

## Оккультный рак молочной железы. Обзор литературы и клинические примеры

О.С. Ходорович, В.А. Солодкий, А.А. Калинина-Масри, О.П. Блиznyukov, Т.В. Шерстнева,  
И.А. Лазукина, Л.Б. Канахина

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997, ГСП-7, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Алена Анатольевна Калинина-Масри kalinina-masri@yandex.ru

**Введение.** В настоящее время существует несколько форм рака молочной железы (РМЖ): узловая, диффузная, представленная отечно-инфильтративной, маститоподобной формой, а также рак Педжета. Особой же формой РМЖ является скрытая, или оккультная форма. С учетом проведенного анализа методов диагностики и лечения оккультного РМЖ важным является то, что данная форма заболевания выявляется уже на поздних стадиях. Она включает в себя подмышечную лимфаденопатию и гистологически представляется метастатическим поражением лимфатических узлов от неопределяемого инвазивного РМЖ.

**Материалы и методы.** Нами был проведен тщательный анализ отечественной и зарубежной литературы и описаны 2 клинических примера с подлинной документацией по результатам проведенного обследования и лечения. В статье подробно описаны схемы проведенного лекарственного лечения и результаты морфологического исследования операционного материала.

**Результаты.** Учитывая сложность диагностического этапа, клиническую форму течения заболеваний, описанные клинические примеры можно отнести именно к оккультной форме РМЖ. Важным и определяющим фактором в лечении является диагностический этап с применением всех возможных методов, включая позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, магнитно-резонансную томографию молочных желез и трепанобиопсию регионарных лимфатических узлов с последующим определением молекулярно-биологического подтипа опухоли.

**Выводы.** Представленные данные подтверждают всеобщее утверждение об уникальности данного заболевания, которое требует более детального и мультидисциплинарного подхода на этапе диагностики и определения тактики лечения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, оккультный рак молочной железы, иммуногистохимическое исследование, магнитно-резонансная томография молочных желез

**Для цитирования:** 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.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-46-53



### Occult breast cancer. Literature review and case series

O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy, A.A. Kalinina-Masri, O.P. Bliznyukov, T.V. Sherstneva, I.A. Lazukina, L.B. Kanakhina

Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine at the Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

**Background.** Currently, there are several forms of breast cancer (BC): nodular, diffuse, edematous-infiltrative, mastitis-like form, as well as Paget's cancer. A special form of BC is the hidden or occult form. Taking into account the analysis of methods for the diagnosis and treatment of occult BC, it is important that this form of the disease is detected at a later stage. It includes axillary lymphadenopathy and histologically appears to be a metastatic lesion of the lymph nodes from undetectable invasive BC.

**Materials and methods.** We conducted a thorough analysis of domestic and foreign literature and described two clinical examples with authentic documentation of the results of the examination and treatment. The article describes in detail the schemes of drug treatment and descriptions of the results of morphological examination of the surgical material.

**Results.** Given the complexity of the diagnostic stage, the clinical form of the course of diseases, the described clinical examples can be attributed specifically to the occult form of BC. An important and determining factor in treatment is the diagnostic stage using all possible methods, including positron emission tomography—computed tomography, breast magnetic resonance imaging and trepan-biopsy of regional lymph nodes, followed by the determination of the molecular biological subtype of the tumor.

**Conclusions.** In this article, the presented data confirm the general statement about the uniqueness of this disease, which requires a more detailed and multidisciplinary approach at the stage of diagnosis and determination of treatment tactics.

**Key words:** breast cancer, occult breast cancer, immunohistochemical analysis, breast magnetic resonance imaging

**For citation:** Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Kalinina-Masri A.A. et al. Occult breast cancer. Literature review and case series. Opuhohi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(4):46–53. (In Russ.).

