

Муцинпродуцирующие карциномы молочной железы. Цитологическая диагностика

О.Г. Григорук^{1,2}, Т.А. Москвина¹, Л.М. Базулина¹, Е.С. Сигитова¹, А.С. Степанова¹, В.К. Илинский¹,
Т.В. Пономарева¹, С.Ю. Бахарев¹

¹КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к;

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 656038 Барнаул, проспект Ленина, 40

Контакты: Ольга Григорьевна Григорук cytolakod@rambler.ru

Цель исследования — оценить возможности цитологической диагностики различных типов муцинпродуцирующих карцином молочной железы.

Материалы и методы. Изучены данные цитологического исследования 35 пациенток, при диагностике которых в цитологических препаратах отмечались муцинозные массы. Ретроспективно определены варианты муцинозных карцином, установленных цитологическим методом диагностики.

Результаты. «Чистые» муцинозные карциномы разделены на 2 типа: гипоцеллюлярный (А) и гиперцеллюлярный (В) (n = 9 (25,7 %) и 14 (40 %) соответственно). Смешанные карциномы (муцинозная в сочетании с инвазивной неспецифицированной карциномой) отмечены у 12 (34,3 %) женщин. Определены 24 клеточных признака муцинпродуцирующих карцином. Оценены цитологические признаки с использованием многофакторного и дискриминантного анализов.

Выводы. Результаты исследования указывают на то, что цитологический метод диагностики высокоэффективен. По данным дискриминантного анализа, частота правильной классификации типов муцинозной карциномы составляет 92–99 %.

Ключевые слова: новообразования молочных желез, муцинозные карциномы, смешанные карциномы с муцинозным компонентом, тонкоигольная аспирация, цитологическая диагностика, многофакторный анализ, дискриминантный анализ

Для цитирования: Григорук О.Г., Москвина Т.А., Базулина Л.М. и др. Муцинпродуцирующие карциномы молочной железы. Цитологическая диагностика. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):21–31.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-21-31



Mucin producing carcinomas of the breast. Cytological diagnostics

O.G. Grigoruk^{1,2}, T.A. Moskvina¹, L.M. Bazulina¹, E.S. Sigitova¹, A.S. Stepanova¹, V.K. Ilinskiy¹,
T.V. Ponomarev¹, S. Yu. Bakharev¹

¹Altai Regional Oncology Dispensary; 110k Zmeinogorskiy tract, Barnaul 656045, Russia;

²The Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia; 40 Lenin Prospekt, Barnaul 656038, Russia

The aim of the study is to estimate potentiality of the cytological diagnostics of different types of mucin producing carcinomas of the breast. **Materials and methods.** Cytological evidences of the investigation of 35 patients with mucinous mass in cytological specimens were studied. Different types of mucinous carcinomas which had been diagnosed by cytological method were identified retrospectively.

Results. “Pure” mucous carcinomas were divided into two types: hypocellular (A) and hypercellular (B) (n = 9 (25.7 %) and 14 (40 %), respectively). Mixed carcinomas (mucous carcinoma with invasive no special type carcinoma) were noticed of 12 women (34.3 %). 24 cell characteristics of mucin producing carcinomas were identified. Some cytological characteristics were estimated due to multiple factor analysis and discriminant analysis.

Conclusions. Investigation results indicated that cytological technique is a high-quality diagnostic method. The fraction of correct classification of mucous carcinoma types based on discriminant analysis was 92–99 %.

Key words: breast neoplasms, mucous carcinoma, mixed carcinoma with mucous component, fine-needle aspiration, cytological diagnostics, multiple factor analysis, discriminant analysis

For citation: Grigoruk O.G., Moskvina T.A., Bazulina L.M. et al. Mucin producing carcinomas of the breast. Cytological diagnostics. Opuhkholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):21–31. (In Russ.).

Введение

Муцинпродуцирующие карциномы составляют около 4 % всех карцином молочной железы [1]. В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2019) муцинозная (коллоидная, желатинозная, муциноидная, мукоидная) карцинома молочной железы (8480/3) характеризуется инвазивной карциномой, в которой комплексы эпителиальных опухолевых клеток находятся в экстрацеллюлярном муцине. «Чистые» муцинозные карциномы составляют около 2 %, чаще всего встречаются у пожилых женщин, средний возраст пациенток составляет 71 год [2]. Другой вариант муцинпродуцирующей опухоли – цистаденокарцинома, которая в последней классификации ВОЗ выделена в самостоятельную морфологическую форму. Эту исключительно редкую опухоль с относительно благоприятным прогнозом находят у женщин-азиаток постменопаузального возраста [2]. Нередко муцинозная карцинома встречается как компонент (особый подтип) смешанной карциномы.

«Чистая» муцинозная карцинома должна содержать не менее 90 % слизистого компонента; она представлена 2 гистологическими вариантами: гипоцеллюлярным (тип А) и гиперцеллюлярным (тип В). Прогностического различия между типами А и В муцинозной карциномы не выявлено [2]. Различие между этими 2 морфологическими подтипами заключается в характере их роста [3]. Муцинозная карцинома типа А состоит из опухолевых клеток, располагающихся среди обилия внеклеточной слизи и разделенных тонкими фиброзными перегородками, содержащими кровеносные сосуды. Муцинозная карцинома типа В отличается относительно высокой клеточностью и состоит из крупных эпителиальных скоплений или пластов, которые нередко демонстрируют нейроэндокринную дифференцировку [2]. «Чистая» муцинозная карцинома отличается медленным ростом, благоприятным прогнозом, обычно ассоциируется с низким уровнем местных или отдаленных метастазов [4]. Частота метастазирования муцинозных карцином составляет 3–15 % [5, 6]. Прогноз заболевания благоприятный, 10-летняя выживаемость составляет 80–100 % [7]. «Чистые» муцинозные карциномы отличаются более благоприятным прогнозом по сравнению со специфицированными типами карцином молочной железы [8].

