

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-46-57



Поражения молочной железы с неопределенным злокачественным потенциалом

И.В. Высоцкая¹, И.А. Гладиллина², В.Ю. Кирсанов¹, Н.В. Понедельникова², Е.А. Ким¹, В.Е. Пономарев¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Елена Анатольевна Ким helene-kim@yandex.ru

В статье рассматривается своеобразная группа заболеваний молочной железы, относящаяся к категории В3 по классификации BI-RADS, – так называемые поражения с неопределенным злокачественным потенциалом. Приводятся основные сведения, касающиеся их биологического поведения и современных тактических подходов к ведению пациенток с подобными изменениями в молочной железе. Рассматривается возможность консервативного ведения, а также минимализация хирургического пособия в случаях показаний к нему – до вакуумной аспирационной биопсии. Помимо этого обсуждается значимость данных заболеваний для последующего развития преинвазивного и инфильтративного рака.

Ключевые слова: папиллярные поражения, радиальный рубец, лобулярная неоплазия, филоидные опухоли, атипичные гиперплазии, вакуумная аспирационная биопсия, преинвазивный рак, инфильтративный рак молочной железы

Для цитирования: Высоцкая И.В., Гладиллина И.А., Кирсанов В.Ю. и др. Поражения молочной железы с неопределенным злокачественным потенциалом. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):46–57. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-46-57.

Lesions of the breast with uncertain malignant potential

I. V. Vysotskaya¹, I. A. Gladilina², V. Yu. Kirsanov¹, N. V. Ponedelnikova², E. A. Kim¹, V. E. Ponomarev¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Elena Anatolyevna Kim helene-kim@yandex.ru

The article deals with a peculiar group of breast diseases, which belongs to the B3 category according to the BI-RADS classification, the so-called lesions with undefined malignant potential. The basic information concerning their biological behavior and modern tactical approaches to the management of patients with similar changes in the mammary gland are presented. The possibility of conservative management, as well as the minimization of surgical aid, in cases of indications for it, up to vacuum aspiration biopsy is being considered. In addition, the significance of these diseases for the subsequent development of pre-invasive and infiltrative cancer is discussed.

Key words: papillary lesions, radial scar, lobular neoplasia, phylloides tumors, atypical hyperplasia, vacuum aspiration biopsy, pre-invasive cancer, infiltrative breast cancer

For citation: Vysotskaya I. V., Gladilina I. A., Kirsanov V. Yu. et al. Lesions of the breast with uncertain malignant potential. Opuholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(2):46–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-46-57.

Тема доброкачественных заболеваний молочной железы охватывает широкий спектр состояний, как распространенных, так и редких, которые могут потребовать дополнительного обследования, удаления или наблюдения.

Цель глубокого понимания доброкачественных заболеваний молочной железы состоит в 3 аспектах:

- 1) облегчить, когда это возможно, симптомы, связанные с доброкачественными заболеваниями молочной железы;
- 2) отличить доброкачественные заболевания от злокачественных;
- 3) выявить пациенток с повышенным риском развития рака молочной железы, чтобы можно было начать усиленное наблюдение или профилактическую терапию.

При некоторых доброкачественных состояниях может увеличиваться риск развития рака в будущем, и этот риск должен быть учтен в выборе тактики ведения и разъяснен пациентке во время обследования и лечения.

Современные знания о доброкачественных заболеваниях молочных желез зачастую неоднозначны. Существуют разделы, которые хорошо освещены как с теоретических, так и с практических подходов. Наряду с этим есть ряд заболеваний, в трактовке биологического поведения и прогностических исходов которых специалисты придерживаются неоднозначных позиций.

Подобная ситуация касается весьма своеобразной группы заболеваний, по данным визуализации трактуемых как категория ВЗ — «поражения с неопределенным злокачественным потенциалом» [1]. Интерес к этим процессам связан с несколькими аспектами, такими как неоднозначность визуальных данных, трудности (в ряде случаев) морфологической диагностики, отсутствие единых стандартов лечения и последующего ведения пролеченных больных.

В данную категорию включен ряд состояний, среди которых одни являются редкими по частоте встречаемости, другие диагностируются в большей доле клинических случаев [1–5].

Предметом обсуждения в настоящей работе является категория ВЗ, включающая папиллярные поражения, филоидные опухоли (ФО), радиальный рубец (РР) и гиперплазии молочных желез.

Несколько фактов касательно предмета обсуждения:

1. Очаги неопределенного злокачественного потенциала в молочной железе (очаги ВЗ) представляют собой гетерогенную группу изменений с общим риском злокачественности 9,9–35,1 %.
2. Для этих поражений сейчас предлагается ввести 2 новые категории: подразделение категории ВЗ на В3а для доброкачественных изменений, потенциально связанных со злокачественностью (на-

пример, РР и внутритротоковые папилломы), и В3б для более тревожных атипичных эпителиальных пролифераций.

3. Некоторые исследования указывают на то, что поражения ВЗ преимущественно трансформируются в протоковую карциному *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) и низкодифференцированные инвазивные опухоли.
4. Недооценка злокачественности при удаленных поражениях ВЗ (апгрейд) в среднем составляет до 35 % и связана, в первую очередь, с увеличением размера поражения и наличием атипии, а не с характером маммографических изменений.
5. Исторически открытое хирургическое иссечение (ОИ) было рекомендовано для всех поражений ВЗ. Однако в последнее десятилетие наметилась тенденция к малоинвазивной биопсии молочной железы или чрескожному иссечению с использованием вакуумного устройства (вакуумная аспирационная биопсия; vacuum assisted biopsy, VAB), позволяющему удалить больший объем ткани, эквивалентный небольшому широкому местному иссечению, при сохранении той же диагностической точности, что при открытой хирургии.

В целом, классическое отношение к категории ВЗ складывается из нескольких подходов:

- 1) наблюдение (определяемое как 6-месячная или ежегодная маммография и/или ультразвуковое исследование в зависимости от результатов визуализации);
- 2) иссечение при помощи VAB;
- 3) ОИ [1, 3, 4].

В ряде случаев, по мнению некоторых авторов, выжидательная тактика неприемлема, а основной рекомендацией является выполнение биопсии молочной железы. И тому есть ряд причин: 1) расхождение между результатами гистологического исследования и визуализацией (это самый важный фактор); 2) наличие остаточного поражения и его размер. Чем больше очаг поражения, тем более вероятно следует рекомендовать открытую биопсию. Для рекомендации VAB с ультразвуковым наведением размер новообразования не должен превышать 2,5–3,0 см. Из других учитываемых факторов отмечаются повышенный личный риск, наличие солидного очага при ультразвуковом исследовании, сопутствующие кальцинаты внутри очага поражения [1–3].

