

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-15-23>

# Особенности диагностики некоторых редких форм рака молочной железы

С.А. Шевченко<sup>1, 2</sup>, Н.И. Рожкова<sup>3</sup>, А.В. Дорофеев<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

<sup>3</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

**Контакты:** Светлана Анатольевна Шевченко [sv\\_maxson@mail.ru](mailto:sv_maxson@mail.ru)

**Введение.** Как известно, рак молочной железы (РМЖ) – гетерогенное заболевание, при котором имеет значение не только сам факт выявления опухоли, но и знание его биологических характеристик для поиска различий и определения тактики лечения. В статье приводится обзор источников литературы из доступных средств информации, а также анализ собственных данных.

**Цель исследования** – определение клинических и морфологических особенностей некоторых редко встречающихся гистологических типов РМЖ.

**Материалы и методы.** В ретроспективном исследовании были проанализированы данные лучевых цифровых методов исследования 180 пациенток с муцинозным РМЖ, наблюдавшихся в Свердловском областном онкологическом диспансере в период с 2020 по 2022 г. Средний возраст пациенток составил 62,5 года. Всем пациенткам было проведено комплексное обследование, включавшее цифровую маммографию на аппарате Fujifilm Amulet Innovality, мультипараметрическое ультразвуковое исследование молочных желез на аппарате EPIQ 5 (Phillips, Нидерланды) и магнитно-резонансную томографию с динамическим контрастным усилением 1,5 Т с специализированной 16-канальной катушкой для молочных желез (GE Healthcare, США).

**Результаты и выводы.** Частота встречаемости муцинозной формы РМЖ составила 1,8 %. Такие редкие формы РМЖ, как истинный оккультный рак, медуллярный, папиллярный, тубулярный, крибриформный, встречались в менее чем 1 % наблюдений, что не противоречит данным доступной литературы. Муцинозная форма наиболее часто сопровождалась люминальным В иммуногистохимическим подтипом (73,3 % случаев), индекс пролиферативной активности Ki-67 наиболее часто составлял 35 %. Самым распространенным рентгенологическим проявлением было гиперденное образование с достаточно четкими границами (в 85 % случаев). При ультразвуковом исследовании наиболее часто определялось гипозоженное образование с четкими и неровными краями (92 %), но в 8 % случаев это были изозоженные образования, почти сливающиеся с окружающим фоном. По данным магнитно-резонансной томографии были выявлены следующие особенности: масса (87,5 % случаев), демонстрирующая персистирующий тип накопления парамагнетика в 56,2 % наблюдений (кривая I типа), и в 43,8 % случаев – кривая с выходом на плато (II типа). Накопление контрастного вещества происходило с первых минут исследования и составляло >100 % у всех пациенток. Ограничение диффузии наблюдалось у 25 % пациенток. Клинической особенностью пациенток с муцинозной формой РМЖ являлся пожилой возраст манифестации заболевания, в 3 случаях был выявлен первично-множественный процесс – сочетание РМЖ с колоректальным раком, мукоэпидермоидной опухолью слюнной железы, раком поджелудочной железы. Семейный анамнез не был отягощен во всех представленных случаях. Изолированные данные рентгеновской маммографии, ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии молочных желез указывали на доброкачественный характер изменений в молочных железах по отсутствию специфических черт.

Мультимодальный подход позволил выявлять самые ранние неспецифические признаки редких вариантов РМЖ, дающие на основе мультипараметрических данных тот специфический симптомокомплекс, который характерен для данной разновидности рака.

**Ключевые слова:** редкие формы рака молочной железы, протоковая карцинома, дольковая карцинома, гистологическая классификация, маммография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, одномоментная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией

**Для цитирования:** Шевченко С.А., Рожкова Н.И., Дорофеев А.В. Особенности диагностики некоторых редких форм рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):15–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-15-23>

## Diagnosis of some rare forms of breast cancer

S.A. Shevchenko<sup>1, 2</sup>, N.I. Rozhkova<sup>3</sup>, A.V. Dorofeev<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia;

<sup>3</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

**Contacts:** Svetlana Anatolyevna Shevchenko sv\_maxson@mail.ru

**Background.** Breast cancer (BC) is a heterogeneous disease, in which it is crucial not only to detect the tumor, but also to determine its biological characteristics to choose an optimal treatment strategy. Herein, we review existing literature on the subject and analyze own data.