«Чистая» муцинозная карцинома относится к люминальному типу А. Для нее характерна положительная реакция с рецепторами эстрогенов и прогестерона, гиперэкспрессия HER2/neu определяется не более чем в 10 % случаев. «Чистая» и смешанная муцинозная карциномы экспрессируют маркер WT1 и GATA3 [2].

На молекулярном уровне муцинозная карцинома типа А отличается транскрипторными изменениями от муцинозной карциномы типа В, в которой выявляются признаки генной экспрессии, подобной таковой

у нейроэндокринной карциномы. В «чистых» муцинозных карциномах отмечается низкий уровень генетической нестабильности по сравнению с неспецифицированной протоковой и дольковой карциномами молочной железы [9]. Этот факт позволяет предположить, что пути канцерогенеза «чистых» муцинозных карцином могут быть особенными. Данная гипотеза подтверждается отсутствием мутаций *PIK3CA* и *AKT1* в муцинозных карциномах, в отличие от высокой частоты мутации *PIK3CA* при других люминальных карциномах молочной железы [2].

Смешанные карциномы некоторые авторы рассматривают как сочетание слизистого компонента с дольковой или неспецифицированной карциномой (как *in situ*, так и инвазивной) [10, 11]. Подобное сочетание видов затрудняет диагностику и приводит к неправильному подбору терапии для пациенток [12]. В научных исследованиях предпринимались попытки подразделять смешанные муцинозные карциномы на группы в зависимости от количества муцинозных масс – с содержанием менее 50 % и от 50 до 90 % муцина [11, 13]. В классификации ВОЗ (2019) смешанная карцинома трактуется как инвазивная неспецифицированная карцинома с особым подтипом в виде муцинозной карциномы, занимающей от 10 до 90 % всей опухоли. При наличии слизистого компонента в объеме менее 10 % рекомендуется указывать в заключении [2].

Смешанная карцинома с муцинозным подтипом имеет менее благоприятный прогноз, чем «чистая» муцинозная карцинома, и обладает большей способностью к метастазированию в лимфатические узлы [2]. По данным E. Marrazzo и соавт. (2020), метастазы в лимфатические узлы находили у 43,4 % пациенток со смешанной муцинозной карциномой, при этом среднее количество метастатических лимфатических узлов незначительно различалось между 2 группами: 2,9 % у пациенток со смешанной муцинозной карциномой и 2,7 % у пациенток с «чистой» муцинозной карциномой [3].

На этапе клинической диагностики муцинозные карциномы могут имитировать доброкачественную опухоль. В большинстве случаев при маммографии наблюдают образование округлой или овальной формы с четкими краями. При ультразвуковом исследовании определяются округлые и овальные образования, изо- или гипоехогенные по сравнению с окружающей подкожно-жировой клетчаткой, с кистозными компонентами [14]. В части наблюдений дифференцировать муцинозную карциному от фибroadеномы и доброкачественной филоидной опухоли возможно только при магнитно-резонансной томографии [15].

В прежней классификации ВОЗ (2012) к муцинозным карциномам был отнесен перстневидноклеточный рак молочной железы, слизистый компонент которого располагается внутриклеточно. В научной литературе

происхождение перстневидноклеточного рака в молочной железе было предметом обсуждения в течение нескольких последних десятилетий. Подавляющее большинство исследователей считали, что в молочной железе перстневидноклеточный рак происходит из инвазивной дольковой карциномы [16]. В настоящее время карциномы с перстневидными клетками без внеклеточного муцина не классифицируются как муцинозные карциномы. Перстневидноклеточная морфология наиболее характерна для инвазивной дольковой карциномы, но также может присутствовать в инвазивной карциноме молочной железы неспецифицированного типа и редко в других специфических гистологических подтипах [2]. Карциномы с перстневидноклеточной дифференцировкой не имеют специфических клинических или молекулярных характеристик. При дифференциальной диагностике важно исключить метастатическую перстневидноклеточную карциному из желудочно-кишечного тракта в молочной железе [2].

В литературе есть редкие сообщения о возможности цитологического метода диагностики муцинпродуцирующих карцином, в том числе с описанием единичных наблюдений успешной цитологической диагностики «чистых» муцинозных карцином [17].

В работе R. Laucirica и соавт. (2011) оценена возможность цитологической диагностики 8061 случая муцинозной карциномы. Авторы сравнили различные методы пробоподготовки препаратов и их окрашивания, влияющие на точность интерпретации. При сопоставлении цитологических результатов с последующим гистологическим заключением достоверной разницы между заключениями цитологов и патологоанатомов не обнаружили. По данным авторов, при муцинозных опухолях метод окрашивания по Гимзе предпочтителен по сравнению с методом Папаниколау [18]. В другой научной работе у 22 пациенток с установленным гистологическим диагнозом 17 смешанных и 5 «чистых» муцинозных карцином проводили оценку клеточного состава цитологических препаратов. Были учтены следующие факторы: количество слизистых масс, характер группировки клеток, размер и контур ядер клеток опухоли, а также наличие или отсутствие ядрышек. Авторы установили, что цитологическая диагностика «чистых» муцинозных карцином возможна в ограниченном количестве случаев; окончательно дифференцировать «чистые» и смешанные муцинозные карциномы, по их данным, невозможно [19].