Оккультный рак молочной железы (лат. occultus — таинственный) (ОРМЖ) классифицируется как карцинома неизвестного первичного происхождения, несмотря на клиническое и рентгенологическое обследование. Данная форма включает в себя подмышечную лимфаденопатию и гистологически представляется метастатическим поражением лимфатических узлов от неопределяемого инвазивного рака молочной железы (РМЖ) (pT0N+) [1]. ОРМЖ является редким заболеванием и составляет около 0,3–1,0 % всех случаев РМЖ с пиковой заболеваемостью в возрасте около 55 лет [1]. Первоначальные симптомы ОРМЖ включают метастазы в подмышечные лимфатические узлы, отдаленные метастазы, выделения из сосков, дерматит сосков, отек папиллярного слоя дермы, экзему и симптом «площадки» [2]. Низкий уровень заболеваемости ОРМЖ создает сложную диагностическую и терапевтическую проблему даже при растущей доступности современных методов исследования, таких как маммография, ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Важно отметить значение МРТ на данном этапе. Для установки диагноза требуется расширение стандартных методов исследования. Помимо стандартных лабораторных и инструментальных исследований могут понадобиться дополнительные. В последние годы дополнительные диагностические методы, такие как компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и другие виды скинтиграфии, использовались для поиска первоисточника, но ни один из этих методов не применяется регулярно, и доказательств для обычного их использования при диагностике ОРМЖ недостаточно. В настоящее время МРТ молочной железы применяется тогда, когда другие методы диагностики не могут визуализировать первичный очаг в молочных железах. Хотя чувствительность МРТ для выявления РМЖ высока, специфичность гораздо ниже. J. de Bresser и соавт. провели анализ научных публикаций, посвященных инструментальной диагностике ОРМЖ, в частности МРТ. В исследованиях, описывающих результаты МРТ в диагностике ОРМЖ, у 36–86 % (среднее число — 72 %) пациентов были визуализированы поражения с подозрением на карциному. Если подозрительные изменения в молочных железах обнаруживались по данным МРТ, то в 85–100 % случаев это действительно была злокачественная опухоль. При объединении клинических данных и данных, полученных при МРТ, чувствительность метода возрастает до 90 %. Однако специфичность диагностики ОРМЖ значительно ниже и варьирует от 22 до 50 % (31 %, если данные объединены). Следовательно, с помощью МРТ можно идентифицировать первичную опухоль примерно у 2/3 пациентов, но из-за низкой специфичности необходимо гистологическое исследование подозрительных участков под контролем МРТ. Кроме того, МРТ молочной железы может изменить объем операции при лечении ОРМЖ. При выполнении

предоперационной разметки с помощью гарпуна/мандрена под наведением МРТ/сонографии объем операции возможно уменьшить с мастэктомии до органосохраняющей операции с последующей адъювантной терапией. В вышеописанных исследованиях в среднем 35 % пациентов с подозрением на поражение молочных желез по данным на МРТ выполнили органосохраняющую операцию. Следовательно, МРТ молочных желез следует выполнять пациентам с подозрением на ОРМЖ не только для подтверждения диагноза, поиска первичного очага, но и для определения тактики лечения [3].

В медицинской литературе встречаются данные о начальных симптомах развития ОРМЖ в виде анемии и тромбоцитопении. L. Lulu и соавт. из филиала больницы медицинского университета Цзинин (КНР) был представлен случай пациентки 58 лет с жалобами на головокружение и усталость в течение месяца. При комплексном обследовании при проведении клинического анализа крови были получены следующие результаты: эритроциты  $2,63 \times 10^{12}/л$  (в норме  $4,3–5,3 \times 10^{12}/л$ ); гемоглобин 88 г/л (в норме 130–175 г/л); тромбоциты  $51 \times 10^9/л$  (в норме  $100–300 \times 10^9/л$ ); ретикулоциты  $115,2 \times 10^9/л$  (в норме  $24–84 \times 10^9/л$ ); доля ретикулоцитов 4,38 % (в норме 3,0–6,0 %); лимфоциты  $4,23 \times 10^9/л$  (в норме  $1,0–3,8 \times 10^9/л$ ); доля лимфоцитов 52,20 % (в норме 18,7–47,0 %); щелочная фосфатаза 268 Ед/л (в норме 40–150 Ед/л). При инструментальном обследовании (маммография и УЗИ молочных желез) патологических изменений в молочных железах не было обнаружено. Для установления диагноза и исключения апластической анемии была выполнена биопсия костного мозга правого заднего подвздошного гребня. Иммуногистохимическое окрашивание полученного материала показало, что аномальные клетки были положительными в отношении цитокератина и GCDFP-15. Данные результаты подтвердили наличие метастазов РМЖ. Это первое сообщение об ОРМЖ, первоначально проявившемся как анемия и тромбоцитопения, где иммуногистохимическое исследование аспирационного материала показало инфильтрацию костного мозга с метастатической карциномой [4]. Похожий случай поражения костного мозга при ОРМЖ был описан T. Satomi и соавт. Первым симптомом развития болезни у 63-летней женщины была лимфаденопатия — увеличение левого шейного лимфатического узла с мая 2012 г. На основании результатов ПЭТ-КТ были заподозрены метастазы злокачественной опухоли в средостенные, подмышечные и левые шейные лимфатические узлы. Выполнена биопсия левого шейного лимфатического узла, где был обнаружен метастаз ОРМЖ, первичная опухоль в молочной железе не обнаружена. В июле 2013 г. пациентка была госпитализирована из-за анемии, сердечной недостаточности и лихорадки. Был установлен канцероматоз костного мозга как метастатическое поражение ОРМЖ на основании данных биопсии костного мозга [5].