**Aim.** To analyze clinical and morphological characteristics of rare histological types of BC.

**Materials and methods.** In this retrospective study, we analyzed the results of instrumental examination of 180 patients with mucinous BC treated in Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary between 2020 and 2022. The mean age of the participants was 62.5 years. All patients underwent comprehensive examination, including digital mammography using the Fujifilm Amulet Innovality system, multiparametric ultrasound breast examination using the EPIQ 5 system (Phillips, Netherlands), and 1.5 T dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with a 16-channel – dedicated breast coil (GE Healthcare, USA).

**Results and conclusion.** The incidence of mucinous BC was 1.8 %. Other rare types of BC, such as occult, medullary, papillary, tubular, and cribriform cancer were observed in less than 1 % of cases, which is consistent with the available literature data. Mucinous tumors were primarily represented by luminal B histology (73.3 %); the Ki-67 proliferation index was usually 35 %. The most common radiological manifestation was a hyperdense formation with clear contours (85 %). Ultrasound examination usually revealed a hypoechoic formation with clear and irregular contours (92 %); however, 8 % of patients presented with isoechoic formations that can hardly be distinguished from the background. Magnetic resonance imaging showed the following patterns: mass (87.5 %) with a persistent type of contrast accumulation (56.2 %) (type I curve) or curve exhibiting a plateau (43.8 %) (type II curve). Contrast agent accumulation started from the first minutes and was >100 % in all patients. Limitation of diffusion was observed in 25 % of patients. Patients with mucinous BC were usually characterized by late manifestation; 3 patients additionally had other cancers, including colorectal cancer, mucoepidermal tumor of the salivary gland, pancreatic cancer. None of these patients had family history of cancer. Isolated findings of X-ray mammography, ultrasound, and magnetic resonance imaging suggested benign breast tumors and no cancer-specific features.

A multimodal approach enabled early detection of non-specific signs of rare forms of BC characterized by a specific clinical pattern with symptoms typical of this particular cancer form.

**Keywords:** rare forms of breast cancer, ductal carcinoma, lobular carcinoma, histological classification, mammography, ultrasound, magnetic resonance imaging, single-photon emission computed tomography/X-ray computed tomography

**For citation:** Shevchenko S.A., Rozhkova N.I., Dorofeev A.V. Diagnosis of some rare forms of breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):15–23. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-15-23>

### Введение

Рак молочной железы (PMЖ) — собирательное понятие, определяющее совокупность заболеваний с различными гистологическими (протоковый, дольковый PMЖ) и молекулярными характеристиками (PMЖ с экспрессией рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), с определением рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), представляющего собой мембранный белок семейства рецепторов эпидермального фактора роста EGFR/ErbB, кодируемый геном *ERBB2* и являющийся важным биомаркером и терапевтической мишенью именно этого вида рака) [1].

Различают и типы PMЖ на основе транскриптома: люминальный гормонозависимый, содержащий цитокератины, и базальный рак. Базальноподобный PMЖ

характеризуется экспрессией базальных цитокератинов 5, 6, 14 и 17 (CK5/6, CK14 и CK17) [2]. Среди них B.D. Lehmann и соавт. (2011) описывают 2 базальноподобных подтипа: BL1 и BL2. Повышенный уровень экспрессии факторов клеточного цикла и клеточного деления поддерживается высоким уровнем экспрессии Ki-67 [3].

Согласно гистологической классификации PMЖ (Всемирная организация здравоохранения, 2019), большинство случаев PMЖ относят к инвазивной протоковой карциноме без специального типа (75–80 %) или инвазивной лобулярной карциноме классического типа (10–15 %) [4]. Остальные опухоли молочной железы составляют редкие формы (табл. 1).

Каждая из них имеет различия в гистологической и клинической характеристике, влияющие на прогноз и лечение. Различаются они и по визуальной информации,

**Таблица 1.** Частота встречаемости гистологических форм редких вариантов рака молочной железы**Table 1.** Frequency of histological forms of rare variants of breast cancer