Цель настоящего исследования — оценить возможности цитологической диагностики различных типов муцинпродуцирующих карцином молочной железы.

Материалы и методы

Нами проанализированы результаты цитологической диагностики 1693 пациенток с диагнозом карци-

номы молочной железы, обследованных в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в 2017–2019 гг. Из них в 35 (2,1 %) случаях цитологически установлен диагноз муцинпродуцирующей опухоли, результаты сопоставлены с данными канцер-регистра диспансера и гистологическими заключениями. Для диагностики использовали тонкоигольную аспирационную биопсию. Клеточные признаки муцинпродуцирующих карцином изучали при помощи световой микроскопии на препаратах, окрашенных традиционными красителями.

При математико-статистической обработке данных использовали средние значения $M \pm m$, где m — стандартная ошибка среднего (standart error of mean). Доверительный интервал представлял собой диапазон значений, включающий в себя настоящее популяционное значение изучаемых данных (95 % точности).

Оцениваемые клеточные признаки на каждом препарате для статистической обработки вносили в таблицу с использованием программ Microsoft® Office Excel 2010. Наиболее значимые клеточные признаки для постановки цитологического диагноза были установлены с использованием данных таблицы при многофакторном анализе. Процедура, с помощью которой были найдены комплексные факторы, характерные для типа опухоли, проведена с применением программы Statistica Microsoft Windows 10.0 (StatSoft Inc., США).

После определения клеточных признаков разных типов опухоли решалась следующая задача: выяснить, какие признаки разделяют эти опухоли для точной цитологической диагностики. Для этой цели использовали дискриминантный анализ с применением точного критерия Фишера (F-критерий), который наиболее убедителен при данной численности признаков. Информативность признаков оценивали в машинной программе.

Результаты и обсуждение

Ретроспективно определены варианты муцинпродуцирующих карцином молочной железы, диагностированных цитологическим методом. «Чистые» муцинозные карциномы разделены на гипоцеллюлярную (тип А) (9 (25,7 %) наблюдений) и гиперцеллюлярную формы (тип В) (14 (40 %) наблюдений). Смешанная карцинома (муцинозная в сочетании с инвазивной неспецифицированной карциномой) установлена у 12 (34,3 %) пациенток.

При обследовании контингента использованы физикальный осмотр, пальпация, ультразвуковое исследование, маммография (у больных старше 40 лет), тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием.

Возрастные особенности: средний возраст пациенток в группе «чистых» карцином типа А составил $70,33 \pm 9,78$ года, в группе «чистых» карцином типа В —

66,38 ± 13,14 года; в группе смешанной карциномы – 64,50 ± 15,18 года. Отмечены 3 молодые пациентки (30 и 42 лет) с диагностированными типами А и В «чистой» муцинозной карциномы, 1 пациентка 38 лет со смешанной карциномой. Остальные пациентки были менопаузального возраста, от 57 до 98 лет.

При цитологическом исследовании препаратов, определенных нами как «чистая» муцинозная карцинома типа А, основополагающим признаком были обильные слизистые массы, которые составляли большую часть препарата (до 90 %) (табл. 1). Клеточные комплексы состояли из небольшого количества клеток (12–40), были представлены некрупными клетками размером 15–30 мкм; часть клеток «плавали» в муцине.

Клетки опухоли отличались мономорфностью и обильной светлой цитоплазмой, ядрышки визуализировались не во всех ядрах (рис. 1). Микрососуды присутствовали во всех случаях, в 1 (11 %) случае они были многочисленными.

При цитологическом исследовании препаратов, определенных нами как «чистая» муцинозная карцинома типа В, клеточный и муцинозный компоненты были представлены в равных количествах (см. табл. 1). Клеточные элементы располагались преимущественно солидно и в скоплениях. Размер опухолевых клеток сопоставим с размером клеток муцинозной карциномы типа А (рис. 2). Умеренный ядерный полиморфизм наблюдался в большем количестве клеток. Отличительным

Таблица 1. Цитологические признаки, характеризующие муцинпродуцирующие карциномы молочной железы

Table 1. Cytological features of mucinous breast carcinomas

Цитологический признак Cytological feature	Частота встречаемости, % Frequency, %		
	«Чистая» муцинозная карцинома типа А Type A pure mucinous carcinoma	«Чистая» муцинозная карцинома типа В Type B pure mucinous carcinoma	Смешанная карцинома с муцинозным компонентом Mixed carcinoma with mucinous component
Муцинозные массы, составляющие 90 % площади препарата Mucinous mass comprising 90 % of the specimen area	100	–	–
Муцинозные массы, составляющие 50–60 % площади препарата Mucinous mass comprising 50–60 % of the specimen area	–	57	23
Муцинозные массы, составляющие 25–30 % площади препарата Mucinous mass comprising 25–30 % of the specimen area	–	43	60
Муцинозные массы, составляющие 10–15 % площади препарата Mucinous mass comprising 10–15 % of the specimen area	–	–	17
Клеточные комплексы, состоящие из 6–25 клеток Cell complexes consisting of 6–25 cells	22	–	–
Клеточные комплексы, состоящие из 12–40 клеток Cell complexes consisting of 12–40 cells	56	–	–
Клеточные комплексы, состоящие из 60 и более клеток Cell complexes consisting of 60 or more cells	22	–	–
Клеточный компонент многочисленный, клетки располагаются солидно и скоплениями Cell component is numerous, cells are arranged solidly or in assemblies	–	100	100
«Плавающие» в муцине клеточные комплексы Cell complexes “swimming” in mucin	56	79	83
Размер опухолевых клеток 15–30 мкм Tumor cell size 15–30 μm	78	79	–
Размер опухолевых клеток 20–30 мкм Tumor cell size 20–30 μm	–	–	58
Размер опухолевых клеток >30 мкм Tumor cell size >30 μm	22	21	42