Аксиллярная лимфаденопатия также может являться первым симптомом ОРМЖ у мужчин. РМЖ у мужчин является редким, но важным заболеванием, на которое приходится только 1 % всех случаев РМЖ в мире и менее 1 % всех злокачественных новообразований у мужчин. Окультная форма РМЖ — чрезвычайно редкое заболевание. На данный момент уже зарегистрировано 6 случаев ОРМЖ у мужчин, возраст пациентов составлял от 29 до 78 лет. Для подтверждения диагноза были проведены гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Х. Ruixin и соавт. сделали вывод о том, что частота эстроген-рецептор-положительного статуса у мужчин выше, чем у женщин, больных РМЖ, причем более 90 % опухолей являются положительными для эстрогеновых рецепторов и более 80 % — положительными для прогестероновых рецепторов. Следовательно, наличие как эстрогеновых, так и прогестероновых рецепторов играет решающую роль в определении того, является ли поражение лимфатического узла метастазом ОРМЖ. Кроме того, даже если опухоль отрицательна по эстрогеновым и прогестероновым рецепторам, РМЖ не может быть устранен как возможная причина лимфаденопатии. Однако зарегистрированы 2 случая, где в образце не были обнаружены эстрогеновые и прогестероновые рецепторы. Следовательно, были выделены другие маркеры для подтверждения диагноза. При диагностике метастатического РМЖ СК7 и СК20 являются наиболее распространенными маркерами при иммуногистохимическом исследовании, и дифференциальная диагностика может быть сужена на основании этих маркеров. Сообщалось, что при РМЖ СК7 обычно положительный, а СК20 обычно отрицательный. СК7 экспрессируется в более чем 90 % случаев РМЖ, тогда как СК20 экспрессируется в основном в желудочно-кишечных опухолях. Другим важным маркером является GCDFP-1, имеющий положительную прогностическую ценность и специфичность 90 % в диагностике РМЖ. На основании вышеперечисленных маркеров ОРМЖ может быть диагностирован у мужчин [3, 6].

Врачи из отделения онкологии молочной железы онкологического центра Айти (Япония) опубликовали обзор литературы и свои данные о природе ОРМЖ. Данная работа представляет еще один вариант развития болезни как малигнизацию эктопической ткани молочной железы в аксиллярных лимфатических узлах. М. Terada и соавт. ссылаются на предыдущие исследования, описывающие случаи, где в аксиллярных лимфатических узлах встречаются редкие пролиферативные или нормальные включения молочной железы. В работе авторов описывались случаи, где первичный очаг не был обнаружен ни на этапе диагностики ОРМЖ, ни в послеоперационном препарате молочной железы, в то время как в аксиллярных лимфатических узлах гистологически и иммуногистохимически были обнаружены признаки метастаза РМЖ. Авторы обращают

внимание на важность иммуногистохимического исследования лимфатических узлов и связь между подтипом первичного очага и метастазами в лимфатические узлы. Согласно данным большого когортного анализа случаев метастазов в лимфатические узлы, при иммуногистохимическом исследовании у 75,6–87,9 % пациентов с первичным РМЖ с метастазами в аксиллярные лимфатические узлы опухоли были положительными на эстрогеновые/прогестероновые рецепторы. С точки зрения подтипа РМЖ тройной негативный вариант РМЖ имеет более низкую частоту метастазов в подмышечные лимфатические узлы по сравнению с другими подтипами [7–9]. Таким образом, предполагают, что тройной негативный РМЖ имеет тенденцию распространяться в основном гематогенным путем, а не лимфогенным. Если ОРМЖ проявляется метастатическим поражением лимфатических узлов, происходящим от первичного РМЖ, распределение подтипа ОРМЖ, вероятно, будет следовать вышеупомянутым результатам. Следовательно, при обнаружении тройного негативного рака в лимфатических узлах следует задуматься, не является ли данный вид поражения изолированным только в пределах лимфатических узлов — в таком случае тактика лечения ограничится лишь лимфодиссекцией [1].

Также нами было изучено исследование, опубликованное в 2014 г. врачами Челябинского областного клинического онкологического диспансера, в котором был приведен ретро- и проспективный анализ общей выживаемости, частоты отдаленного метастазирования и локального рецидивирования у 35 пациенток с диагнозом ОРМЖ. В исследовании представлены группа пациенток с подмышечными метастазами T<sub>x</sub>N<sub>1</sub>–M<sub>0</sub> и группа сравнения из 150 пациенток с пальпируемым РМЖ T<sub>1</sub>–N<sub>1</sub>–M<sub>0</sub> с поражением подмышечных лимфатических узлов. Все пациентки динамически наблюдались с 1997 по 2012 г. Целью работы было сравнение отдаленных результатов лечения всех пациенток для оптимизации лечебно-диагностической тактики при ОРМЖ. В результате исследования было установлено, что общая 5-летняя выживаемость при ОРМЖ в подгруппе с N<sub>2</sub> достоверно ниже, чем при пальпируемом РМЖ, — 46,6 и 63,3 % соответственно ( $p = 0,02$ ). Частота отдаленного метастазирования за 5-летний срок наблюдения у пациенток 1-й группы составила 66,6 %, у пациенток 2-й группы — 51,6 % ( $p = 0,04$ ) в подгруппе с N<sub>2</sub>. Различия статистически достоверны [10].

Общепринятым стандартом лечения ОРМЖ является радикальная мастэктомия с последующей лучевой терапией на ложе опухоли и на зоны регионарного лимфооттока и/или адъювантной химиотерапией в зависимости от подтипа опухоли.

Целью нашей работы является описание клинических случаев ОРМЖ и лечебно-диагностической тактики ведения пациенток.



### Клинический случай 1

Пациентка 63 лет поступила в ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России в августе 2017 г. с жалобами на новообразование в левой аксиллярной области. При осмотре и пальпации молочных желез патологические изменения кожи и ткани молочной железы не были обнаружены (рис. 1). При пальпации аксиллярной области слева обнаружены плотные лимфатические узлы. При маммографии молочных желез узловые образования не визуализировались (рис. 2). Выполнена МРТ молочных желез: узловых образований в структуре, накапливающих парамагнетик, не выявлено. Скопление увеличенных аксиллярных лимфатических узлов с обеих сторон, максимальный размер по короткой оси 1 см, изменение их макроструктуры слева (рис. 3). По данным ПЭТ-КТ отмечено изменение лимфатических узлов левой подмышечной области с повышенным метаболизмом, метастатического характера. При УЗИ аксиллярных лимфатических узлов в подмышечной области слева определяется группа увеличенных лимфатических узлов размерами от 0,6 до 1,3 см. Выполнена пункция лимфатических

узлов слева. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях обнаружен метастаз инфильтративного протокового РМЖ. По результатам иммуногистохимического исследования опухоль эстроген-рецептор-положительна, прогестерон-рецептор-отрицательна, HER2/neu 1+, Ki-67 5 %. Мутации в генах BRCA1/2 обнаружены не были. Установлен первичный диагноз T<sub>x</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>. На 1-м этапе было проведено 6 курсов неoadъювантной полихимиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб. Вторым этапом была проведена радикальная мастэктомия по Маддену слева. При плановом гистологическом исследовании препарата не было выявлено опухолевого узла. При микроскопическом исследовании в ткани молочной железы определяются разрастания инфильтративного долькового РМЖ, пронизывающие всю ткань железы по всей ее поверхности, с признаками лечебного патоморфоза I степени. В 18 лимфатических узлах из 18 обнаружены метастазы РМЖ с признаками лечебного патоморфоза I степени (рис. 4). Установлен окончательный диагноз: рак левой молочной железы IIIC стадии, ур T4bN3cM0.

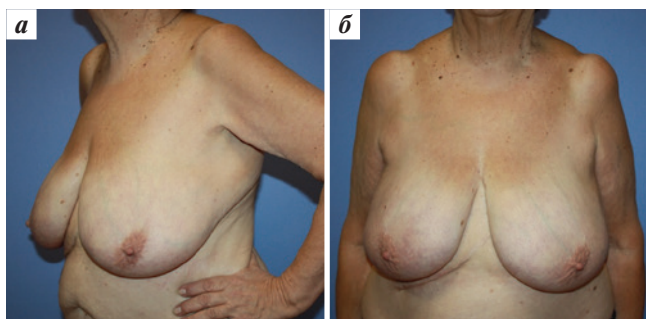


Рис. 1. Пациентка 63 лет с жалобами на новообразование в левой аксиллярной области. Внешний вид молочных желез. При осмотре и пальпации патологические изменения кожи и ткани молочной железы не обнаружены

Fig. 1. A 63-year-old patient with complaints about a formation in the left axillary area. Breast appearance. Physical examination and palpation revealed no pathological changes in the skin and breast tissue

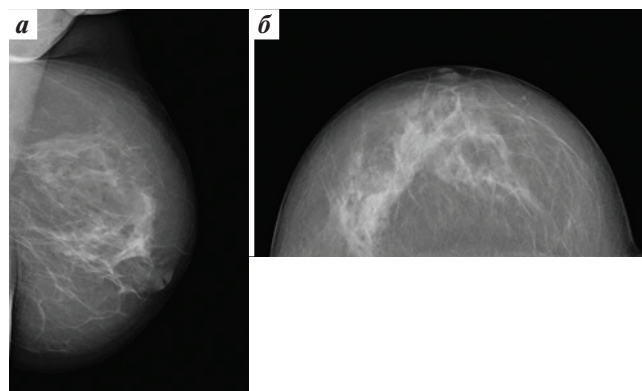


Рис. 2. Маммография молочных желез: узловые образования не визуализируются

Fig. 2. Mammography: nodular formations were not visualized

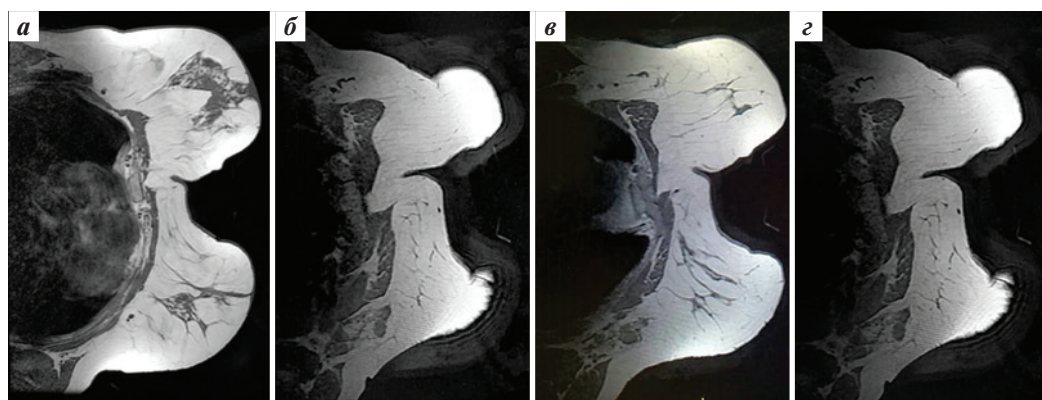
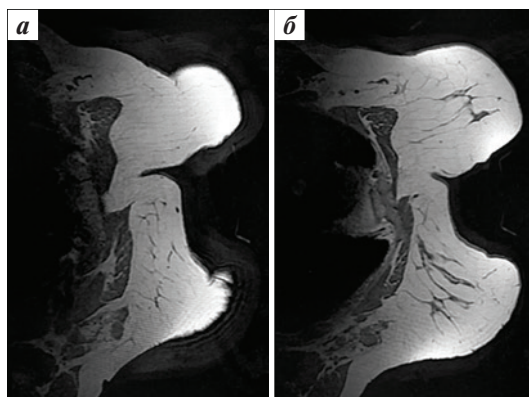


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография молочных желез: узловых образований не выявлено; скопление увеличенных аксиллярных лимфатических узлов с обеих сторон, максимальный размер по короткой оси 1 см, изменение их макроструктуры слева

Fig. 3. Magnetic resonance image of the breast: no nodular formations were detected; clusters of enlarged axillary lymph nodes on both sides with the maximum short-axis diameter of 1 cm and changes in their macrostructure on the left side



**Рис. 4.** Метастазы рака молочной железы с признаками лечебного патоморфоза I степени

**Fig. 4.** Metastases from breast cancer with signs of grade I therapeutic pathomorphosis

### Клинический случай 2

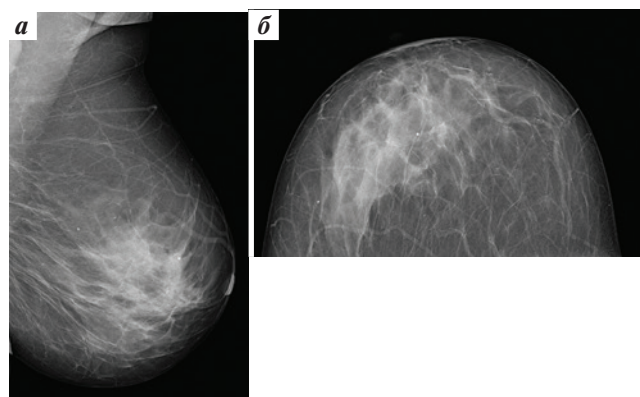
Пациентка 42 лет, в апреле 2019 г. заметила увеличение лимфатических узлов в левой подмышечной области (рис. 5).



**Рис. 5.** Увеличение лимфатических узлов в левой подмышечной области у пациентки 42 лет

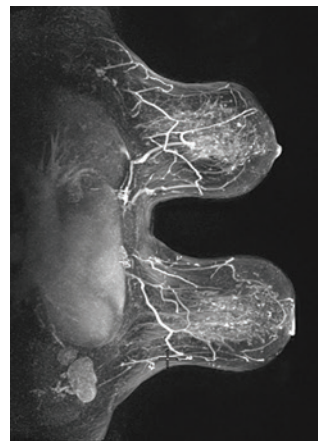
**Fig. 5.** Enlargement of lymph nodes in the left axillary area in a 42-year-old patient

В мае—июне 2019 г. пациентка проходила обследование по месту жительства, по результатам которого очаговых образований в молочных железах выявлено не было, и больная была оставлена под динамическое наблюдение. В августе 2019 г. выполнено повторное обследование по месту жительства, выявлены изменения метастатического характера в аксиллярных лимфатических узлах слева. Далее пациентка обратилась в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. На маммограммах обеих молочных желез — диффузно расположенные единичные микрокальцинаты и частично обызвествленные кисты до 0,2 см в диаметре с усилением сосудистого рисунка с обеих сторон; фрагментарно — аксиллярные лимфатические узлы слева гомогенной структуры (рис. 6). По данным МРТ на фоне железистой и жировой ткани изменений сигнала, патологических накоплений парамагнетика не выявлено (рис. 7).



**Рис. 6.** Маммография молочных желез: диффузно расположенные единичные микрокальцинаты и частично обызвествленные кисты до 0,2 см в диаметре с усилением сосудистого рисунка с обеих сторон

**Fig. 6.** Mammography: diffuse rare small calcified areas and partially calcified cysts up to 0.2 cm in diameter with increased vascularity on both sides



**Рис. 7.** Магнитно-резонансная томография молочных желез: на фоне железистой и жировой ткани изменений сигнала, патологических накоплений парамагнетика не выявлено

**Fig. 7.** Magnetic resonance image of the breast: no signal changes or pathological accumulation of contrast agent against the background of glandular and adipose tissue

В обеих молочных железах определяются кальцинаты до 0,2—0,3 см. Ретромаммарные зоны симметричные с обеих сторон, отеков, накоплений парамагнетика не выявлено. В левой аксиллярной области определяются лимфатические узлы максимальными размерами  $3,9 \times 2,0$  (в поперечнике)  $\times 2,9$  см. Лимфатические узлы средостения: парастернально слева — до 0,7 см. При УЗИ обеих молочных желез: слева в верхненаружном квадранте, у соска — перестройка структуры ткани молочной железы и рядом прилежащее гипоехогенное образование размерами  $1,0 \times 0,6$  см, требующие уточнения; слева — конгломерат лимфатических узлов размерами  $3,3 \times 2,0$  см. Выполнена трепанобиопсия подозрительного участка. Цитологическое исследование: эритроциты, группы клеток кубического эпителия без атипии. Гистологическое



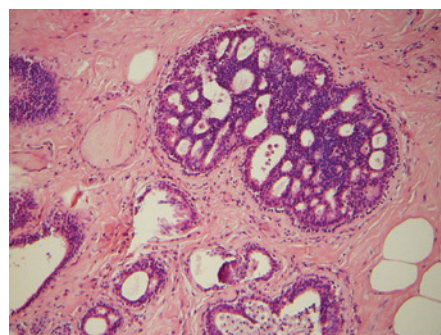
исследование: элементов злокачественной опухоли в пределах присланного материала не обнаружено. Выполнена биопсия лимфатического узла слева; цитологическое исследование: эритроциты, лимфоидные элементы немного, комплексы полиморфных клеток, принадлежащих раку типа железистого без признаков специфичности. Гистологическое исследование: в лимфатическом узле метастаз рака солидно-железистого строения. Иммуногистохимическое исследование (иммунофенотипирование): в лимфатическом узле метастаз инфильтративного протокового РМЖ II степени злокачественности. Эстрогеновые рецепторы 80 %, прогестероновые рецепторы 75 %, *cerb-B20*, *Ki-67* 20 %. В клетках рака обнаружена экспрессия *GATA-3*, маммоглобина, не обнаружена экспрессия *GCDFP 15*. Пациентке был установлен диагноз *TxN3M0*. На 1-м этапе проведено 4 курса неоадьювантной полихимиотерапии по схеме АС, 4 курса паклитакселом. После 8 курсов неоадьювантной полихимиотерапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения парастеральных и аксиллярных лимфатических узлов. По данным МР-маммографии и КТ (рис. 8) парастерально слева на уровне I–II межреберий отмечается уменьшение лимфатических узлов с  $6 \times 12$  до  $4 \times 5$  мм (II межреберье), в I межреберье четко не визуализируется. В левой молочной железе отмечаются диффузно расположенные мелкие кальцинаты 1 мм, уменьшение неравномерного уплотнения железы, преимущественно в верхних отделах, без четкой визуализации узла. В левой аксиллярной области отмечается уменьшение узлов: максимальный  $12 \times 14 \times 13$  мм (2 рядом узла), ранее конгломерат  $35 \times 29 \times 20$  мм.



**Рис. 8.** Маммография (а) и компьютерная томография (б): парастерально слева на уровне I–II межреберий отмечается уменьшение лимфатических узлов с  $6 \times 12$  до  $4 \times 5$  мм (II межреберье), в I межреберье четко не визуализируется. В левой молочной железе отмечаются диффузно расположенные мелкие кальцинаты 1 мм, уменьшение неравномерного уплотнения железы, преимущественно в верхних отделах, без четкой визуализации узла

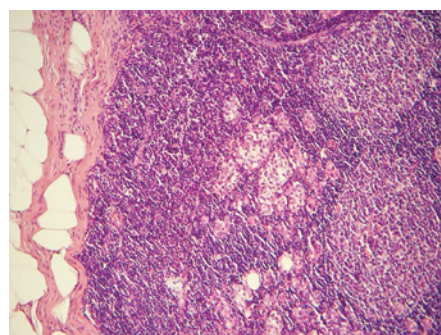
**Fig. 8.** Mammography (a) and computed tomography scan (b): reduction in the size of lymph nodes from  $6 \times 12$  mm to  $4 \times 5$  mm (2<sup>nd</sup> intercostal space) in the left parasternal area; lymph nodes in the 1<sup>st</sup> intercostal space are not visualized. In the left breast, there are diffuse small calcified areas (1 mm) and a decrease in density, primarily in the upper parts without clear visualization of the node

При обследовании по органам и системам данных, указывающих на отдаленное метастазирование, не выявлено. Вторым этапом пациентке было проведено хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии по Маддену и видеоассистированной парастеральной лимфаденэктомии. Плановое гистологическое исследование: ткань молочной железы — разрастание мягкоэластичной серой ткани с мелкими кистами. Микроскопическое описание: инфильтративный протоковый РМЖ с признаками лечебного патоморфоза IV степени. Обнаружены 2 очага потокового рака *in situ*. В 3 аксиллярных лимфатических узлах из 15 — метастазы протокового РМЖ. В парастеральных лимфатических узлах — метастазы протокового РМЖ. Ниже представлены микрофотографии препарата с изображением очага протокового РМЖ *in situ*, grade 1, представленного кривозной структурой (рис. 9); метастаза инфильтративного компонента протокового РМЖ в корковом слое подмышечного лимфатического узла (рис. 10); лечебного патоморфоза РМЖ: в представленном фрагменте опухоли — миксоматоз стромы, воспалительный полиморфноклеточный инфильтрат, фиброзная ткань (рис. 11). По результатам полученного исследования установлен окончательный диагноз: ур *T4bN3M0*.



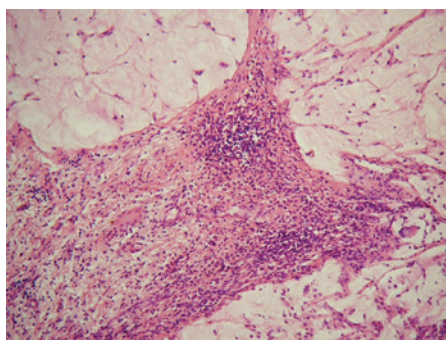
**Рис. 9.** Очаг протокового рака молочной железы *in situ*, grade 1, представленный кривозной структурой. Окрасивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$

**Fig. 9.** Nidus of grade 1 ductal breast carcinoma *in situ* represented by cribriform structure. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$



**Рис. 10.** Метастаз инфильтративного компонента протокового рака молочной железы в корковом слое подмышечного лимфатического узла. Окрасивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$

**Fig. 10.** Metastasis from the infiltrative component of ductal breast carcinoma to the cortical layer of the axillary lymph node. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$



**Рис. 11.** Лечебный патоморфоз рака молочной железы: миксоматоз стромы, воспалительный полиморфноклеточный инфильтрат, фиброзная ткань. Окрасивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$

**Fig. 11.** Therapeutic pathomorphosis of breast cancer: myxomatous stromal changes, inflammatory polymorphonuclear infiltrate, and fibrous tissue. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$

Вышеописанный обзор литературы и представленные клинические примеры, несомненно, подтверждают всеобщее утверждение об уникальности ОРМЖ, который требует более детального и мультидисциплинарного подхода на этапе диагностики и выбора тактики лечения.

Таким образом, анализируя данные литературы и собственные клинические примеры данной формы РМЖ, мы можем сделать следующие выводы:

- лимфаденопатия метастатического характера в подмышечной области требует исключения метастатического поражения лимфатических узлов, в первую очередь связанного с развитием РМЖ. Для этого необходимо проведение комплексного обследования молочных желез (маммография,

УЗИ молочных желез, МРТ) и биопсии лимфатического узла с выполнением гистологического и иммуногистохимического исследований, а при необходимости и проведение иммунофенотипирования для определения тканевой принадлежности опухоли;

- отсутствие изменений в молочной железе при различных видах исследований при наличии подтвержденных патоморфологически метастатических лимфатических узлов на ипсилатеральной стороне на диагностическом этапе не исключает наличия рака в молочной железе;
- ОРМЖ выявляется на более распространенных стадиях заболевания (N1–3), что, как правило, требует проведения неоадьювантного системного лекарственного лечения, которое должно назначаться на основании данных гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфатического узла, факторов прогноза и др.;
- хирургическое лечение не предполагает органосохраняющие операции ввиду отсутствия изменений в ткани молочной железы. Методом выбора остается выполнение мастэктомии. Возможность сохранения кожно-жирового чехла и выполнения одномоментного реконструктивного хирургического вмешательства с использованием имплантата/экспандера сомнительна, нет возможности определить гистологическую чистоту кожно-жирового чехла. В плане реконструкции оптимально использовать реконструкцию кожно-мышечными или кожно-жировыми лоскутами, как одномоментно, так и в отсроченном порядке, а также отсроченную двухэтапную реконструкцию с использованием экспандера.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Terada M., Aachi Y., Sawaki M. et al. Occult breast cancer may originate from ectopic breast tissue present in axillary lymph nodes. *Breast Cancer Res Treat* 2018;172(1):1–7. DOI: 10.1007/s10549-018-4898-4.
2. Ahmed I., Dharmarajan K., Tiersten A. et al. A unique presentation of occult primary breast cancer with a review of the literature. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:102963. DOI: 10.1155/2015/102963.
3. Wildiers H., van Calster B., van de Poll-Franse L.V. et al. Relationship between age and axillary lymph node involvement in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2931–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.7619.
4. Liu L., Zhang J., Chen M. et al. Anemia and thrombocytopenia as initial symptoms of occult breast cancer with bone marrow metastasis: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(45):e8529. DOI: 10.1097/MD.00000000000008529.
5. Satomi T., Nakatsukasa K., Taguchi T. A case of bone marrow carcinomatosis of occult breast cancer treated effectively with fulvestrant. *Gan To Kagaku Ryoho* 2018;45(9):1381–4.
6. Xu R., Li J., Zhang Y. et al. Male occult breast cancer with axillary lymph node metastasis as the first manifestation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(51):e9312. DOI: 10.1097/MD.00000000000009312.
7. He M., Liu H., Jiang Y. A case report of male occult breast cancer first manifesting as axillary lymph node metastasis with part of metastatic mucinous carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1038.
8. Holm-Rasmussen E.V., Jensen M.-B., Balslev E. et al. Reduced risk of axillary lymphatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149:229–36. DOI: 10.1007/s10549-014-3225-y.
9. Ugras S., Stempel M., Patil S., Morrow M. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status predict lymphovascular invasion and lymph node involvement. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3780–86. DOI: 10.1245/s10434-014-3851-y.
10. Кукленко Т.В. Отдаленные результаты лечения оккультного рака молочной железы. *Креативная хирургия и онкология* 2014;(1–2): 17–21. [Kuklenko T.V. Long-term treatment outcomes in patients with occult breast cancer. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology* 2014;(1–2): 17–21. (In Russ.).]

**Вклад авторов**

В.А. Солодкий, О.С. Ходорович: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

Т.В. Шерстнева: получение данных для анализа, анализ полученных данных на диагностическом этапе;

О.П. Блиznyukov, И.А. Лазукина: получение данных для анализа, анализ полученных данных на диагностическом и послеоперационном этапах;

А.А. Калинина-Масри: написание текста рукописи;

Л.Б. Канахина: обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

V.A. Solodkiy, O.S. Khodorovich: developing the study design, data analysis;

T.V. Sherstneva: data collection, data analysis at diagnostic stage;

O.P. Bliznyukov, I.A. Lazukina: data collection, data analysis at diagnostic and postoperative stages;

A.A. Kalinina-Masri: article writing;

L.B. Kanakhina: reviewing of publications of the article's theme.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.А. Калинина-Масри / A.A. Kalinina-Masri: <https://orcid.org/0000-0002-8265-1848>

Л.Б. Канахина / L.B. Kanakhina: <https://orcid.org/0000-0003-0260-1478>

И.А. Лазукина / I.A. Lazukina: <https://orcid.org/0000-0003-2350-8141>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patients gave written informed consent to the publication of their data.