* 2022;17:181-204.
- Dass SA, Tan KL, Selva Rajan R, Mokhtar NF, Mohd Adzmi ER, Wan Abdul Rahman WF, et al. Triple Negative Breast Cancer: A Review of Present and Future Diagnostic Modalities. *Medicina (Kaunas)* 2021;12(1):62.
- Jahn SW, Kashofer K, Thüringer A, Abete L, Winter E, Eidenhammer S et al. Mutation Profiling of Usual Ductal Hyperplasia of the Breast Reveals Activating Mutations Predominantly at Different Levels of the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Am J Pathol* 2016;186(1):15-23.
- Lerias S, Lerwill M. Usual ductal hyperplasia. *PathologyOutlines.com website*
- Rella R, Conti M, Borghetti A, Belli P, Morciano F, Rossati C, et al. Atypical ductal hyperplasia on vacuum-assisted breast biopsy: a scoring system to predict the risk of upgrade to malignancy. *Radiol Med* 2024;129(1):38-47.
- Tomlinson-Hansen SE, Khan M, Cassaro S. Atypical Ductal Hyperplasia. 2023 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-.
- Coopey SB, Kartal K, Li C, Yala A, Barzilay R, Faulkner HR, et al. Atypical ductal hyperplasia in men with gynecomastia: what is their breast cancer risk? *Breast Cancer Res Treat* 2019;175(1):1-4.
- Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. *BMJ* 2008;29 (7646):709-13.
- Miceli R, Mercado CL, Hernandez O, Chhor C. Active Surveillance for Atypical Ductal Hyperplasia and Ductal Carcinoma *In Situ*. *J Breast Imaging* 2023;28(4):396-415.
- Fu F, Gilmore RC, Jacobs LK. Ductal Carcinoma *In Situ*. *Surg Clin North Am* 2018;98(4):725-45.
- Grimm LJ, Rahbar H, Abdelmalak M, Hall AH, Ryser MD. Ductal Carcinoma *in Situ*: State-of-the-Art Review. *Radiology* 2022;302(2):246-55.
- Pinder SE. Ductal carcinoma *in situ* (DCIS): pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation. *Mod Pathol* 2010;23 Suppl 2:S8-13.
- Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma *in situ* of breast: update. *Pathology* 2019;51(6):563-9.
- Bychkovsky BL, Myers S, Warren LEG, De Placido P, Parsons HA. Ductal Carcinoma *in situ*. *Hematol Oncol Clin North Am* 2024;38(4):831-49.
- Boecker W, Moll R, Dervan P, Buerger H, Poremba C, Diallo RI, et al. Usual ductal hyperplasia of the breast is a committed stem (progenitor) cell lesion distinct from atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma *in situ*. *J Pathol* 2002;198(4):458-67.
- Martinez AP, Cohen C, Hanley KZ, Li XB. Estrogen Receptor and Cytokeratin 5 Are Reliable Markers to Separate Usual Ductal Hyperplasia From Atypical Ductal Hyperplasia and Low-Grade Ductal Carcinoma *In Situ*. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(7):686-9.
- Bomeisl P, Gilmore H. Spectrum of atypical ductal hyperplasia (ADH) and ductal carcinoma *in situ* (DCIS): Diagnostic challenges. *Semin Diagn Pathol* 2024;41(6):252-7.
- Daoud SA, Ismail WM, Abdelhamid MS, Nabil TM, Daoud SA. Possible Prognostic Role of HER2/Neu in Ductal Carcinoma *In Situ* and Atypical Ductal Proliferative Lesions of the Breast. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(8):3733-6.