Окончание табл. 1
End of the table 1

Цитологический признак Cytological feature	Частота встречаемости, % Frequency, %		
	«Чистая» муцинозная карцинома типа А Type A pure mucinous carcinoma	«Чистая» муцинозная карцинома типа В Type B pure mucinous carcinoma	Смешанная карцинома с муцинозным компонентом Mixed carcinoma with mucinous component
Хроматин ядер гомогенный Homogenous nuclear chromatin	100	—	50
Хроматин ядер мелкозернистый, гипохромный Fine hypochromatic nuclear chromatin	—	100	—
Хроматин ядер гиперхромный Hyperchromatic nuclear chromatin	—	—	50
Умеренный ядерный полиморфизм Moderate nuclear polymorphism	22	50	50
Выраженный ядерный полиморфизм Pronounced nuclear polymorphism	—	—	50
Цитоплазма обильная, светлая Abundant light cytoplasm	67	100	100
В цитоплазме отмечаются оксифильные зернистые гранулы Oxyphilic granules in the cytoplasm	—	43	42
Присутствие одиночного ядрышка Presence of a single nucleolus	44	50	75
Присутствие крупного светлого ядрышка Presence of a large light nucleolus	—	—	—
Микрососуды Microvessels	100	89	75
Единичные макрофаги Solitary macrophages	78	7	25
Детритные массы Detrital masses	—	36	25

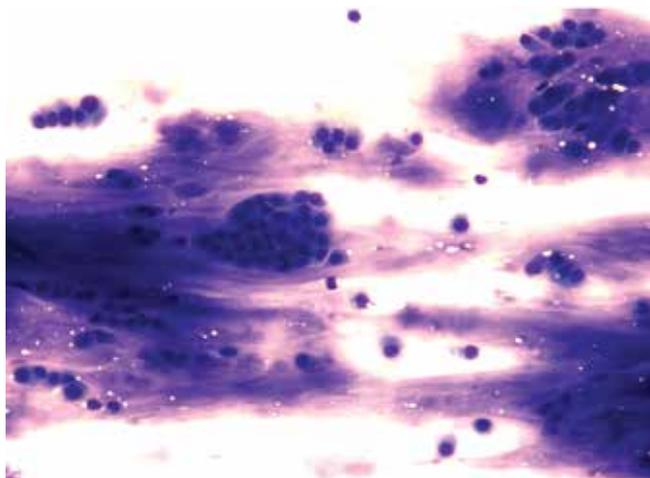


Рис. 1. Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Клеточные элементы «чистой» муцинозной карциномы типа А. Окрашивание по Паппенгейму, ×200

Fig. 1. Cytological specimen of puncture material from the breast. Cell elements of type A pure mucinous carcinoma. Papanicolaou's staining, ×200

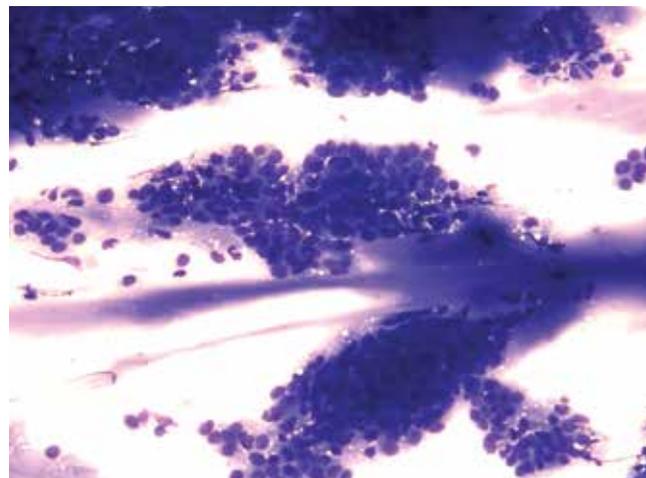


Рис. 2. Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Клеточные элементы «чистой» муцинозной карциномы типа В. Окрашивание по Паппенгейму, ×200

Fig. 2. Cytological specimen of puncture material from the breast. Cell elements of type B pure mucinous carcinoma. Papanicolaou's staining, ×200

признаком опухолевых клеток в части наблюдений были оксифильные зернистые включения в цитоплазме, которые характерны для нейроэндокринных опухолей (рис. 3). Микрососуды присутствовали в 89 % наблюдений.