Таким образом, перед нами стоят несколько вопросов, дискуссия по поводу которых актуальна:

1. Если core-биопсия (core needle biopsy, CNB) подтвердила поражение ВЗ по данным визуализации, следует ли его иссекать?
2. Если да, то как? С помощью VAB или ОИ?
3. Если VAB подтвердила очаг поражения ВЗ при гистологическом исследовании и очаг был полностью

удален по данным визуализации, является ли это приемлемым или следует провести повторную VAB или ОИ?

Папиллярные поражения. Папиллярные новообразования — неоднородная группа, составляющая примерно 10 % всех доброкачественных и 0,5–2,0 % злокачественных поражений. Они делятся на папилломы и папилломы с атипией, содержащие элементы атипичной гиперплазии или классическую лобулярную неоплазию (ЛН). Оба типа принадлежат к категории В3. Интрадуктальная папиллома является наиболее распространенным типом папиллярных образований.

В 80 % случаев папилломы клинически выявляются при обращении пациентки по поводу спонтанного кровянистого или серозного выделения из соска. Реже они обнаруживаются при пальпации или являются случайной находкой при обследовании [6–12].

Цитологическая оценка папиллом часто затруднительна. При CNB их также иногда не удается диагностировать из-за хрупкости строения [7, 9, 10].

В случае любой гистологической неопределенности относительно наличия миоэпителиальных клеток полезно применение иммуногистохимического исследования (маркеры: p63, базальные цитokerатины и эстрогеновые рецепторы) [10].

Повышенный риск развития рака наблюдается при мультифокальном поражении. Этот риск удваивается при центральной папилломе и утраивается при периферической [6, 11].

Фактором, связанным с более высоким риском развития злокачественного компонента, является присутствие симптомов (выделения из сосков, пальпируемое образование).

Риск апгрейда при иссечении после гистологической биопсии составляет в среднем 16 % и различается

в случаях наличия или отсутствия атипичных изменений [6, 7, 10].

В табл. 1 и 2 представлены основные исследования, касающиеся апгрейда папиллом без атипии и при сопутствующих атипичных изменениях.

Как видно из представленных таблиц, частота апгрейда до рака при хирургическом иссечении после данных биопсии при папилломах без атипии гораздо ниже (разброс от 2 до 13 %), чем в случаях наличия последней (разброс 38–48 %, т. е. практически у каждой 2-й пациентки).

В связи с этим рекомендации по тактике ведения подобных пациенток должны сводиться к следующему:

1. Папиллярное поражение, которое видно на изображении, необходимо удалить при помощи VAB.
2. Более крупные поражения, которые нельзя полностью удалить с помощью VAB, требуют открытого удаления.

В дальнейшем оправдано наблюдение [6, 8, 9, 11, 12].

Филлоидные опухоли. ФО встречаются редко — в 1–2 % случаев всех биопсий молочной железы. Классификация Всемирной организации здравоохранения делит их на 3 категории: доброкачественные, пограничные и злокачественные.

Доброкачественные и пограничные ФО являются поражениями категории В3. Злокачественные ФО к данной категории не относятся, они включены в категорию В5.

При том что диагностическая точность цитологического исследования результатов тонкоигольной аспирационной биопсии не выше 30 %, при ретроспективном анализе совпадений биопсийного (CNB) и послеоперационного гистологических заключений доля соответствий не превышает 60 %.

Таблица 1. Доля доброкачественных папиллом, верифицированных как атипичные или злокачественные при послеоперационном обследовании после хирургической резекции (апгрейд до рака)

Table 1. Proportion of benign papillomas verified as atypical or malignant during postoperative examination after surgical resection (upgrade to cancer)

Исследование Study	Результат core-биопсии Core-biopsy result	Результаты после хирургической резекции Results after surgical resection			Апгрейд до рака, n (%) Upgrade to cancer, n (%)
	Папиллярное поражение без атипии, n Papillary lesion without atypia, n	Атипия (атипичная дольковая гиперплазия или лобулярная неоплазия), n (%) Atypia (atypical lobular hyperplasia or lobular neoplasia), n (%)	Протоковый рак in situ, n Ductal carcinoma in situ, n	Инфильтративный протоковый или дольковый рак, n Infiltrative ductal or lobular carcinoma, n	
C. Wiratkapun et al., 2013	52	17 (33,0)	0	0	0
F. Pareja et al., 2016	171	39 (22,8)	2	2	4 (2,3)
M. Rizzo et al., 2012	234	42 (17,9)	19	2	21 (9,0)
S. Bianchi et al., 2015	68	19 (27,9)	5	4	9 (13,2)

Таблица 2. Доля папиллом с атипией, классифицированной как рак *in situ* или инвазивный рак после хирургической резекции
Table 2. Proportion of papillomas with atypia classified as carcinoma *in situ* or invasive cancer after surgical resection

Исследование Study	Результат core-биопсии Core-biopsy result		Результаты после хирургической резекции Results after surgical resection	Апгрейд до рака, n (%) Upgrade to cancer, n (%)
	Папиллярное поражение с атипией (атипичная дольковая гиперплазия/атипичная лобулярная гиперплазия), n Papillary lesions with atypia (atypical lobular hyperplasia), n	Протоковый рак <i>in situ</i> , n Ductal carcinoma <i>in situ</i> , n	Инфильтративный протоковый или дольковый рак, n Infiltrative ductal or lobular carcinoma, n	
C. Wiratkapun et al., 2013	32	10	2	12 (38,0)
M. Rizzo et al., 2012	42	14	2	16 (38,0)
S. Bianchi et al., 2015	46	7	15	22 (48,0)

Доброкачественные и пограничные ФО ассоциированы с риском локального рецидива в 15 и 17 % случаев, и с риском отдаленного рецидива – в 0,1 и 0,2 % случаев соответственно [1, 3, 13–15].

Анализ результативности хирургического лечения ФО выявил следующее: при доброкачественных ФО риск местного рецидива после хирургического иссечения возрастает, когда очаг поражения соприкасается с хирургическими краями. Поэтому оптимальным объемом считается удаление новообразования в пределах здоровых тканей [1, 13–15].

Отношение к иссечению доброкачественных и пограничных ФО несколько различается. Так, если при доброкачественном характере новообразования после «чистой» резекции нет никакой корреляции между отступом от края и риском рецидива, в случае пограничной ФО риск местного рецидива после хирургического иссечения увеличивается при краях <10 мм. В этом смысле критерий «чистоты» края резекции имеет чрезвычайно большое значение [15].