Гистологические формы Histology	Частота встречаемости, % Frequency, %
Редкие формы рака молочной железы с хорошим прогнозом (ER, PR+++): Rare forms of breast cancer with a favorable prognosis (ER, PR+++):	
муцинозная mucinous	2,0–3,0
тубулярная tubular	1,0–2,0
крибриформная cribriform	0,40
инвазивная папиллярная invasive papillary	0,50
Редкие формы рака молочной железы с хорошим прогнозом (ER-, PR-слабоположительные или отрицательные): Rare forms of breast cancer with a favorable prognosis (ER, PR-weakly positive or negative):	
медулярная medullary	3,0–5,0
апокринная apocrine	0,3–4,0
аденосквамозная низкой степени злокачественности low-grade adenosquamous	<0,1
секреторная secretory	<1,0
Редкие формы рака молочной железы с плохим прогнозом: Rare forms of breast cancer with a poor prognosis:	
плеоморфная лобулярная pleomorphic lobular	<1,0
маститоподобная mastitis-like	2,0–4,0
метапластическая metaplastic	<1,0
нейроэндокринная neuroendocrine	<1,0
микропапиллярная micropapillary	0,9–2,0
Редкие формы рака молочной железы с неясным прогнозом: Rare forms of breast cancer with an unclear prognosis:	
обогащенная липидами lipid-rich	<1,0
онкоцитарная oncocytic	<1,0
себорейная seborrhic	<1,0
богатая гликогеном glycogen-rich	0,9–3,0
муцинозная цистаденокарцинома mucinous cystadenocarcinoma	<1,0

**Примечание.** ER — эстрогеновые рецепторы; PR — прогестероновые рецепторы.

**Note.** ER — estrogen receptors; PR — progesterone receptors.

эффективность которой повышается при мультимодальном подходе, когда различные цифровые лучевые методы сосредоточены в руках одного специалиста.

С точки зрения рентгенологической диагностики важно, что сходные признаки на маммограммах могут встречаться как при доброкачественных заболеваниях (радиальный рубец и жировой некроз), так и при раке, имеющем разный патогенез. Таковы инвазивная протоковая карцинома с явлениями неадуктогенеза, дуктальная карцинома *in situ* и диффузно-инфильтрирующий РМЖ мезенхимального происхождения, который при отрицательной реакции на Е-кадгерин называют инвазивной «лобулярной» карциномой, а в случаях положительной реакции на Е-кадгерин — инвазивным «протоковым» раком [5]. Также к редким формам РМЖ относят оккультный РМЖ [6]

В настоящей статье рассматриваются отличительные детали лучевой диагностики редких форм РМЖ, которые неспецифичны как на маммограммах, так и при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Поэтому важны учет гистологических особенностей редких форм РМЖ и их сопоставление с клинической картиной.

**Оккультный рак.** Впервые оккультный РМЖ был описан в 1907 г. М. Terada и соавт. как подмышечная метастатическая карцинома без обнаружения первичного очага или малигнизация эктопической ткани молочной железы в аксиллярных лимфатических узлах [6, 7]. Согласно результатам 7 международных исследований с 1973 по 2011 г. с участием 241 пациентки, частота оккультной формы составляет 0,3–1,0 % всех случаев инвазивного РМЖ [8]. Цифровая диагностика повысила эффективность детализации ранних признаков изменений в молочной железе, в том числе и оккультного РМЖ.

В литературе описаны 2 отдельных термина для оккультного РМЖ. Клинически скрытым РМЖ считается при отсутствии данных клинического осмотра, маммографии (МГ) и УЗИ, а патологически скрытым РМЖ, подтвержденным гистологически, — при отрицательном результате МРТ [9]. МРТ в связи с локализацией до 72 % чувствительнее при обнаружении первичного очага, чем МГ или УЗИ [10]. Сравнительный анализ результатов МРТ с 93 % чувствительностью показал более высокие 100 % результаты выявляемости оккультного РМЖ при двухэнергетической контрастной маммографии со специфичностью 91,2 %, в отличие от 55,0–86,3 % при МРТ [11].

**Муцинозная карцинома.** Составляет примерно 2–3 % всех случаев РМЖ [12]. Характеризуется наличием скоплений и отдельных слоев злокачественных клеток, как бы плавающих во внеклеточном муцине и разделенных волокнистыми перегородками. По содержанию муцина в клетке эти опухоли подразделяют на «чистые» (>90 %) и смешанные (10–90 %). Перстневидные

клетки могут наблюдаться при инвазивных дольковых и протоковых формах РМЖ, а также при метастазах из других органов.

По молекулярному подтипу муцинозные опухоли чаще гормонозависимы, HER2-отрицательны. Чаще возникают в постменопаузе с возрастной медианой 71 год, имеют благоприятный прогноз. Как отмечают S. Di Saverio и соавт., в большой популяции пациентов с муцинозной аденокарциномой молочной железы ( $n = 11422$ ) только у 2 % пациентов на момент хирургического вмешательства имелись отдаленные метастазы [12].

В отличие от колоректальной муцинозной аденокарциномы, муцинозный РМЖ имеет низкий уровень генетической нестабильности без молекулярных аномалий.

Важно, что при МГ и УЗИ изображение неспецифично.

Стадия *in situ* для муцинозного РМЖ не характерна. Опухоль обычно достигает размера 2–3 см, метастазы встречаются в 1,0–2,5 % случаев.

По сравнению с инвазивной дуктальной карциномой муцинозные опухоли молочной железы демонстрируют лучшую 5- и 20-летнюю выживаемость (94 % против 89 % и 81 % против 62 % соответственно), что обеспечивает адекватная гормонотерапия [13].

Примечательно, что муцинозная цистосаркома молочной железы, являясь гистологически отличной от муцинозной карциномы формой, по клеточному составу аналогична опухолям поджелудочной железы и яичников [14].

Ретроспективное исследование Корейского ракового регистра показало, что адекватная химиотерапия существенно не улучшает прогноз в большинстве случаев [14].

**Тубулярная карцинома.** «Чистая» канальцевая карцинома составляет 1–2 % всех карцином молочной железы [15].

Гистологическая картина характеризуется одновременным изменением столбчатых клеток, атипией плоского эпителия и карциномой *in situ* в так называемой триаде Розена. Чаще всего этот вариант РМЖ ассоциирован с люминальным фенотипом, что нередко требует повторного анализа для обеспечения точности диагноза. Хромосомные изменения, характерные для канальцевой карциномы, включают потерю 16q, 8p и 3p, а также увеличение 1q, 16p и 11q (ген *ATM*) [16].

Этот вариант РМЖ не имеет специфических характеристик, развивается у женщин в постменопаузе, регионарные и отдаленные метастазы при нем возникают редко. Прогноз благоприятный.

**Крибриформная карцинома.** Инвазивная крибриформная карцинома молочной железы была впервые описана D.L. Page и соавт. в 1983 г. как тип протоковой карциномы [17]. Встречается в 0,4 % случаев РМЖ и ассоциируется с хорошим прогнозом.

Гистологически >90 % опухоли состоит из эпителиальных клеток, образующих плотные, хорошо очерченные округлые островки с центральными «пустыми» участками, где отсутствуют эпителиальные клетки. Это напоминает решетчатый тип протоковой карциномы *in situ* с более выраженным десмопластическим стромальным ответом. Иммуногистохимически инвазивный компонент данной формы РМЖ чаще люминальный А (ER+, PR+, HER2–, Ki-67 ≤14 %).

Средний возраст пациенток с крибриформной формой РМЖ составляет 54–63 года. X.Y. Liu и соавт. (2015) показали, что этот особый гистологический тип имеет более низкую степень злокачественности, меньший размер опухоли и более редкое метастазирование в регионарные лимфатические узлы, чем инвазивная протоковая карцинома [18].

**Инвазивная папиллярная карцинома.** Папиллярный РМЖ встречается редко, составляя около 0,5 % всех случаев РМЖ. Этот вариант включает несколько гистологических подтипов: инкапсулированную папиллярную карциному, солидную папиллярную карциному и инвазивную папиллярную карциному [19]. Первые 2 подтипа чаще рассматриваются как процессы *in situ*.

Инвазивный папиллярный РМЖ гистологически представлен расширенными протоками и кистами, содержащими папиллярные структуры с фиброваскулярными ядрами без миоэпителиальных клеток.

Классическое проявление инвазивного папиллярного РМЖ – кровянистые выделения из соска в сочетании с уплотнением за ним.

Иммуногистохимически это люминальный подтип, развивается у женщин в постменопаузе, имеет благоприятное клиническое течение и лучший прогноз, чем другие варианты инвазивной протоковой карциномы. Пятилетняя выживаемость составляет 85 % в случае рака *in situ* и 75 % при инвазивных формах.

В плане тактики лечения пациентов с T1–2N0 стадиями заболевания предпочтительна лампэктомия с последующей лучевой терапией, обеспечивающая лучшие показатели общей выживаемости по сравнению с только хирургическим лечением [20].

**Медуллярная карцинома.** Медуллярная карцинома молочной железы является редким морфологическим подтипом инвазивной протоковой карциномы, встречается в 3–5 % случаев.

Микроскопически подтип характеризуется экспансивным ростом с четко очерченной границей, что коррелирует с данными цифровых лучевых методов диагностики.

Большинство медуллярных карцином молочной железы гистологически представляют собой трижды негативный РМЖ, лишенный экспрессии ER, PR и амплификации HER2, часто с положительными CK5/6 [20]. Частота преобладания медуллярного паттерна среди трижды негативного РМЖ варьирует от 1,4 до 17 %.



Медуллярная карцинома имеет геном, для которого характерна более высокая частота мутаций в генах *TP53* и *BRCA1*, и встречается у женщин в возрасте от 45 до 54 лет. Чаше проявляется как одноцентричное новообразование, хотя двусторонние опухоли встречаются в генетически детерминированных случаях. Частота поражения регионарных лимфатических узлов ниже, чем при других формах РМЖ.

Лечение медуллярной карциномы не отличается особенностями и не зависит от варианта строения опухоли, которое имеет только прогностическое значение.

По данным Н. Vu-Nishino и соавт. (2005), среди 46 больных, наблюдавшихся с 1971 по 2001 г., 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 95 %. Прогноз при этих опухолях связан с иммунным ответом, который может иметь собственную генетическую сигнатуру, а не с фенотипом с высоким уровнем экспрессии генов, связанных с иммунитетом и воспалением [21].

Отдельно выделяют нейроэндокринные карциномы, гистологически напоминающие нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта [22].

Трудности диагностики связаны с неспецифичностью визуализации этого варианта РМЖ, который имеет признаки доброкачественного новообразования с четкими границами, низким коэффициентом деформации при соноэластографии. В структуре опухоли при среднем размере 2–3 см могут встречаться участки некроза. Прогноз более благоприятный, чем у инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа [23].

**Диффузно-инфильтрирующий рак молочной железы.** Происходит из мезенхимальных стволовых клеток (предшественников) в результате сложного процесса, включающего как эпителиально-мезенхимальную трансформацию, так и мезенхимально-эпителиальный переход. С точки зрения клиники и визуальной картины этот вариант РМЖ имеет необычные проявления. Клинически он представляет собой обширное уплотнение, часто проявляющееся как интервальный рак после предыдущей МГ. При пальпации не имеет отчетливого узла или локальной ретракции кожи, типичной для РМЖ, происходящего из ацинусов. Происходит «сморщивание» молочной железы до уменьшения в размерах, что отличает диффузно-инфильтрирующий рак от других вариантов РМЖ [24].

Гистологическая картина демонстрирует обилие соединительной ткани, имеющей вогнутые контуры и сетчатую структуру при макроскопическом исследовании, тогда как инвазивный дольковый рак имеет выпуклые границы. Рост мезенхимной ткани искажает нормальный гармоничный рисунок соединительной ткани, вызывая неравномерное утолщение тонких слоев соединительной ткани. Эта злокачественная опухоль не имеет протокового происхождения и не вы-

зывает болезнь Педжета даже в случаях перехода на сосково-ареолярный комплекс.

При цифровых лучевых методах исследования получают визуализацию, отличную от изображений опухолей, имеющих протоковое или дольковое происхождение. Диффузно-инфильтрирующее злокачественное уплотнение образует вогнутые контуры с окружающим жиром, что может быть характерно и для нормальной фиброзной ткани и затруднять интерпретацию визуальной картины. Может наблюдаться нарушение структурного рисунка по типу паутины без кальцинатов, что затрудняет диагностику даже на жировом фоне. Напротив, опухоли ацинарного происхождения (круглые и звездчатые) имеют выпуклые контуры, выступающие в жировую ткань, и обнаруживаются даже при размерах в несколько миллиметров.

Распознавание опухоли затруднено даже при изменении степени плотности тканей железистого треугольника или появлении ретроареолярного уплотнения с изменением структуры, что делает практически невозможным диагностирование патологического процесса на ранних стадиях.

Преобладание мезенхимы в диффузно-инфильтрирующем РМЖ лучше визуализируется при УЗИ. Тонкие прослойки уплотненной фиброзной ткани отражают ультразвуковые волны, но не задерживают рентгеновские лучи. МРТ демонстрирует общее сокращение объема железы и истинную протяженность процесса. В массивной соединительной ткани отсутствует обширный неопластический ангиогенез, что объясняет начальное медленное или умеренное контрастное усиление, за которым следует постоянное усиление, в отличие от более интенсивного начального усиления и быстрого вымывания, характерного для ацинарных или протоковых опухолей молочной железы.

Диффузно-инфильтрирующий РМЖ обычно называют инвазивным лобулярным раком, когда Е-кадгерин отрицательный, и инвазивным протоковым раком, когда Е-кадгерин положительный. Тем не менее инвазивная лобулярная карцинома включает 4 различных подтипа заболевания, основанных на гистопатологии, визуализации и отдаленных результатах лечения пациента. Выявление саркомоподобных злокачественных новообразований требует новых подходов к раннему выявлению и терапии этой группы пациентов [25].

**Цель исследования** — определение клинических и морфологических особенностей некоторых редко встречающихся гистологических типов РМЖ.

### Материалы и методы

Были проанализированы результаты обследования 58 пациенток с муцинозным РМЖ, получивших лечение в период с января 2020 г. по декабрь 2022 г. Диагноз был установлен согласно клиническим рекомендациям

и гистологически подтвержден в ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер».

Критерий включения в исследование — установленный гистологически диагноз муцинозного РМЖ как первичного заболевания, так же как и метастатического или первично-множественного процесса. Учитывались возраст, стадия процесса, статус регионарных лимфатических узлов, иммуногистохимический подтип опухоли, индекс пролиферативной активности (Ki-67). От всех пациенток было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: несоответствие данных гистологического исследования при трепанобиопсии на этапе диагностики результатам постоперационного исследования, отказ от хирургического лечения.

Всем пациенткам было проведено комплексное обследование, включавшее цифровую МГ на аппарате Fujifilm Amulet Innovality, мультипараметрическое УЗИ молочных желез на аппарате EPIQ 5 (Phillips, Нидерланды) и МРТ с динамическим контрастным усилением 1,5 Т со специализированной 16-канальной катушкой для молочных желез (GE Healthcare, США).

При анализе данных анамнеза выяснилось, что срок до установления диагноза составил в среднем 12 дней. Клинически пальпируемое новообразование в молочной железе было выявлено в 50 % случаев.

Были исследованы следующие признаки: форма, контуры, структура, размеры новообразования в молочной железе. При УЗИ также учитывались мультипараметрические данные: наличие кровотока (интра- и перинодулярного) при цветовом доплеровском картировании, данные соноэластографии сдвиговой волной, тип накопления при динамическом контраст-

ном усилении, признаки ограничения диффузии и оценка вымывания. Мультипараметрические данные МРТ анализировались с использованием шкалы Кайзера и Геттингенской шкалы. В заключении автоматически подсчитывались баллы и устанавливалась категория BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) по совокупным данным всех методов цифровой визуализации. Результаты представлены в табл. 2. Распределение опухолей по стадии, фенотипу и степени злокачественности приведено в табл. 3.

Такой подробный анализ был необходим для составления радиогеномных карт. В некоторых случаях были доступны не все данные о пациентках.

Для статистической обработки результатов использованы пакеты прикладных программ Microsoft Excel, MedCalc, Jamovi.

### Результаты

Частота встречаемости муцинозного РМЖ составила 1,8 %. Такие редкие формы РМЖ, как истинный оккультный рак, медулярный, папиллярный, тубулярный, крибриформный рак, встречались в менее чем 1 % наблюдений, что не противоречит данным доступной литературы.

Муцинозная форма сопровождалась наиболее часто люминальным В иммуногистохимическим подтипом (73,3 % случаев), уровень Ki-67 наиболее часто составлял 35 %. Самым распространенным (в 85 % случаев) рентгенологическим проявлением было гиперденсное образование с достаточно четкими границами. При УЗИ наиболее часто (92 % случаев) определялось гипоехогенное образование с четкими и неровными краями, но в 8 % случаев это были изоэхогенные образования, почти сливающиеся с окружающим фоном. По

Таблица 2. Анализ данных маммографии, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии  
Table 2. Analysis of mammography, ultrasound, and magnetic resonance imaging findings

Показатель Parameter	Маммография Mammography	Ультразвуковое исследование Ultrasound	Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	
Форма, % Shape, %			Контрастное усиление, % Contrast enhancement, %	
Правильная Regular	38,4	28,2	Массовое Mass	Немассовое Non-mass
Неправильная Irregular	62,6	71,8	87,5	12,5
Контур, % Contour, %			Тип кривой, % Type of curve, %	
Четкий Clear	87,5	36,3	Персистирующий Persistent	С выходом на плато Exhibiting a plateau
Нечеткий Unclear	12,5	63,7	56,2	43,8

Окончание табл. 2  
End of the table 2

Показатель Parameter	Маммография Mammography		Ультразвуковое исследование Ultrasound		Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	
Плотность/эхогенность Density/echogenicity					Ограничение диффузии, % Limitation of diffusion, %	
Гиперденсная Hyperdense	85		92		Есть Yes	Нет No
Изоденсная Isodense	15		8			
Кальцинаты Calcinates	Есть Yes	Нет No	—		25,0	75,0
	Нет данных No data					
Ориентация, % Orientation, %	—		Вертикальная Vertical	Горизонтальная Horizontal		
			17,7	82,3		
Размеры, % Size, %						
<2 см <2 cm	67		—			
>2 см >2 cm	—		33			
Количество очагов, % Number of foci, %						
1	86,4		77,3		32,5	
≥2	15,6		22,7		67,5	
Категория BI-RADS, % BI-RADS category, %	BI-RADS 4	BI-RADS 5	Васкуляризация, % Vascularization, %		В 3 случаях были выявлены первично-множественные процессы — сочетание рака молочной железы с колоректальным раком, мукоэпидермоидной опухолью слюнной железы, раком поджелудочной железы In 3 patients, we found other sites affected, including colorectal cancer, mucoepidermal tumor of the salivary gland, and pancreatic cancer	
	62,0	38,0	Есть Yes	Нет No		
			68,0	32,0		
			Спектр соноэластографии, % Sonoelastography spectrum, %			
			Жесткий Hard	Мягкий Soft		
			55,0	45,0		
			Статус лимфатических узлов, % Lymph node status, %			
			Измененные Unchanged	Неизмененные Changed		
			15,0	85,0		

Таблица 3. Характеристики опухоли

Table 3. Tumor characteristics

Показатель Parameter	Доля случаев, % Proportion of cases, %
Стадия: Stage:	
T1	31,2
T2	59,4
T3	5,4
T4	4,0
Фенотип по данным иммуногисто- химического исследования: Immunohistochemical phenotype:	
люминальный А luminal A	15,6
люминальный В luminal B	73,3
люминальный В + HER2 luminal B + HER2	4,1
трижды негативный triple-negative	6,0
Степень злокачественности: Tumor grade:	
G <sub>1</sub>	15,6
G <sub>2</sub>	56,3
G <sub>3</sub>	28,0
мутация <i>BRCA</i> <i>BRCA</i> mutation	18,8

данным МРТ были выявлены следующие особенности: масса (87,5 % случаев), демонстрирующая персистирующий тип накопления парамагнетика в 56,2 % наблюдений (кривая I типа), и в 43,8 % случаев — кривая с выходом на плато (кривая II типа). Накопление контрастного вещества происходило с первых минут исследования и составляло >100 % у всех пациенток. Ограничение диффузии отмечалось у 25 % пациенток.

Клинической особенностью пациенток с муцинозным РМЖ являлся пожилой возраст манифестации заболевания, в 3 случаях был выявлен первично-многожественный процесс — сочетание РМЖ с колоректальным раком, мукоэпидермоидной опухолью слюнной железы, раком поджелудочной железы. Семейный анамнез не был отягощен во всех представленных случаях. Изолированные данные рентгеновской МГ, УЗИ и МРТ молочных желез указывали на доброкачественный характер изменений в молочных железах по отсутствию специфических черт. Мультимодальный подход позволил выявлять самые ранние неспецифические признаки редких вариантов РМЖ, дающие на основе мультипараметрических данных тот специфический симптомокомплекс, который характерен для данной разновидности рака.

### Выводы

Рак молочной железы представляет собой совокупность заболеваний, включающую множество редких подтипов, имеющих гистологические и клинические особенности. Диагностика большинства из них (таких как оккультный или диффузный РМЖ из стволовых клеток, тубулярные и крибриформные опухоли) трудна в силу неспецифичности признаков их визуальных проявлений при использовании лучевых методов исследования, некоторые опухоли (медулярные, некоторые варианты муцинозного РМЖ) имеют черты доброкачественных новообразований. В силу редкости этих форм РМЖ нет индивидуальных специфических клинических рекомендаций по тактике их лечения, поэтому в таких случаях происходит экстраполяция вариантов терапии наиболее распространенных типов РМЖ.

Дальнейшее развитие диагностических методов позволит приблизить медицину к распознаванию природы новообразований в сложных клинических ситуациях.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ross J.S., Fletcher J.A., Linette G.P. et al. The HER2/neu gene and protein in breast cancer 2003: Biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003;8(4):307–25. DOI: 10.1634/theoncologist.8-4-307
2. Gusterson B., Eaves C. Basal-like breast cancers: From pathology to biology and back again. *Stem Cell Rep* 2018;10(6):1676–86. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.04.023
3. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121(7):2750–67. DOI: 10.1172/JCI45014
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast Tumours: World Health Organization classification of tumours. 5<sup>th</sup> edn. Lyon: IARC Press, 2019.
5. Duffy S.W., Tabár L., Yen A.M. et al. Beneficial effect of consecutive screening mammography examinations on mortality from breast cancer: A prospective study. *Radiology* 2021;299(3):541–7. DOI: 1148/radiol.2021203935
6. Ходорович О.С., Солодкий В.А., Калинина-Масри А.А. и др. Оккультный рак молочной железы. Обзор литературы и клинические примеры. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;16(4):46–53. Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Kalinina-Masri A.A. et al. Occult breast cancer. Literature review and clinical cases. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2020;16(4):46–53. (In Russ.).
7. Halsted W.S.I. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907;46(1):1–19. DOI: 10.2214/AJR.11.7463



8. Ofri A., Moore K. Occult breast cancer: Where are we at. *Breast* 2020;54:211–5. DOI: 10.1016/j.breast.2020.10.012
9. Dauphine C., Khalkhali I. Routine breast MRI as a screening modality for occult contralateral breast cancer: Where do we draw the line? *Breast J* 2010;16(2):115–7. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2009.00888.x
10. Uematsu T. Comparison of 3- and 1.5-T dynamic breast MRI for visualization of spiculated masses previously identified using mammography. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(6):W611–7. DOI: 10.2214/AJR.11.7463
11. Tang S., Xiang Ch., Yang Q. The diagnostic performance of CESM and CE-MRI in evaluating the pathological response to neoadjuvant therapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Radiol* 2020;93(112):20200301. DOI: 10.1259/bjr.20200301
12. Di Saverio S., Gutierrez J., Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111(3):541–7. DOI: 10.1007/s10549-007-9809-z
13. Marrazzo E., Frusone F., Milana F. et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast* 2020;49:87–92. DOI: 10.1016/j.breast.2019.11.002
14. Kim H.S., Lee J.U., Yoo T.K. et al. Omission of chemotherapy for the treatment of mucinous breast cancer: A nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. *J Breast Cancer* 2019;22(4):599–612. DOI: 10.4048/jbc.2019.22.e46
15. Sun J.Y., Zhou J., Zhang W.W. et al. Tubular carcinomas of the breast: An epidemiologic study. *Future Oncol* 2018;14(29):3037–47. DOI: 10.2217/fon-2018-0385
16. Romano A.M., Wages N.A., Smolkin M. et al. Tubular carcinoma of the breast: Institutional and SEER database analysis supporting a unique classification. *Breast Dis* 2015;35(2):103–11. DOI: 10.3233/BD-140396
17. Page D.L., Dixon J.M., Anderson T.J. et al. Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology* 1983;7(4):525–36. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1983.tb02265.x
18. Liu X.Y., Jiang Y.Z., Liu Y.R. et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of invasive cribriform carcinoma of breast: A SEER population-based study. *Medicine* 2015;94(31):e1309. DOI: 10.1097/MD.0000000000001309
19. Fakhreddine M.H., Haque W., Ahmed A. et al. Prognostic factors, treatment, and outcomes in early stage, invasive papillary breast cancer: A SEER investigation of less aggressive treatment in a favorable histology. *Am J Clin Oncol* 2018;41(6):532–7. DOI: 10.1097/COC.0000000000000335
20. Mills M.N., Yang G.Q., Oliver D.E. et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: A National Cancer Centre Database analysis. *Eur J Cancer* 2018;98:48–58. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.04.011
21. Vu-Nishino H., Tavassoli F.A., Ahrens W.A., Haffty B.G. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breastconserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4):1040–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.008
22. Lavigne M., Menet E., Tille J.C. et al. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Mod Pathol* 2018;31(1):68–82. *Curr Oncol Rep* 2021;23:54. DOI: 10.1038/modpathol.2017.107
23. Marginean F., Rakha E.A., Ho B.C. et al. Histological features of medullary carcinoma and prognosis in triple-negative basal-like carcinomas of the breast. *Mod Pathol* 2010;23(10):1357–63. DOI: 10.1038/modpathol.2010.123
24. Wu W.Y., Tabar L. Imaging biomarkers as predictors for breast cancer death. *J Oncol* 2019;2019:2087983. DOI: 10.1155/2019/2087983
25. Cui Z.Q., Feng J.H., Zhao Y.J. Clinicopathological features of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Oncol Lett* 2015;9(3):1163–6. DOI: 10.3892/ol.2014.2806

**Вклад авторов**

С.А. Шевченко: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;  
Н.И. Рожкова: научное редактирование статьи;  
А.В. Дорофеев: разработка дизайна исследования.

**Authors' contributions**

S.A. Shevchenko: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the article;  
N.I. Rozhkova: scientific editing of the article;  
A.V. Dorofeev: research design development.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

С.А. Шевченко / S.A. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8732-9500>  
Н.И. Рожкова / N.I. Rozhkova: <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

**Статья поступила:** 07.12.2023. **Принята к публикации:** 29.12.2023.

**Article submitted:** 07.12.2023. **Accepted for publication:** 29.12.2023.