Оценивая цитологические препараты смешанной карциномы, мы выделили следующие особенности. В большинстве случаев клеточный состав преобладал над количеством муцинозных масс. Опухолевые клетки располагались в комплексах из большого количества

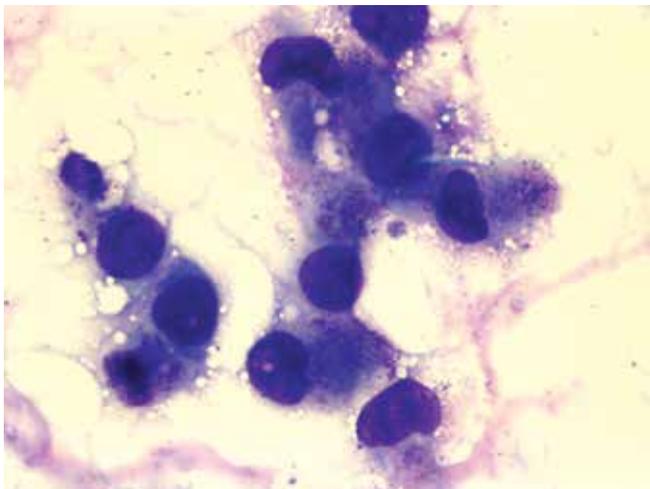


Рис. 3. Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Клеточные элементы «чистой» муцинозной карциномы типа В. Оксифильные гранулы в цитоплазме. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$

Fig. 3. Cytological specimen of puncture material from the breast. Cell elements of type B pure mucinous carcinoma. Oxyphilic granules in the cytoplasm. Papanicolaou's staining, $\times 400$

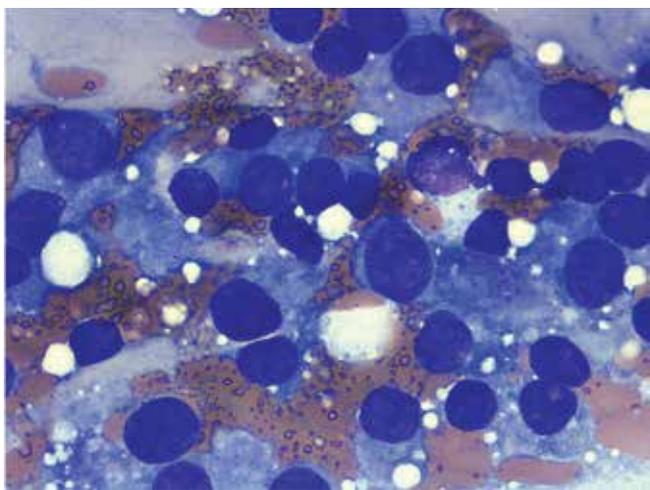


Рис. 4. Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Клеточные элементы карциномы неспецифицированного типа с муцинозным компонентом. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$

Fig. 4. Cytological specimen of puncture material from the breast. Cell elements of non-specific type with mucinous component. Papanicolaou's staining, $\times 400$

клеток и солидно. Клетки опухоли в 42 % наблюдений были крупнее (>30 мкм), чем в «чистых» муцинозных карциномах, отличались умеренным и выраженным ядерным полиморфизмом (рис. 4). Микрососуды присутствовали в 75 % наблюдений.

Для выделения наиболее информативных клеточных признаков в 3 группах муцинпродуцирующих карцином молочной железы, представленных в табл. 2, использовали многофакторный анализ. Клеточные признаки, которые определяли значимые факторы для диагностики «чистой» муцинозной карциномы типа А, были следующими: муцинозные массы, составляющие 90 % препарата, — с факторным весом 0,96; клеточные комплексы, состоящие из небольшого числа опухолевых клеток (6–25), — с факторным весом 0,64; относительно небольшой размер клеток опухоли (15–30 мкм) — с факторным весом 0,48. Для «чистой» муцинозной карциномы типа В наиболее значимыми признаками по факторам были признаки присутствия муцинозных масс, составляющие 50–60 % препарата, — с факторным весом 0,96; присутствие оксифильных зернистых гранул в цитоплазме опухолевых клеток — с факторным весом 0,86; расположение клеток опухоли солидно и скоплениями — с факторным весом 0,66. Для смешанных карцином с муцинозным компонентом самым значимым признаком является выраженный ядерный полиморфизм клеток опухоли — с факторным весом 0,96; муцинозные массы, составляющие 25–30 % препарата, — с факторным весом 0,64; размер опухолевых клеток >30 мкм — с факторным весом 0,81 (на 2-м этапе многофакторного анализа).

Отличительные признаки в группах «чистых» муцинозных карцином типа А и В и смешанной муцинозной карциномы определены с использованием дискриминантного анализа. Исходя из данных табл. 3, клеточные признаки «муцинозные массы, составляющие 90 % площади препарата», «присутствие микрососудов» и «выраженный ядерный полиморфизм» наиболее информативны. Высокое значение F-критерия этих признаков (22,86; 20,86 и 17,59) определяет статистически достоверные различия между клеточным составом в данных группах пациенток. Остальные описанные нами клеточные признаки при дифференцировании данных опухолей малозначимы. Оценка информативности дискриминантного анализа показала, что частота правильной классификации типов муцинозной карциномы составляет 92–99 %.

Было установлено, что 2 пациентки из группы «чистых» муцинозных карцином типа А в связи с сопутствующими заболеваниями хирургического лечения не проходили. У остальных пациенток по операционному материалу диагностирована муцинозная карцинома; в 1 случае — инвазивная неспецифицированная карцинома с выраженным миксоматозом стромы. Все пациентки этой группы живы, метастазов нет.