В табл. 3 приведены исследования за последние 5 лет, посвященные оценке биологического поведения ФО (доброкачественных и пограничных) при различных тактических подходах.

Анализируя таблицу, необходимо отметить единство большинства авторов во мнении о том, что остаточная опухоль после VAB – основное показание к ОИ. По данным J.Н. Youk (2015), ее наблюдают у 55 % пациенток. С другой стороны, А.І. Sevinc (2018) не считает положительный край маркером местного рецидивирования, изучив число локальных возвратов у пациенток как с доброкачественными, так и с пограничными ФО.

В соответствии с рекомендациями Second International Consensus Conference On Lesions of Undetermined Malignant Potential of the Breast (B3 lesions), которая проходила в 2018 г., итоговыми выводами по ведению

пациенток с доброкачественными и пограничными ФО были следующие:

1. ФО, верифицированные по данным CNB, должны быть подвергнуты ОИ с «чистыми» краями.
2. При случайном обнаружении при VAB без каких-либо соответствующих результатов визуализации наблюдение доброкачественного поражения оправдано.
3. Пограничные и злокачественные образования требуют повторного иссечения для получения «чистых» краев [1, 3, 13–15].

Радиальный рубец. РР – редкая и интересная патология. По клиническим проявлениям она протекает под маской классического рака молочной железы. Аналогичные данные можно получить и при трактовке рентгенологических данных. РР можно обнаружить во время скрининговой маммографии, еще чаще – с помощью томосинтеза.

Оптимальным вариантом верификации РР является CNB или VAB, при которых диагноз чаще всего и ставится [16, 17].

Не так давно было предложено определение комплексного склерозирующего поражения. Подобная терминология неслучайна, поскольку при анализе морфологических биоптатов РР можно разделить на группу без атипии и группу с сопутствующими атипичными изменениями, такими как атипичные протоковые или дольковые гиперплазии. Чаще данная ситуация связана с большим объемом поражения (>1 см) [18].

При РР, ассоциированном с атипией (такой как атипия плоского эпителия, атипичная протоковая или дольковая неоплазия), лечение может быть таким же, как рекомендовано в случаях присутствия только атипичных изменений. После хирургического удаления средний апгрейд составляет 7 % (для сравнения: после VAB и без атипии – всего 1 %).

Таблица 3. Результаты хирургического лечения филоидных опухолей категории В3
Table 3. Outcomes of surgical treatment for В3 phylloides tumors

Исследование Study	Число пациенток/дизайн исследования Number of patients/study design	Результат/выводы Results/conclusion
J. H. Youk, 2015	n = 41 (доброкачественные ФО) n = 27 (ОИ после VAB) n = 41 (benign PT) n = 27 (OE after VAB)	Апгрейд до злокачественных ФО после ОИ – 8,7 %; остаточная опухоль после VAB – 55 %. ОИ после VAB необходимо всегда Upgrade to malignant PT after OE – 8.7 %; residual tumor after VAB – 55 %. VAB should be always followed by OE
Q. Ouyang, 2016	n = 225 (доброкачественные ФО) n = 117 (ОИ) n = 108 (VAB) n = 225 (benign PT) n = 117 (OE) n = 108 (VAB)	Нет различий в безрецидивной выживаемости после ОИ и VAB No difference in relapse-free survival after OE and VAB
M. Co, 2017	n = 146 n = 126 (ОИ) n = 20 (VAB) n = 146 n = 126 (OE) n = 20 (VAB)	После VAB можно не делать ОИ, если нет остаточной опухоли No OE is necessary after VAB if there is no residual tumor
M. Shaaban, 2017	n = 1702 (доброкачественные ФО) (12 исследований) «Чистый» край; отступ 1 мм; отступ 10 мм; фокальное вовлечение края n = 1702 (benign PT) (12 studies) Clear margin; 1 mm indent; 10 mm indent; focal involvement of the margin	Отсутствуют различия в рецидивировании при отступе в 1 и 10 мм. Для доброкачественных ФО приемлем отступ в 1 мм. Число местных рецидивов возрастает при фокальном вовлечении края No difference in the recurrence rate between groups with 1 mm indent and 10 mm indent. A 1 mm indent is acceptable for benign PT. The number of local relapses increases in case of focal involvement of the margin
A. I. Sevinc, 2018	n = 122 (пограничные и доброкачественные ФО) Отступ ≤1 мм – 15 (12 %) пациенток; отступ 2–10 мм – 48 (40 %) пациенток; отступ ≥10 мм – 16 (13 %) пациенток; положительный край – 43 (35 %) пациентки n = 122 (borderline and benign PT) Indent ≤1 mm – 15 (12 %) patients; indent 2–10 mm – 48 (40 %) patients; indent ≥10 mm – 16 (13 %) patients; positive margin – 43 (35 %) patients	Местных рецидивов нет во всех группах. Положительный край не является 100 % маркером местного рецидива No local relapses in all groups. Positive margin is not a 100 % predictor of local recurrence

Примечание. VAB – вакуумная аспирационная биопсия; ОИ – открытое иссечение (хирургическое); ФО – филоидные опухоли.
Note. VAB – vacuum-assisted aspiration biopsy; OE – open excision (surgical); PT – phylloides tumors.

Тактические подходы более противоречивы при РР без атипичных поражений.

В случаях РР, диагностированных с помощью CNB или VAB, необходимо учитывать следующее:

- 1) точные и детальные рентгенологические и патоморфологические корреляции;
- 2) поражения размером <10 мм имеют более низкую скорость апгрейда;
- 3) гистология имеет жизненно важное значение для оценки наличия или отсутствия атипичных признаков в пределах поражения [17].

Таблица 4 иллюстрирует современные исследования, посвященные оценке тактики ведения пациенток с диагнозом РР. Авторы рассматривали возможности VAB и необходимость применения хирургического иссечения при простых и атипичных РР.

Основной рекомендацией, вытекающей из выводов приводимых выше исследований, является следующее: РР, а также комплексное склерозирующее поражение, которое видно при рентгенологическом исследовании, следует подвергнуть терапевтическому иссечению с помощью VAB. После этого оправдано наблюдение [16–22].

Плоская эпителиальная неоплазия (ПЭН). Обычно ПЭН диагностируется при биопсиях молочной железы, которые проводятся по поводу кальцинатов, обнаруженных на скрининговых маммограммах. По данным иммуногистохимических исследований в большинстве случаев иммунофенотип поражения отрицателен для базальных цитокератинов и положителен для рецепторов эстрогена, что роднит его с более серьезными с прогностической точки зрения процессами. Взаимосвязь между ПЭН

Таблица 4. Тактика лечения пациенток с диагнозом «радиальный рубец»

Table 4. Treatment strategy for patients diagnosed with radial scar

Исследование Study	Дизайн Design	Апгрейд Upgrade	Выводы Conclusion
Kim et al., 2016 [19]	n = 88 (PP при CNB/VAB) 63 (72 %) с ОИ n = 88 (RS at CNB/VAB) 63 (72 %) with OE	При ОИ – 1/63 (1,5 %) At OE – 1/63 (1.5 %)	Изолированный PP может не служить основанием для планового хирургического иссечения, учитывая относительно низкие показатели развития рака Isolated RS may not be an indication for elective surgical excision, considering relatively low risk of cancer
Leong et al., 2016 [20]	n = 219 (PP при CNB) 161 (74 %) с ОИ n = 219 (RS at CNB) 161 (74 %) with OE	При ОИ – 1/161 (0,6 %) At OE – 1/161 (0.6 %)	Хирургическое иссечение не требуется, если PP обнаружен при биопсии без сопутствующего пролиферативного поражения, но все же показано, когда PP связан с АДГ или дольковой неоплазией Surgical excision is not required if RS is detected at biopsy without concomitant proliferative lesions, but is still indicated when RS is associated with ADH or lobular neoplasia
Li et al., 2016 [21]	n = 403 («плохой» PP при CNB) 220 (54,6 %) с ОИ n = 403 (“bad” RS at CNB) 220 (54.6 %) with OE	2/220 (0,9 %) – рак 44/220 (20 %) – АДГ 13/220 (5,9 %) – классическая лобулярная неоплазия 2/220 (0.9 %) – cancer 44/220 (20 %) – ADH 13/220 (5.9 %) – classical lobular neoplasia	Консервативное наблюдение с визуализацией, а не хирургическое удаление может быть более подходящим для изолированного PP Conservative follow-up with imaging is more appropriate than surgical removal for isolated RS
Nassar et al., 2015 [18]	n = 38 (PP) Апгрейд при ОИ n = 38 (RS) Upgrade at OE	При ОИ: 4/38 (10 %) – рак; 7/38 (18 %) – высокорисковые поражения (1 случай АДГ, 6 случаев классической лобулярной неоплазии) At OE: 4/38 (10 %) – cancer; 7/38 (18 %) – high-risk lesions (1 case of ADH, 6 cases of classical lobular neoplasia)	Рекомендуется ОИ PP >1,0 см с подозрительными рентгенографическими данными или при несоответствии гистологических и визуальных данных OE is recommended for RS greater than 1.0 cm with suspicious X-ray data and discrepant histological and clinical findings
Park et al., 2016 [17]	n = 10 («плохой» PP при CNB) n = 10 («bad» RS at CNB)	Нет при ОИ None at OE	При «чистом» PP на CNB в ОИ нет необходимости In case of clear RS at CNB, it is not necessary to perform OE
Kalife et al., 2016 [22]	n = 100 (PP при CNB) 41 пациентка подвергнута ОИ n = 100 (RS at CNB) 41 patients have undergone OE	При ОИ: 4/41 (10 %) случаев с атипией. Нет случаев злокачественности At ОИ: 4/41 (10 %) cases of atypia. No cases of malignancy	Для пациенток с PP/РРЛН без ассоциированной злокачественной атипией по данным CNB достаточно тщательного последующего наблюдения с помощью визуализации For patients with RS/RSLN and no associated malignant atypia (according to CNB), careful follow-up with imaging is sufficient
Ferreira et al., 2017 [16]	n = 113 (PP) n = 25 (CNB) n = 88 (VAB) n = 113 (RS) n = 25 (CNB) n = 88 (VAB)	При ОИ: 22/113 (20 %). Риск апгрейда: тип биопсии (CNB или VAB); наличие атипии At OE: 22/113 (20 %). Upgrade risk: type of biopsy (CNB or VAB); presence of atypia	При адекватной VAB риск апгрейда и развития злокачественного новообразования значительно снижается, поэтому показания к эксцизионной биопсии не абсолютны Adequate VAB significantly reduces the risk of upgrade and malignancy, so the indications for excision biopsy are not absolute

Примечание. PP – радиальный рубец; РРЛН – радиальный рубец/радиальный рубец + лобулярная неоплазия; АДГ – атипичная протоковая (дуктальная) гиперплазия; CNB – core-биопсия; VAB – вакуумная аспирационная биопсия; ОИ – открытое иссечение (хирургическое).

Note. RS – radial scar; RSLN – radial scar/radial scar + lobular neoplasia; ADH – atypical ductal hyperplasia; CNB – core needle biopsy; VAB – vacuum-assisted aspiration biopsy; OE – open excision (surgical).

и раком все еще находится в процессе установления, но доступные данные позволяют предположить, что риск местного рецидивирования или прогрессирования до инвазивного рака является низким. Считается, что ПЭН

связана с незначительным повышением риска развития рака молочной железы (в 1–2 раза). Апгрейд после VAB или CNB чаще всего связан с сопутствующей атипичной протоковой гиперплазией или DCIS [23, 24].

Таблица 5. Плоская эпителиальная неоплазия. Основные исследования

Table 5. Squamous epithelial neoplasia. Main studies

Исследование Study	Дизайн Design	Апгрейд Upgrade	Выводы Conclusion
Schiaffino et al., 2018	ПЭН по данным VAB ($n = 48$) SEN according to VAB ($n = 48$)	ПЭН при VAB (2 %) SEN at VAB (2 %)	Хирургическое иссечение может быть не необходимым у пациенток с VAB-диагнозом изолированной ПЭН без остаточных микрокальцинатов после процедуры Surgical excision may not be necessary in patients with isolated SEN (according to VAB) without residual calcified areas after the procedure
C.C. Yu et al., 2018	$n = 128$ Обновление ПЭН на VAB $n = 128$ SEN renewal at VAB	Нет None	При удалении кальцинатов открытое иссечение не требуется Open excision is not required in case of calcified area removal
Z. McCroskey et al., 2018	ПЭН по данным VAB ($n = 43$), ПЭН/АДГ по данным VAB ($n = 18$), ПЭН/ДН по данным VAB ($n = 8$) SEN according to VAB ($n = 43$); SEN/ADH according to VAB ($n = 18$); SEN/LH according to VAB ($n = 8$)	Нет None	В иссечении нет необходимости при «чистой» ПЭН и ПЭН с АДГ, ограниченной ≤ 2 терминальными протоково-дольковыми единицами, если по крайней мере 90 % кальцинатов были удалены при биопсии Patients with clear SEN and SEN/ADH limited to ≤ 2 terminal ductal-lobular units do not require excision if at least 90 % of calcified areas were removed at biopsy
L.R. Lamb et al., 2017	«Чистая» ПЭН по данным CNB/VAB. Обновление ($n = 200$) и последующая дея- тельность ($n = 8$) Clear SEN according to CNB/VAB. Update ($n = 200$) and follow-up ($n = 8$)	ПЭН при CNB/VAB (2,5 %) SEN at CNB/VAB (2.5 %)	Рекомендуется наблюдение, а не хирургическое иссечение Follow up rather than surgery is recommended
V. Dialani et al., 2014	$n = 37$ Изолированная ПЭН по данным VAB $n = 37$ Isolated SEN according to VAB	ПЭН при VAB (6,9 %) SEN at VAB (6.9 %)	Если после CNB нет остаточных микрокальцинатов, наблюдение с помощью визуализации в качестве альтернативы хирур- гическому вмешательству может быть разумным вариантом If the are no residual calcified areas after CNB, follow-up with imaging can be a reasonable alternative to surgery
A.A. Acott et al., 2016	$n = 46$ Изолированная ПЭН по данным CNB $n = 46$ Isolated PEN according to CNB	ПЭН при CNB (2 %) SEN at CNB (2 %)	Может потребовать тщательного наблюдения May require careful monitoring
J.S. Berry et al., 2016	ПЭН по данным CNB 11 % SEN according to CNB 11 %	$n = 27$ (ПЭН при CNB) $n = 27$ (SEN at CNB)	Только пациентки с анамнезом рака молочной железы при CNB должны приступать к эксцизионной биопсии Only patients with a history of breast cancer should undergo excision biopsy when necessary
P.M.Y. Chan et al., 2017	$n = 195$ Изолированная ПЭН по данным CNB $n = 195$ Isolated SEN according to CNB	—	Неоперативное ведение доказанной биопсией ПЭН можно рассматривать при отсутствии АДГ и рентгенологически-патологического диссонанса Non-operative management can be considered for patients with SEN confirmed by biopsy in case of no ADH and radiological and pathological discrepancies

Примечание. ПЭН – плоская эпителиальная неоплазия; АДГ – атипичная протоковая (дуктальная) гиперплазия; ДГ – дольковая гиперплазия; CNB – core-биопсия; VAB – вакуумная аспирационная биопсия.

Note. SEN – squamous epithelial neoplasia; ADH – atypical ductal hyperplasia; LH – lobular hyperplasia; CNB – core needle biopsy; VAB – vacuum-assisted aspiration biopsy.

В табл. 5 приведены основные исследования, характеризующие лечебную тактику в отношении ПЭН.

подавляющее большинство авторов считают, что в случае ПЭН по данным CNB или VAB возможно динамическое наблюдение. Хирургическое иссечение показано при наличии сопутствующей атипии или при анамнестических данных о раке молочной железы, подтвержденном гистологически [23, 25, 26].

Рекомендации современных руководств отдают предпочтение наблюдению при ПЭН, если очаг поражения невелик и рентгенологические находки были полностью удалены с помощью CNB или VAB.

Поражение, содержащее ПЭН, которое видно на изображении, должно быть удалено с помощью VAB. После этого оправдано наблюдение [24, 27–29].

Атипичные гиперплазии. По данным исследовательской группы из клиники Мэйо, в США ежегодно проводится более 1 млн биопсий с доброкачественными результатами. Среди них примерно в 10 % случаев обнаруживается атипичная гиперплазия, т. е. у 100 000 пациенток. В этой группе риск рака молочной железы возрастает на 1 % в год, после 5 лет – на 7 %, после 10 лет – на 13 %, а после 25 лет заболевает каждая 3-я женщина.

При этом большое значение имеет мультифокальность. Так, при наличии более 3 фокусов атипии заболевание развивается в 47 % случаев, при наличии 1 фокуса – в 24 % [30–32].

Атипичная протоковая (дуктальная) гиперплазия (АДГ). АДГ представляет собой неопластическую интрадуктальную пролиферацию, ограниченную 1 терминальной протоково-дольковой единицей, обычно размером ≤ 2 мм.

Молекулярно-биологические характеристики АДГ схожи с таковыми DCIS, поэтому *in situ* поражение с качественными признаками АДГ не может быть определено отделено от части более крупной DCIS по результатам биопсии (CNB или VAB). Для АДГ характерны:

- рецепторопозитивность, которая определяется в 97 % случаев;
- иммуногистохимическая экспрессия *ceb-B2* наблюдается редко, в отличие от DCIS с высокой степенью клеточной атипии;
- повышение уровня экспрессии циклина D1 описывается в 27–57 % наблюдений;
- ядерное накопление p53 в АДГ и DCIS низкой степени клеточной атипии отсутствует.

Почти 90 % случаев АДГ дает отрицательную реакцию с антителами к высокомолекулярным цитокератинам. Это важный признак в дифференциальной диагностике атипичной и обычной протоковой гиперплазии молочной железы [30, 33].

В 50 % наблюдений АДГ обнаруживается потеря гетерозиготности 1 и более хромосом аналогично инвазивному протоковому раку.

Помощь в дифференцировке могут оказать оценка размера поражения и количества очагов АДГ в биоптатах, а также особенности визуализации, тип иглы, ассоциация с кальцинатами и некрозом. Более 2 очагов и признаки некроза в биоптате косвенно свидетельствуют о DCIS.

Апгрейд при АДГ составляет 2–50 % и зависит от типа биопсии, возраста пациентки и наличия микрокальцинатов по данным визуализации [32, 34].

Изучению биологических особенностей поведения и тактических подходов к ведению пациенток при диагностированной гистологически АДГ посвящено достаточно большое количество работ. На основании этих исследований основными рекомендациями для практической деятельности специалисты считают следующее:

1. Поражение, содержащее АДГ, диагностированное с помощью CNB или VAB, должно подвергаться открытому хирургическому удалению, даже если кажется, что оно полностью удалено при VAB.
2. В особых ситуациях (особенно в пожилом возрасте) возможно наблюдение, так как большинство форм инфильтративного рака, которые развиваются после АДГ, представляют собой небольшие образования низкой степени злокачественности, люминального А подтипа.

Наблюдение также необходимо после ОИ, поскольку такие пациентки имеют более высокий риск развития рака в оперированной и контралатеральной молочной железе [31, 34–36].

Дольковая (лобулярная) неоплазия. ЛН включает в себя большой спектр атипичных интралобулярных пролифераций терминальной протоково-дольковой единицы молочной железы.

Классическая ЛН по классификации Всемирной организации здравоохранения включает классическую дольковую карциному *in situ* (lobular carcinoma *in situ*, LCIS) и атипичную лобулярную гиперплазию (АЛГ), которые составляют подавляющее большинство ЛН [37–44].

К редким морфологическим вариантам относят плеоморфную ЛН и ЛН с комедонекрозом. Данные поражения включены в диагностическую категорию B5a [42, 43].

С точки зрения биологических характеристик в 88 % случаев при АДГ регистрируется рецепторопозитивность, а при диагностических трудностях на этапе гистологического исследования помогает использование иммуногистохимического исследования с Е-кадгерином и катенином P120. Это позволяет исключить АДГ и DCIS [38]. АЛГ/LCIS следует рассматривать как фактор риска, но как необязательный предшественник инвазивной карциномы молочной железы.

Относительный риск равен 8,0 для женщин с 3 или более очагами АЛГ в биоптате. Абсолютный риск

развития долькового или протокового рака молочной железы колеблется в пределах 1–2 % в год с кумулятивной долгосрочной частотой >20 % в 15 лет и 35 % в 35 лет. Риск двусторонний с преобладанием ипсилатерального процесса [37, 39].

В случае диагностики АДГ или LCIS при CNB степень недооценки варьирует от 3 до 17 % в зависимости от соответствия данных визуализации и морфологического исследования.

В случае неклассической LCIS коэффициент недооценки составляет около 50 %.

По мнению большинства исследователей, тактические подходы к ведению пациенток с ЛН сводятся к следующему:

1. Поражение, содержащее классическую ЛН, которая видна на изображении, должно быть подвергнуто иссечению с помощью VAB. После этого оправдано наблюдение, если нет остаточного поражения и расхождения патологоанатомического и визуального диагнозов.
2. Хирургическое иссечение рекомендовано в случаях классической ЛН в сочетании с другим поражением ВЗ, которое необходимо хирургически удалять, при наличии солидного компонента, а также при расхождениях гистологических и визуальных данных.
3. В этой группе пациенток также возможно использование антиэстрогенов или ингибиторов ароматазы в качестве химиопрофилактики инфильтративного заболевания. Подобная терапия снижает риск рака молочной железы на 50 %.

Морфологические варианты ЛГ (плеоморфные LCIS и LCIS комедо), о которых сообщается как о поражениях В5а, должны подвергаться хирургическому иссечению. Данная ситуация связана с высокой частотой апгрейда (в 25–60 % случаев) до инфильтративной карциномы при подобных морфологических вариантах ЛН [1, 40, 41, 43].

Обсуждение. Изучение доброкачественных заболеваний молочных желез до сих пор представляется чрезвычайно актуальной и интересной задачей. В современной клинической практике именно эти болезни составляют основную долю ежедневного маммологического потока. С другой стороны, часть из них является редкими и потому недостаточно изученными формами поражений. Это, безусловно, касается категории ВЗ, к которой по классическому определению относятся поражения с неопределенным злокачественным потенциалом. Основными вариантами данных заболеваний являются папиллярные поражения, различные варианты гиперплазий молочной железы, ФО и РР.

Изучение биологического поведения, значимость этих процессов как факторов риска развития инвазивного рака, а также тактические подходы в ведении данной категории пациенток – важные и не всегда

однозначно решаемые вопросы. Анализируя работы последнего пятилетия, мы попытались сформулировать основные мнения мировых исследователей касательно данных вопросов.

При папиллярных поражениях, к которым относятся внутритротоковые папилломы без атипии и с наличием таковой, частота апгрейда до рака при хирургическом иссечении после данных биопсии в первом случае гораздо ниже (разброс от 2 до 13 %), чем в случаях наличия последней (разброс 38–48 %, т.е. практически у каждой 2-й пациентки) [6, 7, 10]. В связи с этим рекомендации по тактике ведения подобных пациенток должны сводиться к следующему: папиллярное поражение, которое видно на изображении, необходимо удалить при помощи VAB. Более крупные поражения, которые нельзя полностью удалить с помощью VAB, требуют открытого удаления. В дальнейшем оправдано наблюдение [6, 8, 9, 11, 12].

В случае РР, ассоциированного с атипией, лечение может быть таким же, как рекомендовано в случаях присутствия только атипичных изменений. После хирургического удаления средний апгрейд составляет 7 %. При РР без атипии, а также при комплексном склерозирующем поражении, которое видно при рентгенологическом исследовании, следует применять терапевтическое иссечение с помощью VAB. После этого оправдано наблюдение [16–22].

Филлоидные опухоли – многообразная группа заболеваний, часть из которых, простые и пограничные, относят по биологическим характеристикам к категории ВЗ. Злокачественные поражения включены в категорию В5. Особенности данных заболеваний являются высокая частота местных рецидивов даже при простых ФО, а также возможность отдаленного рецидивирования. Основные рекомендации мировых исследователей при диагнозе ФО таковы: ФО, верифицированные по данным CNB, должны хирургически удаляться с «чистыми» краями и последующим наблюдением. Пограничные и злокачественные ФО требуют повторного иссечения для получения «чистых» краев [1, 3, 13–15].

Изучению биологических особенностей поведения и тактических подходов к ведению пациенток при диагностированной гистологически АДГ посвящено достаточно большое количество работ. На основании этих исследований основными рекомендациями для практической деятельности специалисты считают следующие: поражение, содержащее АДГ, диагностированное с помощью CNB или VAB, должно подвергаться открытому хирургическому удалению, даже если кажется, что оно полностью удалено при VAB. В особых ситуациях (особенно в пожилом возрасте) возможно наблюдение, так как большинство инфильтративных раков, которые развиваются после АДГ, представляют собой небольшие образования низкой степени

злокачественности, люминального А подтипа. Наблюдение также необходимо после ОИ, поскольку такие пациентки имеют более высокий риск развития рака в оперированной и контралатеральной молочной железе [31, 34–36].

Большинство исследователей, определяя тактику в отношении пациенток с ЛН, придерживаются подходов, свидетельствующих, что поражение, содержащее классическую ЛН, которая видна на изображении, должно быть подвергнуто иссечению с помощью VAB. После этого оправдано наблюдение, если нет остаточного поражения и расхождения патологоанатомического и визуального диагнозов. Хирургическое иссечение рекомендовано в случаях классической ЛН в сочетании с другим поражением ВЗ, которое необходимо хирургически удалять, при наличии солидного компонента, а также при расхождениях гистологических и визуальных данных (AGO). В этой группе пациенток также возможно использование антиэстрогенов или ингибиторов ароматазы в качестве химио-

профилактики инфильтративного заболевания. Подобная терапия снижает риск рака молочной железы на 50 %.

Морфологические варианты ЛГ (плеоморфные LCIS и LCIS комедо), о которых сообщается как о поражениях В5а, должны подвергаться хирургическому иссечению. Данная ситуация связана с высокой частотой апгрейда (в 25–60 % случаев) до инфильтративной карциномы при подобных морфологических вариантах ЛН [1, 40, 41, 43].

При ПЭН рекомендации современных руководств отдают предпочтение наблюдению, если очаг поражения невелик и рентгенологические находки были полностью удалены с помощью CNB или VAB. Поражение, содержащее ПЭН, которое видно на изображении, должно быть удалено с помощью VAB. После этого оправдано наблюдение. Хирургическое иссечение показано при наличии сопутствующей атипии или при анамнестических данных о раке молочной железы, подтвержденном гистологически [1, 23–25].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Clinical practice guidelines from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF): benign breast tumors. 2018.
2. Shaffer K. Can machine learning be used to create a model for improving management of high-risk breast lesions? *Radiology* 2018;286(3):819–21. DOI: 10.1148/radiol.2017172648.
3. NHS(2016) NHS breast screening program. Clinical guidelines for breast cancer screening. NHSBSP Publication No. 49, 4th edn, November 2016.
4. Thill M., Liedtke C., Muller V. et al. AGO Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with advanced and metastatic breast cancer: 2018 update. *Breast Care (Basel)* 2018;13(3):209–15. DOI: 10.1159/000489331.
5. Bahl M., Barzilay R., Yedidia A.B. et al. High-risk breast lesions: a machine learning model for predicting pathological renewal and reducing unnecessary surgical excision. *Radiology* 2018;286(3):810–18. DOI: 10.1148/radiol.2017170549.
6. Ahn S.K., Han W., Moon H.G. et al. Treatment of benign papilloma without atypia diagnosed by ultrasound needle core biopsy: an assessment system for predicting malignancy. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(1):53–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.10.214.
7. Armes J.E., Galbraith C., Gray J., Taylor K. The outcome of papillary lesions of the breast diagnosed by standard core needle biopsy within a BreastScreen Australia service. *Pathology* 2017;49(3):267–70. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.12.346.
8. Khan S., Diaz A., Archer K.J. et al. Papillary lesions of the breast: to excise or observe? *Breast J* 2018;24(3):350–5. DOI: 10.1111/tbj.12907.
9. Ko D., Kang E., Park S.Y. et al. The management strategy of benign solitary intraductal papilloma on breast core biopsy. *Clin Breast Cancer* 2017;17(5):367–72. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.03.016.
10. Niinikoski L., Hukkinen K., Leidenius M.H.K. et al. Breast Lesion Excision System in the diagnosis and treatment of intraductal papillomas: a feasibility study. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(1):59–66. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.10.213.
11. Tran H.T., Mursleen A., Mirpour S. et al. Papillary breast lesions: association with malignancy and upgrade rates on surgical excision. *Am Surg* 2017;83(11):1294–7.
12. Yang Y., Fan Z., Liu Y. et al. Is surgical excision necessary in breast papillomas 10 mm or smaller at core biopsy. *Oncol Res Treat* 2018;41(1–2):29–34. DOI: 10.1159/000481097.
13. Kim H., Kim E.K., Son E.J. et al. A phyllodes tumor is diagnosed after ultrasound vacuum excision: should it be followed by surgical excision? *Ultrasound Med Biol* 2015;41(3):741–7. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.004.
14. Sevinc A.I., Aksoy S.O., Guray Durak M., Balci P. Is the extent of surgical resection important in patient outcome in benign and borderline phyllodes tumors of the breast? *Turk J Med Sci* 2018;48(1):28–33. DOI: 10.3906/sag-1704-47.
15. Shaaban M., Barthelmes L. Benign phyllodes tumours of the breast: (over) treatment of margins: a literature review. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(7):1186–90. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.10.019.
16. Ferreira A.I., Borges S., Sousa A. et al. Radiation scar of the breast: can surgery be avoided? *Eur J Surg Oncol* 2017;43(7):1265–72. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.01.238.
17. Park Wee, Kim E.K., Kim M.J. et al. Mammographic occult asymptomatic radiation scars/complex sclerosing lesions on ultrasound-guided needle core biopsy: follow-up may be recommended. *Ultrasound Med Biol* 2016;42(10):2367–71. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.004.
18. Nassar A., Connors A.L., Celik B. et al. Radiation scars/complex sclerosing lesions: clinical and pathological correlation study from a single institution. *Anne Diagn Patol* 2015;19(1):24–8. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2014.12.003.
19. Kim E.M., Hankins A., Cassity J. et al. Diagnosis of isolated radial scar with core biopsy: is surgical excision necessary? *SpringerPlus* 2016;5:398. DOI: 10.1186/s40064-016-1993-z.
20. Leong R.I., Koli M.K., Zeizafun N. et al. Radiation scar in percutaneous breast biopsy that does not require surgery.

- J Am Coll Surg 2016;223(5):712–6.
DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.08.003.
21. Li Z., Ranade A., Zhao C. Abnormal results of subsequent surgical excision of a radial scar on a breast nucleus needle biopsy. *Hum Patol* 2016;48:76–80.
DOI: 10.1016/j.humpath.2015.06.028.
 22. Kalife E.T., Lourenco A.P., Baird G.L., Wang Y. Clinical and radiographic follow-up examination for biopsy diagnosis of radiation scar/radiation sclerosing lesion without other atypias. *Breast J* 2016;22(6):637–44.
DOI: 10.1111/tbj.12645.
 23. Berry J.S., Trappey A.F., Vreeland T.J. et al. Analysis of clinical and pathologic factors of pure, flat epithelial atypia on core needle biopsy to aid in the decision of excision or observation. *J Cancer* 2016;7(1):1–6. DOI: 10.7150/jca.12781.
 24. Rudin A.V., Hoskin T.L., Fahy A. et al. Flat epithelial atypia on core biopsy and upgrade to cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24(12):3549–58.
DOI: 10.1245/s10434-017-6059-0.
 25. Acott A.A., Mancino A.T. Flat epithelial atypia on core needle biopsy, must we surgically excise? *Am J Surg* 2016;212(6):1211–3.
DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.09.019.
 26. Chan P.M.Y., Chotai N., Lai E.S. et al. Majority of flat epithelial atypia diagnosed on biopsy do not require surgical excision. *Breast* 2018;37:13–7.
DOI: 10.1016/j.breast.2017.10.005.
 27. McCroskey Z., Sneige N., Herman C.R. et al. Flat epithelial atypia in directional vacuum-assisted biopsy of breast microcalcifications: surgical excision may not be necessary. *Mod Pathol* 2018;31(7):1097–106.
DOI: 10.1038/s41379-018-0035-5.
 28. Samples L.S., Rendi M.H., Frederick P.D. et al. Surgical implications and variability in the use of the flat epithelial atypia diagnosis on breast biopsy specimens. *Breast* 2017;34:34–43.
DOI: 10.1016/j.breast.2017.04.004.
 29. Schiaffino S., Gristina L., Villa A. et al. Flat epithelial atypia: conservative management of patients without residual microcalcifications post-vacuum-assisted breast biopsy. *Br J Radiol* 2018;91(1081):20170484. DOI: 10.1259/bjr.20170484.
 30. Hartmann L.C. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:78–89.
 31. Co M., Kwong A., Shek T. Factors affecting the under-diagnosis of atypical ductal hyperplasia diagnosed by core needle biopsies: a 10-year retrospective study and review of the literature. *Int J Surg (Lond Engl)* 2018;49:27–31.
DOI: 10.1016/j.ijssu.2017.11.005.
 32. Donaldson A.R., McCarthy C., Goraya S. et al. Breast cancer risk associated with atypical hyperplasia and lobular carcinoma in situ initially diagnosed on core-needle biopsy. *Cancer* 2018;124(3):459–65.
DOI: 10.1002/cncr.31061.
 33. Menes T.S., Kerlikowske K., Lange J. et al. Subsequent breast cancer risk following diagnosis of atypical ductal hyperplasia on needle biopsy. *JAMA Oncol* 2017;3(1):36–41.
DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3022.
 34. Pena A., Shah S.S., Fazzio R.T. et al. Multivariate model to identify women at low risk of cancer upgrade after a core needle biopsy diagnosis of atypical ductal hyperplasia. *Breast Cancer Res Treat* 2017;164(2):295–304.
DOI: 10.1007/s10549-017-4253-1.
 35. Latronico A., Nicosia L., Faggian A. et al. Atypical ductal hyperplasia: our experience in the management and long term clinical follow-up in 71 patients. *Breast* 2018;37:1–5.
DOI: 10.1016/j.breast.2017.10.003.
 36. Menen R.S., Ganesan N., Bevers T. et al. Long-Term safety of observation in selected women following core biopsy diagnosis of atypical ductal hyperplasia. *Ann Surg Oncol* 2017;24(1):70–6.
DOI: 10.1245/s10434-016-5512-9.
 37. Muller K.E., Roberts E., Zhao L., Jorns J.M. Isolated atypical lobular hyperplasia diagnosed on breast biopsy: low upgrade rate on subsequent excision with long-term follow-up. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(3):391–5.
DOI: 10.5858/arpa.2017-0155-OA.
 38. Szynglarewicz B., Kasprzak P., Halon A., Matkowski R. Lobular carcinoma *in situ* of the breast – correlation between minimally invasive biopsy and final pathology. *Archiv Med Sci* 2017;13(3):617–23.
DOI: 10.5114/aoms.2016.61815.
 39. Mao K., Yang Y., Wu W. et al. Risk of developing second breast cancer after lobular carcinoma in situ depending on hormone receptor status. *PloS One* 2017;12(5):e0176417.
DOI: 10.1371/journal.pone.0176417.
 40. Schmidt H., Arditi B., Wooster M. et al. Observation versus excision of lobular neoplasia on a breast medullary needle biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(3):649–54.
DOI: 10.1007/s10549-017-4629-2.
 41. Sen L.Q., Berg W.A., Hooley R.J. et al. A basic breast biopsy showing lobular carcinoma in situ should be excised and observation for atypical lobular hyperplasia is reasonable. *AJR Am J X-ray* 2016;207(5):1132–45.
DOI: 10.2214/AJR.15.15425.
 42. Fasola C.E., Chen J.J., Jensen K.C. et al. Characteristics and clinical outcomes of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast J* 2018;24(1):66–9.
DOI: 10.1111/tbj.12843.
 43. Flanagan M.R., Randy M.H., Calhounke Anderson B.O., Javid S. Pleomorphic lobular carcinoma *in situ*: X-ray pathological features and clinical treatment. *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4263–9.
DOI: 10.1245/s10434-015-4552-x.
 44. Sullivan M.E., Khan S.A., Sullu Y. et al. Variants of lobular carcinoma *in situ* in the breast nucleus: potential for misdiagnosis, update rate with surgical excision, and practical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(7):1024–8.
DOI: 10.1043/2009-0300-OA.1.

Вклад авторов

И.В. Высоцкая: концепция и дизайн работы, анализ данных и написание статьи;

И.А. Гладиллина: анализ результатов, написание и редактирование статьи;

В.Ю. Кирсанов: анализ результатов, написание статьи;

Н.В. Понедельникова: анализ результатов, концепция и дизайн работы;

Е.А. Ким: концепция и дизайн работы, редактирование статьи;

В.Е. Пономарев: концепция и дизайн работы.

Authors' contributions

I.V. Vysotskaya: article concept and design, data analysis and article writing;

I.A. Gladilina: data analysis, article writing and editing;

V.Yu. Kirsanov: data analysis, article writing;

N.V. Ponedelnikova: data analysis, article concept and design;

E.A. Kim: article concept and design, article editing;

V.E. Ponomarev: article concept and design.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Высоцкая / I.V. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8814-636X>

И.А. Гладиллина / I.A. Gladilina: <https://orcid.org/0000-0002-2481-0791>

В.Ю. Кирсанов / V.Yu. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0003-0040-3136>

Н.В. Понедельникова / N.V. Ponedelnikova: <https://orcid.org/0000-0002-8047-3523>

Е.А. Ким / E.A. Kim: <https://orcid.org/0000-0003-4893-8770>

В.Е. Пономарев / V.E. Ponomarev: <https://orcid.org/0000-0003-0153-3311>

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.