Таблица 2. Распределение цитологических признаков (вариантов) «чистой» муцинозной карциномы типов А и В, а также смешанной карциномы с муцинозным компонентом по факторам при проведении многофакторного анализа

Table 2. Distribution of cytological features (variants) of types A and B pure mucinous carcinomas as well as mixed carcinoma with mucinous component per factors in multifactorial analysis

Цитологический признак (вариант) Cytological feature (variant)	Факторный вес цитологического признака (варианта) Factorial weight of cytological feature (variant)								
	«Чистая» муцинозная карцинома типа А Type A pure mucinous carcinoma			«Чистая» муцинозная карцинома типа В Type B pure mucinous carcinoma			Смешанная карцинома с муцинозным компонентом Mixed carcinoma with mucinous component		
	Фактор Factor								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Муцинозные массы, составляющие 90 % площади препарата Mucinous mass comprising 90 % of the specimen area	0,96	—	—	—	—	—	—	—	—
Муцинозные массы, составляющие 50–60 % площади препарата Mucinous mass comprising 50–60 % of the specimen area	—	—	—	0,96	—	—	—	—	—
Муцинозные массы, составляющие 25–30 % площади препарата Mucinous mass comprising 25–30 % of the specimen area	—	—	—	—	—	—	0,64	—	—
Муцинозные массы, составляющие 10–15 % площади препарата Mucinous mass comprising 10–15 % of the specimen area	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Клеточные комплексы, состоящие из 6–25 клеток Cell complexes consisting of 6–25 cells	0,64	—	—	—	—	—	—	—	—
Клеточные комплексы, состоящие из 12–40 клеток Cell complexes consisting of 12–40 cells	—	0,86	—	—	—	—	—	—	—
Клеточные комплексы, состоящие из 60 и более клеток Cell complexes consisting of 60 or more cells	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Клеточный компонент многочисленный, клетки располагаются солидно и скоплениями Cell component is numerous, cells are arranged solidly or in assemblies	—	—	—	0,66	—	—	—	0,64	—
«Плавающие» в муцине клеточные комплексы Cell complexes “swimming” in mucin	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Размер опухолевых клеток 15–30 мкм Tumor cell size 15–30 μm	0,48	—	—	—	—	—	—	—	—
Размер опухолевых клеток 20–30 мкм Tumor cell size 20–30 μm	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Размер опухолевых клеток >30 мкм Tumor cell size >30 μm	—	—	—	—	—	—	—	0,81	—
Хроматин ядер гомогенный Homogenous nuclear chromatin	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Хроматин ядер мелкозернистый, гипохромный Fine hypochromatic nuclear chromatin	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Хроматин ядер гиперхромный Hyperchromatic nuclear chromatin	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Умеренный ядерный полиморфизм Moderate nuclear polymorphism	—	—	—	—	—	0,48	—	—	—

Окончание табл. 2
End of the table 2

Цитологический признак (вариант) Cytological feature (variant)	Факторный вес цитологического признака (варианта) Factorial weight of cytological feature (variant)								
	«Чистая» муцинозная карцинома типа А Type A pure mucinous carcinoma			«Чистая» муцинозная карцинома типа В Type B pure mucinous carcinoma			Смешанная карцинома с муцинозным компонентом Mixed carcinoma with mucinous component		
	Фактор Factor								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Выраженный ядерный полиморфизм Pronounced nuclear polymorphism	–	–	–	–	–	–	0,96	–	–
Цитоплазма обильная, светлая Abundant light cytoplasm	–	–	–	–	–	–	–	–	–
В цитоплазме отмечаются оксифильные зернистые гранулы Oxyphilic granules in the cytoplasm	–	–	–	0,86	–	–	–	0,86	–
Присутствие одиночного ядрышка Presence of a single nucleolus	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Присутствие крупного светлого ядрышка Presence of a large light nucleolus	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Микрососуды Microvessels	–	0,64	–	–	0,66	–	–	–	0,48
Единичные макрофаги Solitary macrophages	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Детритные массы Detrital masses	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. Признаки приведены в порядке уменьшения частоты выявления (значимости) согласно собственным данным. Не приводятся показатели с незначительным факторным весом (ячейки с прочерком).

Note. Features are presented in the order of decreasing frequency (significance) per the authors' data. Values with insignificant factorial weights are not listed (cells with a dash).

Одна пациентка из группы «чистых» муцинозных карцином типа В от оперативного лечения отказалась. У 8 (61,5 %) женщин по гистологическому материалу диагностирована муцинозная карцинома. В 5 (38,5 %) наблюдениях диагностирована инвазивная неспецифицированная карцинома, причем в 3 случаях был дополнительно отмечен муцинозный компонент. Метастазы в регионарные лимфатические узлы на этапе установления диагноза возникли у 2 (14,3 %) пациенток данной группы (табл. 4). Одна из них, пролеченная 9 годами ранее, умерла.

При цитологическом исследовании материала пациенток 3-й группы была определена карцинома с указанием наличия муцинозных масс. Муцинозный компонент составлял 10–50 % площади цитологического препарата (см. табл. 1). Гистологическое исследование операционного материала этих пациенток установи-

ло инвазивную неспецифицированную карциному, в 7 (58,3 %) случаях – с описанием муцинозного компонента. В тех случаях, когда цитологический препарат содержал небольшое количество муцина (10–25 % площади препарата), в параллельном гистологическом заключении муцинозный компонент не был указан. Метастазы в лимфатические узлы развились у 3 (25 %) пациенток этой группы. У 1 пациентки, перенесшей мастэктомию по поводу муцинозной карциномы, через 9 лет в послеоперационном рубце гистологически диагностирован рост инвазивной карциномы с муцинозным компонентом, метастазы наблюдались через 8 и 9 лет. Впоследствии пациентка умерла.

Иммуногистохимическое исследование муцинпродуцирующих карцином молочной железы, как правило, демонстрировало высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, только в 2 случаях

Таблица 3. Значение F-критерия дискриминантных функций для построения классификации муцинпродуцирующих опухолей молочной железы
Table 3. F-criterion of discriminant functions for development of a classification of mucinous breast tumors

Цитологический признак (переменная) Cytological feature (variable)	Значение F-критерия* F-criterion*	p
Муцинозные массы, составляющие 90 % площади препарата Mucinous mass comprising 90 % of the specimen area	22,86	0,000011
Размер опухолевых клеток 15–30 мкм Tumor cell size 15–30 μm	10,37	0,000868
Выраженный ядерный полиморфизм Pronounced nuclear polymorphism	17,59	0,000049
Цитоплазма обильная, светлая Abundant light cytoplasm	3,98	0,048170
Оксифильные зернистые гранулы в цитоплазме Oxyphilic granules in the cytoplasm	11,37	0,000972
Микрососуды Microvessels	20,86	0,000011

*F-критерий предназначен для проверки гипотезы однородности дисперсий в 2 нормально распределенных совокупностях.
*F-criterion is used to check the hypothesis of dispersion homogeneity in 2 normally distributed populations.

Таблица 4. Некоторые сравнительные характеристики пациенток с «чистыми» муцинозными карциномами типов А, В и смешанными карциномами с муцинозным компонентом
Table 4. Some comparative characteristics of patients with types A and B pure mucinous carcinomas and mixed carcinomas with mucinous component

Оцениваемый признак Evaluated characteristic	«Чистая» муцинозная карцинома типа А Type A mucinous carcinoma	«Чистая» муцинозная карцинома типа В Type B mucinous carcinoma	Смешанная карцинома с муцинозным компонентом Mixed carcinoma with mucinous component
Число пациенток Number of patients	9	14	12
Возраст на момент постановки диагноза (M ± m), лет Age at diagnosis (M ± m), years	70,33 ± 9,78	66,38 ± 13,14	64,50 ± 15,18
Доля пациенток в возрасте 80 лет и старше, % Percentage of patients older than 80 years, %	22,2	14,3	16,7
Доля пациенток в возрасте 30–42 лет, % Percentage of patients aged 30–42 years, %	11,1	7,1	8,3
Иммуногистохимическая реакция на рецепторы эстрогенов, среднее значение (M ± m) Immunohistochemical reaction for estrogen receptors, mean (M ± m)	7,73 ± 0,37	7,80 ± 0,40	7,73 ± 0,45
Иммуногистохимическая реакция на рецепторы прогестерона, среднее значение (M ± m) Immunohistochemical reaction for progesterone receptors, mean (M ± m)	6,80 ± 0,75	6,90 ± 1,03	5,36 ± 2,84
Иммуногистохимическая реакция на HER2/neu Immunohistochemical reaction for HER2/neu	0	0	3+ (2,9 %)
Показатель пролиферативного индекса Ki-67, среднее значение (M ± m) Ki-67 proliferative index (M ± m)	12,80 ± 8,11	16,40 ± 9,23	26,82 ± 19,45
Метастазирование в лимфатические узлы, % Lymph node metastases, %	0	14,3	25,0

смешанных карцином с муцинозным компонентом реакция на рецепторы прогестерона отсутствовала. Иммуногистохимическая реакция на HER2/neu в 97,1 % наблюдений была отрицательная; в 1 (2,9 %) наблюдении смешанной муцинозной карциномы реакция соответствовала 3+. Пролиферативный индекс Ki-67 в «чистых» муцинозных карциномах типа А был ниже, чем в карциномах типа В и смешанных карциномах (см. табл. 4).

Выводы

По нашим данным, «чистые» муцинозные карциномы составляют 1,4 % всех карцином молочных желез; с учетом смешанной карциномы с муцинозным компонентом – 2,1 %. При цитологической диагностике во всех случаях верифицирован злокачественный характер опухоли, правильно определен муцинозный компонент. Цитологические признаки «чистых» муци-

нозных карцином типов А и В достаточно специфичны и позволяют различать их между собой, а также дифференцировать их со смешанными формами муцинозных карцином. Наиболее значимы различия в объеме муцинозного компонента, размере опухолевых клеток и характере образований клеточных комплексов. По результатам дискриминантного анализа частота правильной классификации типов муцинозной карциномы составляет 92–99 %. При смешанной карциноме муцинозный компонент в цитологических препаратах занимал от 10 до 50 % площади препарата.

Недостатком метода является ограниченная возможность использования иммуногистохимических прогностических маркеров. Учитывая различия в прогнозе, на этапе дооперационной диагностики важно дифференцировать «чистые» муцинозные карциномы и смешанные карциномы, так как это имеет решающее значение для выбора стратегий лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Anderson W.F., Chu K.C., Chang S., Sherman M.E. Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2004;13:1128–35.
- Breast tumours. Ed. by WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019. P. 303.
- Marrazzo E., Frusone F., Milana F. et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary. *Breast* 2020;49:87–92. DOI: 10.1016/j.breast.2019.11.002.
- Lannigan A.K., Going J.J., Weiler-Mithoff E., Cookeet T.G. Mucinous breast carcinoma. *Breast* 2002;11:359–61.
- Григорук О.Г., Михеева Н.А., Лазарев А.Ф. Слизистый рак молочной железы: клинические и цитологические особенности, результаты лечения, анализ выживаемости. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2011;(4):32–6. [Grigoruk O.G., Mikheeva N.A., Lazarev A.F. Mucinous breast carcinoma: clinical and cytological features, management and outcome. *Opuholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2011;(4):32–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2011-0-4-32-36.
- Ranade A., Batra R., Sandhu G. et al. Clinicopathological evaluation of 100 cases of mucinous carcinoma of breast with emphasis on axillary staging and special reference to a micropapillary pattern. *J Clin Pathol* 2010;63:1043–7. DOI: 10.1136/jcp.2010.082495.
- Высоцкая И.И., Ермилова В.Д., Летягин В.П. Клинические и морфологические особенности редких гистологических типов рака молочной железы. М., 2011. 142 с. [Vysotskaya I.I., Ermilova V.D., Letyagin V.P. Clinical and morphoprogностic features of rare histological types of breast cancer. Moscow, 2011. 142 p. (In Russ.)].
- 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 Canc Res Treat* 2008;111:541–7.
- Lacroix-Triki M., Suarez P.H., MacKay A. et al. Mucinous carcinoma of the breast is genomically distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *J Pathol* 2010;222:282–98.
- Сарибекян Э.К., Рассказова Е.А., Славнова Е.Н., Митина Л.А. Особенности диагностики слизистого рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал* 2014;(4):48–52. [Sari-bekyan E.K., Rasskazova E.A., Slavnova E.N., Mitina L.A. Diagnosis of mucinous breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2014;(4):48–52. (In Russ.)].
- Hanagiri T., Ono K., Baba T. et al. Clinicopathologic characteristics of mucinous carcinoma of the breast. *Int Surg* 2010;95:126–9.
- Демяшкин Г.А., Пастухова Д.А., Сердюк И.А., Сидорин А.В. Муцинозная карцинома молочной железы: иммунофенотипическая характеристика. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины* 2017;(2):40–5. [Demyashkin G.A., Pastukhova D.A., Serdyuk I.A., Sidorin A.V. Mucinous carcinoma of the breast: immunophenotypic characteristics. *Krymskiy zhurnal eksperimentalnoy i klinicheskoy meditsiny = Crimean Journal of Experimental and Practical Medicine* 2017;(2):40–5. (In Russ.)].
- Lei L., Yu X., Chen B. et al. Clinicopathological characteristics of mucinous breast cancer: a retrospective analysis of a 10-year study. *PLoS One* 2016;27;11(5):e0155132. DOI: 10.1371/journal.pone.0155132.
- Liu H., Tan H., Cheng Y. et al. Imaging findings in mucinous breast carcinoma and correlating factors. *Eur J Radiol* 2011;80(3):706–12. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.06.008.
- Bitencourt A.G.V., Graziano L., Osório C.A.B.T. et al. MRI features of mucinous cancer of the breast: correlation with pathologic findings and other imaging methods. *Am J Roentgenol* 2016;206:238–46.
- Ohashi R., Hayama A., Matsubara M. et al. Fine needle aspiration cytology of signet ring cells in breast carcinoma: a cytohistological study of 11 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(6):6414–22.
- Anvikar A.R., Momin Y.A., Sulhyan K.R. Cytomorphological study of mucinous carcinoma of breast – a case report. *Wjpmr* 2017;3(7):194–6.
- Laucirica R., Bentz J.S., Khalbuss W.E. et al. Performance characteristics of mucinous (colloid) carcinoma of the breast in fine-needle aspirates. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:1533–8. DOI: 10.5858/arpa.2010-0652-CP).
- Cyrta J., Andreuolo F., Azoulay S. et al. Pure and mixed mucinous carcinoma of the breast: fine needle aspiration cytology findings and review of the literature. *Cytopathology* 2013;24(6):377–84. DOI: 10.1111/cyt.12016.

Вклад авторов

О.Г. Григорук: инициатива разработки темы, работа с канцер-регистром, определение соответствия опухоли типу муцинпродуцирующих карцином по цитологическим признакам, написание текста статьи, таблицы;

Т.А. Москвина: определение соответствия опухоли типу муцинпродуцирующих карцином по цитологическим признакам, информационный обзор литературы по данной теме, оформление списка литературы;

Л.М. Базулина: подбор препаратов для исследования, перевод используемой литературы на русский язык, написание резюме на русском и английском языках;

Е.С. Сигитова: подбор препаратов для исследования, редактирование текста;

А.С. Степанова: подбор препаратов для исследования, изготовление микрофотографий (30 снимков);

В.К. Илинский: информационный обзор литературы по данной теме, редактирование текста;

Т.В. Пономарева: работа с канцер-регистром и медицинскими картами;

С.Ю. Бахарев: уточнение информации результатов гистологического и иммуногистохимического исследования изучаемых пациенток.

Authors' contributions

O.G. Grigoruk: project proposal, work with the cancer registry, determination of mucinous carcinomas per cytological features, article writing, tables;

T.A. Moskvina: determination of mucinous carcinomas per cytological features, informational literature review, references;

L.M. Bazulina: selection of specimens for examination, literature translation into Russian, abstracts in Russian and English;

E.S. Sigitova: selection of specimens for examination, manuscript editing;

A.S. Stepanova: selection of specimens for examination, preparation of microphotographs (30 photos);

V.K. Ilinskiy: informational literature review, manuscript editing;

T.V. Ponomareva: work with the cancer registry and medical records;

S.Yu. Bakharev: checking the results of histological and immunohistological examinations of the patients.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of The Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia.