



© А.Г. Кудайбергенова<sup>1</sup>, Т.Ю. Семиглазова<sup>1</sup>, О.И. Понасенко<sup>1</sup>,  
 Н.С. Михаськова<sup>1</sup>, М.С. Кобышева<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>1,2</sup>

## Особые гистологические типы рака молочной железы. Благоприятный прогноз

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Asel G. Kudaibergenova<sup>1</sup>, Tatiana Yu. Semiglazova<sup>1</sup>, Olga I. Ponasenko<sup>1</sup>,  
 Nadezhda S. Mikhaskova<sup>1</sup>, Maria S. Kobysheva<sup>1</sup>, Vladislav V. Semiglazov<sup>1,2</sup>

## Special Histological Types of Breast Cancer. Favorable prognosis

<sup>1</sup>N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation

Рак молочной железы (РМЖ) по своим клиническим, морфологическим и биологическим характеристикам является гетерогенным заболеванием. Данные особенности влияют на клиническое течение, прогноз и ответ на системное лечение. В подавляющем числе случаев специалисты сталкиваются с инвазивным неспецифическим РМЖ и только в 5–15 % случаев — с инвазивным дольковым раком. Еще реже выявляются особые морфологические типы РМЖ.

Если для неспецифического РМЖ существуют четкие стандарты лечения, то для большинства особых типов их пока нет. Это отчасти связано с несоответствием их биологических характеристик клиническому течению. В частности, некоторые особые типы РМЖ с неблагоприятным иммуногистохимическим профилем могут характеризоваться хорошим прогнозом. Кроме того, в пределах одного морфологического типа встречаются гистологические подтипы как с благоприятным, так и с агрессивным течением. Оценить истинную эффективность классических методов лечения РМЖ достаточно сложно ввиду отсутствия клинических рандомизированных исследований, включающих больных с особыми типами заболевания. Основная доля научных публикаций по данной тематике ограничена небольшими ретроспективными исследованиями или описанием отдельных клинических случаев. В результате алгоритм лечения особых типов РМЖ иногда может не соответствовать биологическим характеристикам опухоли, а иногда и в корне отличаться от рекомендуемых стандартов лечения РМЖ. В настоящей публикации отражен анализ литературы и собственные данные, касающиеся особых типов РМЖ с благоприятным прогнозом. К таким типам относятся муцинозная карцинома, тубулярный рак, cribriformная карцинома, папиллярная карцинома, медулярный рак, апокриновый рак, аденосквамозный рак, секреторный рак, аденокистозный рак и ацинарно-клеточная карцинома молочной железы. Во второй части будут рассмотрены неблагоприятные типы и типы с неопределенным прогнозом.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; особые типы/подтипы рака молочной железы; муцинозная карцинома молочной железы; тубулярный рак молочной железы; cribriformная карцинома молочной железы; папиллярная карци-

Breast cancer (BC) is a heterogeneous disease, with different clinical, morphological and biological characteristics. These characteristics affect the clinical course of the disease, prognosis and response to systemic treatment. In the vast majority of cases, clinicians encounter invasive non-specific BC, with only 5–15 % of cases presenting as invasive lobular carcinoma. Special morphological subtypes of BC are identified even less often.

Although there are clear treatment standards for non-specific BC, there are none for most special forms. This is partly due to the discrepancy between their biological characteristics and clinical course. Some special variants of BC with an unfavorable immunohistochemical profile may, however, be characterized by a good prognosis. Additionally, both favorable and aggressive courses are encountered within one morphological variant. The true effectiveness of classical methods of treating BC is difficult to assess due to the lack of randomized clinical trials involving patients with special forms of the disease. Most scientific publications on this topic are limited to small retrospective studies or descriptions of individual clinical cases. Consequently, the treatment algorithm for special forms of BC may sometimes differ radically from the recommended standards of treatment and may not correspond to the biological characteristics of the tumor. This publication reflects an analysis of the literature and our own data on favorable forms of BC. These forms include mucinous carcinoma, tubular carcinoma, cribriform carcinoma, papillary carcinoma, medullary carcinoma, apocrine carcinoma, adenosquamous carcinoma, secretory carcinoma, adenoid cystic carcinoma, and acinar cell carcinoma of the breast. The second part considers those with an unfavorable or an uncertain prognosis.

**Keywords:** breast cancer; special subtypes of breast cancer; mucinous breast carcinoma; tubular breast cancer; cribriform breast carcinoma; papillary breast carcinoma; medullary breast cancer; apocrine breast cancer; adenosquamous breast

нома молочной железы; медуллярный рак молочной железы; апокринный рак молочной железы; аденосквамозный рак молочной железы; секреторный рак молочной железы; аденокистозный рак молочной железы; ацинарно-клеточная карцинома молочной железы

**Для цитирования:** Кудайбергенова А.Г., Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Михаськова Н.С., Кобышева М.С., Семиглазов В.В. Особые гистологические типы рака молочной железы. Благоприятный прогноз. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (3): 653-670.-DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2397

✉ Контакты: Понасенко Ольга Игоревна, ponasenkoolga@gmail.com

## Введение

Наблюдаемый в последнее время ренессанс интереса к особым формам РМЖ закономерен. В 1960-х гг. было открыто биологическое значение гормонального рецепторного статуса в раке молочной железы (РМЖ) и терапевтические эффекты тамоксифена, а позднее идентифицированы специфические наследственные мутации в генах-супрессорах опухолей *BRCA1* и *BRCA2* и был одобрен первый таргетный препарат, направленный на рецептор HER2, трастузумаб. В связи с этим гистологическая диагностика РМЖ стала более унифицированной с акцентом на фармакодиагностику, а интерес морфологов изменился с собственно диагностики на поиск предсказательных и прогностических признаков и оттачивание технологии иммуногистохимического исследования (ИГХ). Эти изменения сопровождались значительным улучшением прогностической классификации РМЖ, включая детальную оценку степени гистологической злокачественности в дополнение к оценке гормональных рецепторов и HER2-статуса, что нашло свое отражение в последнем, 8-м, издании руководства по стадированию AJCC [1], где, помимо сохранения традиционного анатомического стадирования, признана важность биологических и молекулярных переменных и введена прогностическая система стадирования с включением степени злокачественности опухоли, гормональных рецепторов (рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецептора прогестерона (РП) и статуса HER2.

Спустя более чем 30 лет утраты интереса к морфологической диагностике, навыка просмотра и фактически забвения, вызванных «коричневой революцией» внедрения ИГХ-методик, многие исследователи начали обращать внимание на несоответствие клинического течения и предполагаемого прогноза исходя из профиля ИГХ-маркеров. В качестве возможной причины было предположено наличие особого гистологического типа опухоли.

В многочисленных клинических исследованиях, посвященных изучению того или ино-

cancer; secretory breast cancer; adenosquamous cystic breast cancer; acinar cell breast carcinoma

**For Citation:** Asel G. Kudaibergenova, Tatiana Yu. Semiglazova, Olga I. Ponasenko, Nadezhda S. Mikhaskova, Maria S. Kobysheva, Vladislav V. Semiglazov. Special histological types of breast cancer. Favorable prognosis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 653-670.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2397

го препарата, в качестве критерия включения традиционно рассматривается не гистологический диагноз, а наличие/отсутствие того или иного предиктивного маркера, игнорируя гистологический диагноз. Вместе с тем гистологическая классификация ВОЗ [2] разделяет опухоли молочной железы (МЖ) на несколько неравных подгрупп: эпителиальные, неэпителиальные и эпителиально-миоэпителиальные опухоли в соответствии с гистогенезом опухоли. Неэпителиальные опухоли МЖ находятся за рамками текущей публикации. В табл. 1 представлена текущая классификация опухолей МЖ ВОЗ [2].

Гистологическое разнообразие карцином МЖ давно привлекало внимание морфологов, которые идентифицировали специфические морфологические и цитологические признаки, связанные с характерными клиническими проявлениями и/или исходами. Эти черты дают основу диагностики «гистологических типов».

Наиболее распространенным типом карциномы МЖ является так называемая инвазивная протоковая карцинома без дополнительных уточнений (*invasive ductal carcinoma, not otherwise specified* — IDC-NOS, ICD-O код 8500/3), или инвазивный рак молочной железы неспецифицированный (*invasive breast carcinoma, no special type* — IBC-NST, ICD-O код 8500/3), что является диагнозом исключения и включает карциномы, которые не проявляют достаточных характеристик для их классификации в один из специальных типов.

Из-за относительно низкой распространенности специальных типов РМЖ они не были систематически изучены в исследованиях, посвященных молекулярным подтипам и предсказанию риска рецидива на основе экспрессии генов.

Специальные типы РМЖ составляют до 25 % всех диагностированных случаев [3], и последнее издание классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) признает существование, по крайней мере, 17 различных гистологических специальных типов (рис. 1–4).

Таблица 1. Классификация ВОЗ, с изменениями 2020 г.

	Эпителиально-миоэпителиальные опухоли <ul style="list-style-type: none"> <li>• Эпителиально-миоэпителиальная карцинома, 8562/3</li> <li>• Аденомиоэпителиома с карциномой, 8983/3</li> </ul>
	Папиллярные опухоли <ul style="list-style-type: none"> <li>• Солидная папиллярная карцинома с инвазией, 8509/3</li> <li>• Внутрипротоковая папиллярная аденокарцинома с инвазией, 8503/3</li> <li>• Инкапсулированная папиллярная карцинома с инвазией, 8504/3</li> </ul>
Инвазивные карциномы молочной железы	
8500/3	Инфильтративная протоковая карцинома, БДУ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Медуллярная</li> <li>• С нейроэндокринной дифференцировкой</li> <li>• С остеокластоподобными стромальными гигантскими клетками</li> <li>• Плеоморфная</li> <li>• Хорионкарциноматозная</li> <li>• С меланоцитарными чертами</li> <li>• Онкоцитарная, 8290/3</li> <li>• Богатая липидами, 8314/3</li> <li>• Богатая гликогеном, 8315/3</li> <li>• Сальная, 8410/3</li> </ul>
8520/3	Инвазивная дольковая карцинома, БДУ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Классическая</li> <li>• Плеоморфная</li> </ul>
8211/3	Тубулярная карцинома
8201/3	Крибозная карцинома, БДУ
8480/3	Муцинозная аденокарцинома
8470/3	Муцинозная цистаденокарцинома, БДУ
8507/3	Инвазивная микропапиллярная карцинома молочной железы
8401/3	Апокриновая аденокарцинома
8575/3	Метапластическая карцинома БДУ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аденосквамозный рак низкой степени злокачественности</li> <li>• Фиброматозоподобная метапластическая карцинома</li> <li>• Плоскоклеточная карцинома</li> <li>• Веретенчатая/миоэпителиальная карцинома</li> <li>• Метапластическая карцинома с мезенхимальной дифференцировкой (хондроидной, остеоидной или другими типами мезенхимальной дифференцировки)</li> <li>• Смешанная метапластическая карцинома</li> </ul>
Редкие опухоли и опухоли типа опухолей слюнной железы	
8550/3	Ацинарноклеточная карцинома
8200/3	Аденокистозная карцинома <ul style="list-style-type: none"> <li>• Классическая аденокистозная карцинома</li> <li>• Солидно-базалоидная карцинома</li> <li>• Аденокистозная карцинома с трансформацией в высокозлокачественную</li> </ul>
8502/3	Секреторная карцинома
8430/3	Мукоэпидермоидная карцинома
8525/3	Плеоморфная аденокарцинома
8509/3	Карцинома из высоких клеток с обратной полярностью
Нейроэндокринные опухоли	
8240/3	Нейроэндокринная опухоль <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нейроэндокринная опухоль, БДУ/G1, 8240/3</li> <li>• Нейроэндокринная опухоль, G2, 8249/3</li> </ul>
8546/3	Нейроэндокринная карцинома, БДУ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нейроэндокринная карцинома, мелкоклеточная, 8041/3</li> <li>• Нейроэндокринная карцинома, крупноклеточная, 8013/3</li> </ul>

БДУ — без дополнительных уточнений.

**Table 1. The 2020 WHO Classification**

	Epithelial-myoepithelial tumours <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epithelial-myoepithelial carcinoma, 8562/3</li> <li>• Adenomyoepithelioma NOS, 8983/3</li> </ul>
	Papillary neoplasms <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solid papillary carcinoma with invasion, 8509/3</li> <li>• Intraductal papillary adenocarcinoma with invasion, 8503/3</li> <li>• Encapsulated papillary carcinoma with invasion, 8504/3</li> </ul>
Invasive breast carcinomas	
8500/3	Infiltrating duct carcinoma NOS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medullar</li> <li>• With neuroendocrine differentiation</li> <li>• With osteoclast-like stromal giant cells</li> <li>• Pleomorphic</li> <li>• Choriocarcinomatous</li> <li>• With melanocytic features</li> <li>• Oncocytic carcinoma, 8290/3</li> <li>• Lipid-rich carcinoma, 8314/3</li> <li>• Glycogen-rich carcinoma, 8315/3</li> <li>• Sebaceous carcinoma, 8410/3</li> </ul>
8520/3	Lobular carcinoma NOS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Classic</li> <li>• Pleomorphic</li> </ul>
8211/3	Tubular carcinoma
8201/3	Cribriform carcinoma NOS
8480/3	Mucinous adenocarcinoma
8470/3	Mucinous cystadenocarcinoma NOS
8507/3	Invasive micropapillary carcinoma of breast
8401/3	Apocrine adenocarcinoma
8575/3	Metaplastic carcinoma NOS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low-grade adenosquamous carcinoma</li> <li>• Fibromatous-like metaplastic carcinoma</li> <li>• Squamous cell carcinoma</li> <li>• Spindle cell/myoepithelial carcinoma</li> <li>• Metaplastic carcinoma with mesenchymal differentiation (chondroid, osteoid or other types of mesenchymal differentiation)</li> <li>• Mixed metaplastic carcinoma</li> </ul>
Rare and salivary gland-type tumours	
8550/3	Acinar cell carcinoma
8200/3	Adenoid cystic carcinoma <ul style="list-style-type: none"> <li>• Classic adenoid cystic carcinoma</li> <li>• Solid-basaloid adenoid cystic carcinoma</li> <li>• Adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation</li> </ul>
8502/3	Secretory carcinoma
8430/3	Mucoepidermoid carcinoma
8525/3	Polymorphous adenocarcinoma
8509/3	Tall cell carcinoma with reversed polarity
Neuroendocrine neoplasms	
8240/3	Neuroendocrine tumour <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroendocrine tumour, grade 1, 8240/3</li> <li>• Neuroendocrine tumour, grade 2, 8249/3</li> </ul>
8546/3	Neuroendocrine carcinoma NOS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroendocrine carcinoma, small cell, 8041/3</li> <li>• Neuroendocrine carcinoma, large cell, 8013/3</li> </ul>

NOS — not otherwise specified.

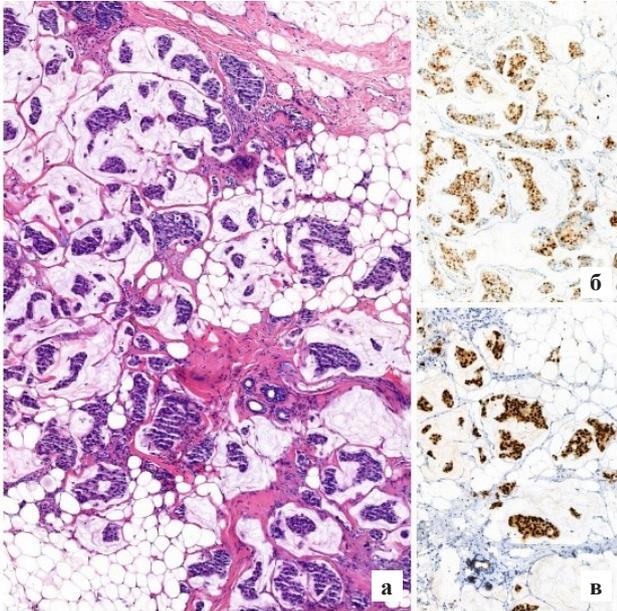


Рис. 1. Муцинозная карцинома. а. Гематоксилин-эозин — кластеры и пласты злокачественных клеток во внеклеточном муцине, разделенном фиброзными перегородками, ув. 10; б. Рецепторы эстрогенов — выраженная ядерная экспрессия, ув. 10; в. Рецепторы прогестерона — выраженная ядерная экспрессия, ув. 10.

Дополнительные микрофотографии в онлайн-приложении: рис. 5, 6 — HER2; рис. 7 — Ki67

Fig. 1. Mucinous carcinoma. а. H&E — clusters and layers of malignant cells in extracellular mucin, separated by fibrous septa (×10); б. ER — marked nuclear expression (×10); в. PR — marked nuclear expression (×10).

Additional microphotographs in the online supplement: Fig. 5 — HER2 (×10); Fig. 6 — HER2 (×10); Fig. 7 — Ki-67 (×10)

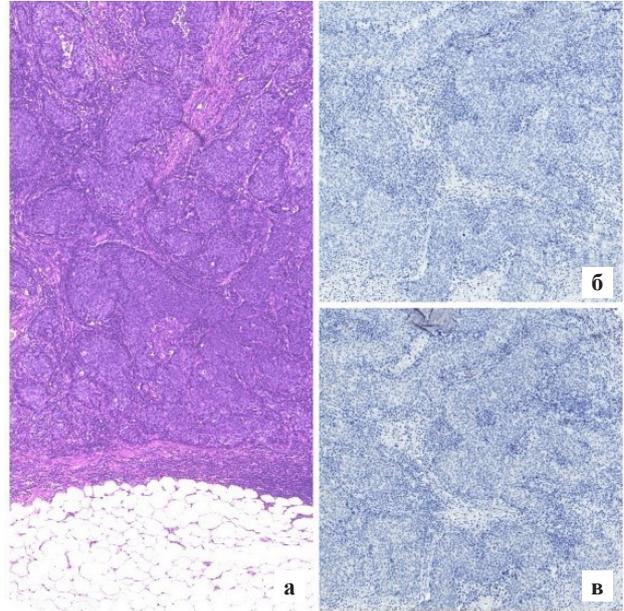


Рис. 2. Медуллярный рак. а. Гематоксилин-эозин — четко очерченное образование с характерным плотным лимфоцитарным инфильтратом, ув. 10; б. Рецепторы эстрогенов — отсутствие ядерной экспрессии, ув. 10; в. Рецепторы прогестерона — отсутствие ядерной экспрессии, ув. 10.

Дополнительные микрофотографии в онлайн-приложении: рис. 8 — HER2, рис. 9 — Ki67, рис. 10 — CK5/6

Fig. 2. Medullary carcinoma. а. H&E — Well-circumscribed tumor with dense lymphocytic infiltrate (×10); б. ER — Negative nuclear expression (×10); в. PR — Negative nuclear expression (×10). Additional microphotographs in the online supplement: Fig. 8 — HER2 (×10); Fig. 9 — Ki-67 (×10); Fig. 10 — CK5/6 (×10)

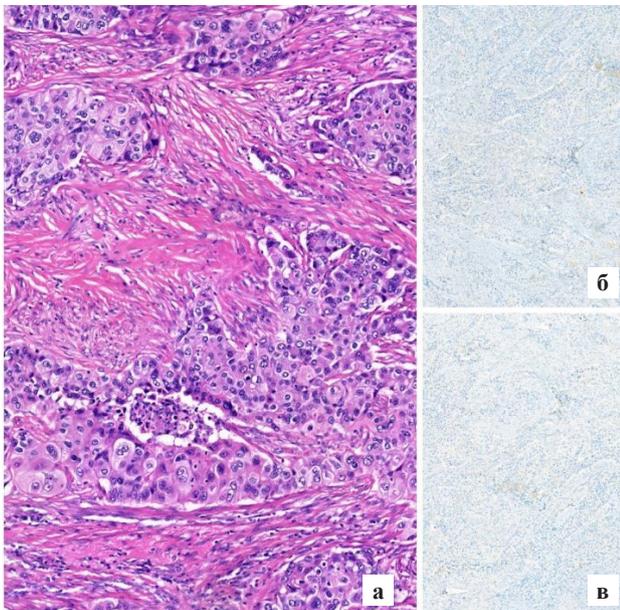


Рис. 3. Апокринный рак. а. Гематоксилин-эозин — обильная эозинофильная гранулярная цитоплазма, увеличенные ядра с выраженными ядрышками, ув. 10; б. Рецепторы эстрогенов — отсутствие ядерной экспрессии, ув. 10; в. Рецепторы прогестерона — отсутствие ядерной экспрессии, ув. 10.

Дополнительные микрофотографии в онлайн-приложении: рис. 11 — HER2; рис. 12 — Ki67; рис. 13 — рецепторы андрогенов

Fig. 3. Apocrine carcinoma. а. H&E — Abundant eosinophilic granular cytoplasm, enlarged nuclei with prominent nucleoli (×10); б. ER — Weak nuclear expression in individual tumor cells (×10); в. PR — Weak nuclear expression in individual tumor cells (×10).

Supplementary microphotographs in the online supplementary material: Fig. 11 — HER2 (×10); Fig. 12 — Ki-67 (×10); Fig. 13 — AR (×10)

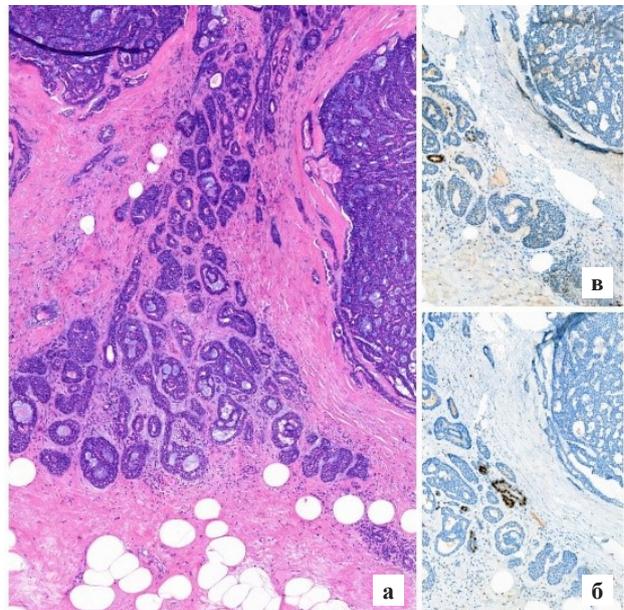


Рис. 4. Аденокистозный рак. а. Гематоксилин-эозин — популяции эпителиальных и миоэпителиально-базальных клеток, имеющих крибриформный, тубулярный характер роста, ув. 10; б. Рецепторы эстрогенов — отсутствие ядерной экспрессии, ув. 10; в. Рецепторы прогестерона — отсутствие ядерной экспрессии, ув. 10.

Дополнительные микрофотографии в онлайн-приложении: рис. 14 — HER2

Fig. 4. Adenoid cystic carcinoma. а. H&E — Populations of epithelial and myoepithelial-basal cells with cribriform and tubular growth patterns (×10); б. ER — Negative nuclear expression (×10); в. PR — Negative nuclear expression (×10).

Supplementary microphotographs in the online supplementary material: Fig. 14 — HER2

Было показано, что специальные типы РМЖ имеют разные биологические характеристики, что приводит к важным клиническим последствиям [4, 5]. Например, пациенты с тубулярной карциномой имеют показатели выживаемости, близкие к нормальной продолжительности жизни [6]. Несмотря на это, использование информации о специальных типах было ограничено при подборе терапии для пациентов с РМЖ, частично из-за отсутствия стандартизированных критериев для их диагностики и низкой воспроизводимости между наблюдателями.

В отечественной литературе широко распространено разделение РМЖ на протоковые и дольковые карциномы. Соответственно этому подходу, дольковый рак не является особым типом, а формой РМЖ, отличной от протокового рака. Поэтому все особые или специальные типы относятся не к популяции всех инвазивных карцином, а только к разделению среди протоковых и непротоковых карцином. Это вносит небольшую путаницу как в определение (дефиницию) особых типов; так и в их

статистический учет. Наиболее частым особым типом РМЖ, по данным многочисленных исследований, в том числе и ВОЗ, является дольковый рак [7]. На его долю приходится от 10 до 15 % всех инвазивных карцином МЖ. Этот тип опухоли мы рассмотрим отдельно.

В данной публикации отражен анализ литературы и собственные данные, касающиеся особых типов РМЖ с благоприятным прогнозом. Во второй части будут рассмотрены неблагоприятные типы и типы с неопределенным прогнозом. В отличие от классификации ВОЗ, где используются иммуногистохимические маркеры для выделения прогностических подгрупп в пределах инвазивного рака без дополнительных уточнений, а особые типы описаны в традиционной манере, мы отошли от этого принципа и использовали подход, предложенный Jenkins [8] по прогностическому значению каждого особого типа (табл. 2). Этот, а не канонический подход от ВОЗ нашел понимание у отечественных клиницистов. В табл. 3 отражены основные сравнительные характеристики особых форм РМЖ.

**Таблица 2. Классификация особых типов по прогностическому признаку**

Особые типы рака молочной железы с благоприятным прогнозом (РЭ- и РП- положительные)
Муцинозная карцинома Тубулярный рак Инвазивный криброзный рак Инвазивный папиллярный рак
Особые типы рака молочной железы с благоприятным прогнозом (РЭ- и РП-негативные или с низкой экспрессией)
Медуллярный рак Апокринная карцинома Аденосквамозный рак низкой степени злокачественности Секреторная карцинома и другие опухоли из когорты <i>salivary-like</i>
Особые типы рака молочной железы с неблагоприятным прогнозом
Плеоморфный дольковый рак Воспалительная карцинома молочной железы Метапластическая карцинома Нейроэндокринные карциномы Микропапиллярная карцинома
Особые типы рака молочной железы с неясным прогнозом
Богатая липидами карцинома Онкоцитарная карцинома Сальная карцинома Богатая гликогеном карцинома со светлыми клетками Муцинозная цистаденокарцинома

**Table 2. Classification of special types according to prognostic features**

Special forms of breast cancer with a favorable prognosis (ER- and PR-positive)
Mucinous carcinoma Tubular carcinoma Invasive cribriform carcinoma Invasive papillary carcinoma
Special forms of breast cancer with a favorable prognosis (ER- and PR-negative or with low expression)
Medullary cancer Apocrine adenocarcinoma Low-grade adenosquamous carcinoma Secretory carcinoma and other tumors from the salivary-like cohort
Special forms of breast cancer with poor prognosis
Pleomorphic lobular carcinoma Inflammatory breast carcinoma Metaplastic carcinoma Neuroendocrine carcinoma Micropapillary carcinoma
Special forms of breast cancer with an unclear prognosis
Lipid-rich carcinoma Oncocytic carcinoma Sebaceous carcinoma Glycogen-rich clear cell carcinoma Mucinous cystadenocarcinoma NOS

Таблица 3. Особые типы рака молочной железы с благоприятным прогнозом

Параметр	Гистологический тип рака молочной железы									
	Муцинозный	Тубулярный	Криброзный инвазивный	Папиллярный	Медулярный	Апокринный	Аденосквамозный рак низкой степени злокачественности	Секреторный	Аденокისტозный	Ацинарноклеточная
Частота	2–3 %	1–2 %	0,4 %	0,5 %	3–5 %	0,3–1 %	< 0,05 %	< 1 %	0,1 %	< 0,1 %
Возраст/ менопаузальный статус	Постменопауза	Постменопауза	54–63 года	Постменопауза	45–54 года	Постменопауза	Постменопауза	8–56 лет	Постменопауза	Пременопауза
Молекулярные характеристики	Отсутствие мутации <i>PIK3CA</i> , геномная неустойчивость редко	–	–	<i>IDH1</i> , <i>PIK3CA</i> мутации	Мутация <i>TP53</i> Экспрессия цитокератина 5/6; усиления 10p, 9p и 16q; потери 4p; и ампликоны 1q, 8p, 10p и 12p	<i>AP</i> (+), <i>PIK3CA/TP53</i> мутации, транслокации <i>FGFR2-TACC2</i>	<i>PIK3CA</i>	Экспрессия фузионного белка ETV6-NTRK3	Слияние генов <i>MUV-NFIB</i> (80 %), амплификация <i>FGFR2</i>	–
RЭ/РП (+)	До 100 %	До 100 %	Часто	Часто	–	3,8–60 % <i>AP</i> (+) 56–100 %	–	–	–	–
RЭ/РП (-)	–	–	–	–	Часто	Часто	Часто	Часто	Часто	Часто
HER2 (+)	Редко	Редко	Редко	Редко	Редко	30–60 %	Редко	Редко	Редко	Редко
N+	Редко	Редко (4–17 %)	Редко (16–25,5 %)	Редко	Редко	30–55 %	Редко	32–35 %	Редко	Редко
M+	Редко	Редко	Редко	Редко	Редко	24 %	Редко	Редко	Редко (чаще легкие)	Редко (чаще легкие, кости, печень)
Пятилетняя БСВ	94 %	98 %	> 90 %	97 %	95 %	72–100 %	> 90 %	> 90 %	> 90 %	–

БСВ — бессобытийная выживаемость, AP — рецепторы андрогенов.

Table 3. Special forms of breast cancer with a favorable prognosis

Characteristics	Histological type of breast cancer									
	Mucinous	Tubular	Cribiform (invasive)	Papillary	Medullary	Apocrine	Low Grade Adenosquamous Carcinoma	Secretory	Adenoid Cystic	Acinar cell
Frequency	2–3 %	1–2 %	0.4 %	0.5 %	3–5 %	0.3–1%	< 0.05 %	< 1 %	0.1 %	< 0.1 %
Age/ menopausal status	Postmenopause	Postmenopause	54–63 years	Postmenopause	45–54 years	Postmenopause	Postmenopause	8–56 years	Postmenopause	Premenopause
Molecular characteristics	No PIK3CA mutation, genomic instability rare	–	–	<i>IDH1</i> , <i>PIK3CA</i> mutation	<i>TP53</i> Mutation Cytokeratin 5/6 expression; gains of 10p, 9p, and 16q; losses of 4p; and amplicons of 1q, 8p, 10p, and 12p	<i>AR</i> (+), <i>PIK3CA/TP53</i> mutation, translocations <i>FGFR2-TACC2</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>ETV6-NTRK3</i> fusion protein expression	<i>MYB-NFIB</i> gene fusion (80%), <i>FGFR2</i> amplification	–
ER/PR+	Up to 100 %	Up to 100 %	Often	Often	–	3.8–60 % <i>AR</i> (+) 56–100 %	–	–	–	–
ER/PR-	–	–	–	–	Often	Often	Often	Often	Often	Often
HER2+	Rarely	Rarely	Rarely	Rarely	Rarely	30–60 %	Rarely	Rarely	Rarely	Rarely
N+	Rarely	Rarely	Rarely (16% — 25.5%)	Rarely	Rarely	30–55 %	Rarely	32–35 %	Rarely	Rarely
M+	Rarely	Rarely (4–17 %)	Rarely	Rarely	Rarely	24 %	Rarely	Rarely (more often lungs)	Rarely (more often lungs)	Rarely (more often lungs, hepar, bone)
5 year EFS	94 %	98 %	> 90 %	97 %	95 %	72–100 %	> 90 %	> 90 %	> 90 %	–

EFS — event-free survival; AR — androgen receptors.

### Особые типы РМЖ с благоприятным прогнозом (РЭ- и РП-положительные)

#### Муцинозная (слизистая) карцинома

Муцинозная карцинома (рис. 1, онлайн-приложение<sup>1</sup> — рис. 5–7) МЖ составляет до 2–3 % от всех первичных диагностированных эпителиальных опухолей МЖ [2]. Морфологическими отличительными чертами являются кластеры и пласты злокачественных клеток, располагающиеся во внеклеточном муцине и разделенные фиброзными перегородками. В зависимости от доли содержания муцина, существует классификация данных карцином на чистые (>90%) и смешанные (10–90%) подгруппы. Еще одной классификацией слизистых карцином является разделение на муцинозные карциномы с низкой клеточностью (тип А) и карциномы с высокой клеточностью (тип В). Существует мнение, что муцинозные карциномы типа В (с высокой клеточной плотностью) имеют общую геномную кластеризацию с нейроэндокринными карциномами.

Данный тип рака имеет низкую степень злокачественности. Опухоли с высокой степенью злокачественности рассматриваются как инвазивные протоковые карциномы с продукцией муцина [9]. Дифференциальный диагноз обычно не вызывает каких-либо затруднений, возможно, поэтому слизистый рак является вторым по частоте встречаемости после долькового рака. Тем не менее, следует помнить о таком редком состоянии, как мукоцеллоподобное образование, которое может вызвать определенные затруднения при оценке, в особенности, биопсийного материала. Перстневидноклеточная дифференцировка опухолевых клеток (внутриклеточная секреция слизи) не должна вводить патоморфологов в заблуждение относительно установки диагноза. Она может встречаться как при инвазивном дольковом раке, так при инвазивном протоковом раке и при метастатическом поражении МЖ из первичных опухолей другой локализации. Муцинозная карцинома ассоциирована с высокой частотой обнаружения экспрессии РЭ и РП и отсутствием амплификации HER2 [10, 11]. Молекулярно-генетически слизистая карцинома МЖ не ассоциирована с потенциально таргетируемыми находками в противовес муцинозным карциномам желудочно-кишечного тракта [2].

Слизистые карциномы МЖ чаще всего встречаются в постменопаузальном возрасте [10]. Вместе с тем наличие микропапиллярного компонента в чистой муцинозной карциноме характерно для более молодого возраста и ассоциировано со значительно более неблагоприятным исходом заболевания [12].

При выполнении ультразвукового исследования муцинозные карциномы молочной железы могут быть изоэхогенными из-за окружающей опухоль жировой клетчатки, что может привести к более поздней диагностике процесса [13]. Несмотря на это, большинство слизистых карцином отличаются более низкой степенью распространенности процесса по сравнению с инвазивным протоковым раком.

Вышеперечисленные особенности опухоли предполагают, что муцинозная карцинома молочной железы связана с более благоприятным прогнозом. В крупной группе пациентов со слизистой карциномой молочной железы (n = 11422) средний возраст установки диагноза составил 71 год. Всего у 12 % отмечено поражение лимфатических узлов, у 2 % было отдаленное распространенное заболевание. Отмечено также преимущество муцинозных карцином в отношении канцер-специфической выживаемости на 10- (94 против 89 % у инвазивной протоковой карциномы), 15- (85 против 72 %) и 20-летних (81 против 62 %) интервалах [10].

Ввиду благоприятного прогноза у пациентов с муцинозной карциномой МЖ, возможно рассмотрение тактики деэскалации лекарственной терапии. Ретроспективное корейское исследование показало, что адъювантная химиотерапия незначительно улучшала прогноз в большинстве случаев муцинозной карциномы, демонстрируя пользу только при статусе N3 [14]. Во многих случаях достаточным будет являться назначение только адъювантной гормональной терапии.

#### Тубулярный рак

Тубулярный рак (прил. — рис. 15–19) составляет 1–2 % всех диагностированных случаев инвазивного РМЖ [15]. Гистологической картине свойственно наличие более 90 % трубочек с однослойным опухолевым эпителием и люминальными просветами.

Характерными являются суженные к двум краям «треугольные трубочки», которые придают этому виду карциномы запоминающийся вид. Трубочки однослойного эпителия при тубулярной карциноме не имеют окружающего миоэпителия, что позволяет отличить их от доброкачественных состояний, таких как склерозирующий аденоз и радиальный рубец. При этих доброкачественных состояниях тубулярные структуры окружены миоэпителием, что можно легко продемонстрировать с помощью ИГХ на миоэпителиальные маркеры, такие как p63, SMMHC и высокомолекулярные цитokerатины.

Часто такой картине сопутствуют изменения в столбчатых клетках в виде простой (*flat*) эпителиальной атипии и карцинома *in situ* низкой степени злокачественности, что объединяется в

<sup>1</sup> Рисунки 5–45 даны в онлайн-приложении.

«триаду Розена» [16]. Цитологическая атипия обычно соответствуют первой степени, а гистологическая степень злокачественности — низкая.

Абсолютное большинство тубулярных карцином имеют выраженную и диффузную экспрессию РЭ и РП; амплификации HER2 отсутствует [2]. Любые отклонения от этой ИГХ-картины должны заставить задуматься патоморфолога о верности установленного диагноза.

Весьма поучительным в этом отношении является неопухолевая патология, называемая микрожелезистым аденозом, который представляет собой лобулоцентрическую пролиферацию мелких, хорошо сформированных желез, так же, как и тубулярная карцинома, лишенный миоэпителиального слоя. Ключевое отличие микрожелезистого аденоза от тубулярной карциномы — отсутствие экспрессии РЭ и РП (прил. — рис. 20–26).

Чаще всего тубулярные карциномы диагностируются у женщин постменопаузального возраста [17]. В одном из исследований было показано, что тубулярная карцинома ассоциировалась с 40 % выявления семейного анамнеза РМЖ среди родственников первой степени. Вместе с тем P. Rosen считает, что эта ассоциация скорее отражает селективные факторы, связанные с конкретной популяцией, в которую входили женщины, с более подробным и детальным планом обследования из-за положительного семейного анамнеза [18].

По сравнению с инвазивным протоковым раком тубулярные карциномы на момент установки диагноза обычно имеют меньший размер и реже обладают лимфоваскулярной инвазией. Прогноз у пациентов с выявленной тубулярной карциномой МЖ является благоприятным: в исследовании, в которое было включено 102 тубулярные карциномы, ни у одного пациента не возникло отдаленных метастазов. Безрецидивная и канцер-специфическая выживаемость также значительно благоприятнее по сравнению с протоковыми карциномами [19]. Тактика назначения лекарственной терапии аналогична тактике при инвазивной протоковой карциноме, однако в большинстве случаев опухолей с N0-статусом возможен отказ от адъювантной химиотерапии независимо от размера первичной опухоли [15].

#### *Инвазивная криброзная карцинома*

Инвазивная криброзная карцинома (прил. — рис. 27–32) МЖ встречается редко и составляет до 0,4 % случаев РМЖ [2]. Опухоль более чем на 90 % состоит из эпителиальных клеток, формирующих плотные, четко очерченные округлые фокусы с центральными «выколотыми» областями, лишенные миоэпителия. В некото-

рых случаях в данных пространствах может присутствовать апикулярная секреция. Инвазивная криброзная карцинома МЖ имеет общие черты с криброзным типом протоковой карциномы *in situ* (DCIS), однако с более выраженной десмопластической стромальной реакцией. Она также часто ассоциируется с компонентом *in situ*, что может затруднить диагностику инвазии [2], но при применении ИГХ-маркеров для демонстрации миоэпителиального слоя дифференциальный диагноз с DCIS становится очевидным. Среди других потенциально дифференциально-диагностических вариантов можно предположить аденокистозный рак, который имеет сходную морфологию, особенно при наличии внутрикистозной секреции. Но, в отличие от аденокистозного рака, инвазивный криброзный рак всегда имеет РЭ (+)/РП (+)-фенотип [20].

Средний возраст при диагностике составляет 59 лет. Инвазивная криброзная карцинома клинически характеризуется меньшей степенью распространенности процесса, более высоким уровнем экспрессии гормонов и более низким уровнем гиперэкспрессии HER2 по сравнению с инвазивным протоковым раком [21]. В связи с благоприятным течением заболевания с учетом индивидуальных факторов риска и сопутствующих заболеваний, может быть принято решение об отказе от адъювантной химиотерапии или эндокринной терапии [22].

#### *Инвазивная папиллярная карцинома*

Папиллярные карциномы (прил. — рис. 33–38) МЖ встречаются редко. McDivitt и соавт. указывают, что инвазивная папиллярная карцинома составляла примерно 1,5 % случаев операбельной инвазивной карциномы, наблюдавшихся в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, а Fisher и соавт классифицировали 2,1 % карцином, изученных в проекте NSABP04 [23, 24].

Гистологически данные опухоли подразделяются на несколько разновидностей: инкапсулированная папиллярная карцинома, солидная папиллярная карцинома и инвазивная папиллярная карцинома [2]. Первые две формы, как правило, классифицируются как *in situ* и в данной статье не анализируются.

Инвазивная папиллярная карцинома молочной железы характеризуется наличием расширенных протоков и кистозных полостей, внутри которых обнаруживаются папиллярные образования с фиброваскулярными основаниями, лишенные миоэпителиальных клеток. Установление степени злокачественности при данном типе карциномы нередко вызывает затруднения, поскольку критерием служит выявление поляризованных опухолевых клеток с центральными просветами, а не

образование типичных железистых структур [2]. При ИГХ инвазивная папиллярная карцинома молочной железы в подавляющем большинстве случаев является РЭ (+) и РП (+). Характерными особенностями этой опухоли считаются негативный статус HER2, а также низкий или умеренный уровень Ki67.

Дифференциальный диагноз инвазивной папиллярной карциномы в основном заключается в верификации инвазивного характера опухоли, что само по себе представляет собой важный морфологический дискурс возможного и достаточного, особенно в условиях ограниченного материала тонкоигольной или трепан-биопсии. Данная проблема может быть решена только эксцизией образования либо современными малоинвазивными методиками забора материала с помощью вакуум-аспирационной биопсии (ВАБ). В таком случае дифференциальный диагноз проводится с помощью ИГХ-демонстрации отсутствия миоэпителия по периферии образования и вдоль ножки (сосочка) папиллярного образования. Другой аспект дифференциальной диагностики — микропапиллярный рак, который представляет собой не истинные папиллы, а «инвертированные сосочки» без фиброваскулярного основания и метастазы карцином папиллярного строения из других органов (щитовидной железы, почек), где ведущим признаком будет отсутствие экспрессии РЭ и РП.

Основными характеристиками инвазивной папиллярной карциномы молочной железы служат выявление узлового образования, обычно расположенного вблизи соска, и выделения с примесью крови. В отличие от инвазивной протоковой карциномы, эта опухоль чаще выявляется у женщин постменопаузального возраста, отличается меньшим размером, медленным прогрессированием и более оптимистичными прогностическими показателями.

При анализе более 300 тыс. пациентов с РМЖ, 1147 из которых имели инвазивную папиллярную карциному, достоверных отличий в общей выживаемости обнаружено не было [24]. Четких протоколов лечения для данной группа пациентов не существует. Однако, учитывая сопоставимый прогноз у пациентов с инвазивными папиллярной и протоковой карциномой, лечение должно проходить в соответствии со стандартными протоколами.

### Особые типы РМЖ с благоприятным прогнозом (РЭ- и РП-негативные или с низкой экспрессией)

#### Медуллярная карцинома

Медуллярная карцинома (рис. 2, прил. — рис. 8–10) МЖ является редким морфологиче-

ским подтипом инвазивной протоковой карциномы, составляющим примерно 3–5 % случаев. Первоначально данный термин использовался в клинической и морфологической практике для обозначения крупных, плотных карцином. Отдельные карциномы молочной железы на протяжении почти столетия описывались как «медуллярные». В эту группу входили опухоли, характеризующиеся выраженной лимфоидной реакцией и благоприятным прогнозом, которые Geschickter назвал кистозной неомаммарной карциномой (*cystic neomammary carcinoma*) [25]. Сам термин «медуллярный рак» был предложен Memorial Sloan Kettering Cancer Center в 1940-х гг.

До выхода в свет гистологической классификации ВОЗ 2012 г. Данный вид описывался как отдельный редкий тип РМЖ с благоприятным прогнозом. Но уже более десятилетия он изъят из классификации ВОЗ, в основном из-за отсутствия воспроизводимых критериев диагностики и оценки этого типа рака. В действующей редакции классификации ВОЗ за ним закреплен подтип инвазивного рака БДУ *medullary pattern* в разделе инвазивных карцином без дополнительных уточнений [2, 26, 27].

Медуллярная карцинома определяется совокупностью гистопатологических признаков, к которым относятся выраженная лимфоплазмочитарная реакция, четко отграниченный узел, рост в виде пластин (синцитиальный паттерн), высокий ядерный полиморфизм и высокая митотическая активность. Опухоль должна обладать всеми этими характеристиками, чтобы быть классифицированной как медуллярная карцинома [26, 27]. Подавляющее большинство медуллярных карцином характеризуются трижды негативным иммунофенотипом с частой экспрессией базальных маркеров (цитокератин 5/6, цитокератин 14) и EGFR [28, 29]. На молекулярном уровне, несмотря на общие геномные черты с базальноподобными карциномами, медуллярный подтип представляет собой отдельную биологическую единицу. Его отличительной особенностью является значительно более высокая частота мутаций в гене *TP53* по сравнению с другими базальноподобными опухолями [30].

Пациентам с медуллярной карциномой обычно устанавливают диагноз в более молодом возрасте (45–54 года) по сравнению с инвазивной протоковой карциномой [31]. Кроме того, метастазы в лимфатические узлы при этом типе опухоли встречаются реже, нежели при инвазивных протоковых карциномах МЖ [32]. При ультразвуковой диагностике медуллярные карциномы могут иметь общие черты с фиброаденомами, что может привести к более позднему выявлению заболевания [33].

Медулярная карцинома и инвазивная протоковая карцинома с медулярными признаками связаны с наследственными мутациями в гене *BRCA1*. Среди *BRCA1*-ассоциированных карцином молочной железы 7,8–19 % являются медулярными и от 35 до 60 % демонстрируют наличие медулярных признаков [34]. Уровень распространенности контрастирует с наличием только 2 % медулярных карцином среди спорадических, не-*BRCA*-ассоциированных опухолей [34]. В последнее время появились доказательства того, что прогноз этих опухолей более последовательно связан с иммунным ответом, который может иметь свой собственный генетический профиль, характеризующийся высоким уровнем экспрессии генов, связанных с воспалением, а не с гистологическим подтипом [2].

Прогноз медулярной карциномы несколько лучше, чем у инвазивной карциномы без специального типа с аналогичной степенью злокачественности, несмотря на агрессивные цитологические признаки. В анализе международной группы по изучению рака молочной железы было показано, что среди 8096 пациентов с инвазивной карциномой МЖ у 127 был диагностирован медулярный рак, который при медиане наблюдения 14 лет имел более высокие показатели безрецидивной выживаемости по сравнению протоковым раком (76 против 64 %) и общей выживаемости (66 против 57 %) [32].

Лечение медулярных карцином аналогично лечению инвазивной протоковой карциномы. Деление на типичные медулярные карциномы и инвазивные протоковые карциномы с медулярными признаками не изменяет тактики лечения и имеет только прогностическое значение [35].

#### *Апокриновый рак*

Происхождение апокринных клеток в молочной железе является предметом давних споров. Термин «апокринная метаплазия», который используется для обозначения доброкачественных апокринных клеток, обычно встречающихся в молочной железе, подразумевает, что они развиваются из доброкачественных молочных эпителиальных клеток через метапластический процесс [36].

Частота апокринной карциномы (рис. 3, прил. — рис. 11–13) МЖ колеблется от менее 1 до примерно 4 %. Такая вариабельность, вероятно, является результатом противоречивых и неточных диагностических критериев и различий в способах выявления апокриновой дифференцировки. В серии исследований Dellapasqua и соавт. 72 женщины с инвазивными карциномами и апокринной морфологией составили 1 % из 6971 пациентки с инвазивным раком, прооперированных в период с 1997 по 2005 г. [37].

Данные опухоли обладают выраженными апокринными чертами: более 90 % клеток содержат обильную эозинофильную гранулярную цитоплазму, увеличенные ядра с хорошо заметными ядрышками, а также выраженные признаки клеточной атипии. В большинстве случаев они сочетаются с карциномой *in situ* аналогичного гистологического строения. Для этих новообразований часто характерен трижды негативный фенотип, однако до 30 % случаев оказываются ЭР (-), ПР (-). HER2 (+) [38]. Апокринные карциномы также демонстрируют положительную реакцию на GCDP15 и интенсивную диффузную экспрессию андрогеновых рецепторов (AR) [39].

Подавляющее большинство апокринных карцином являются спорадическими [2]. Выявлено, что молекулярные особенности карцином у пациентов с наследственными мутациями гена *PTEN* (синдром Коудена) имеют значительное сходство с молекулярным профилем апокринных карцином [40]. При проведении молекулярного профилирования 18 апокринных карцином молочной железы выявлены мутации в *PIK3CA* (72 %), *PTEN* (33 %) и *p53* (28 %). Важным открытием стало выявление новой генетической аномалии — транслокации, перспективной для разработки новых методов лечения [41].

Апокриновую карциному следует дифференцировать с DCIS с апокриновой метаплазией, комплексным склерозирующим поражением с апокринизацией и онкоцитарной карциномой. В дифференциальной диагностике с первыми двумя решающую роль играет ИГХ-реакция с миоэпителиальными маркерами. В отличие от онкоцитарной карциномы, для апокриновой характерно отсутствие экспрессии РЭ и РП и позитивная реакция с GCDP15 и AR.

Прогноз инвазивной апокринной карциномы определяется, в основном, традиционными прогностическими факторами, такими как степень злокачественности, размер опухоли и состояние лимфатических узлов.

Пациенты с апокриновым раком молочной железы в настоящее время получают лечение в соответствии с биологическим (молекулярным) подтипом опухоли. Несмотря на то, что апокриновый РМЖ может обладать низкой чувствительностью к химиотерапии и вероятность достижения pCR (полного патоморфологического ответа) ниже, прогноз у таких пациентов лучше, чем у больных с неапокриновыми опухолями МЖ [37, 42]. В связи с этим в некоторых клинических случаях может стать целесообразной тактика деэскалации химиотерапии ввиду ее невысокой эффективности. Пациенты с тройными негативными AR-положительными метастатическими карциномами молочной железы в

некоторых случаях могут лечиться флутамидом, антагонистом АР.

#### *Аденосквамозный рак низкой степени злокачественности*

Аденосквамозный рак низкой степени злокачественности (АРНСЗ) входит в спектр метапластических карцином, которые обычно характеризуются агрессивным течением с плохим прогнозом. Однако данный подтип метапластического рака менее агрессивен и встречается довольно редко — в литературе описано менее 150 случаев, что составляет менее 0,05 % от всех заболеваний РМЖ.

Гистологическая картина АРНСЗ характеризуется мелкими трубчатыми структурами или солидными клеточными скоплениями с элементами плоскоклеточной дифференцировки, расположенными в склерозированной строме. Особенностью данной опухоли является ее частое возникновение в сочетании с доброкачественными склерозирующими поражениями (радиальными рубцами), что значительно осложняет диагностику. Ключевым дифференциально-диагностическим критерием, позволяющим отличить эту опухоль от доброкачественной сквамозной метаплазии в радиальных рубцах [43–45], служит отсутствие экспрессии РЭ в большинстве случаев [45].

Геномный анализ случаев аденоквамозных карцином низкой степени злокачественности с использованием таргетного секвенирования 50 генов выявил частые активирующие мутации в гене PIK3CA (11 из 21 случаев) [46].

Аденоквамозный РМЖ низкой степени злокачественности чаще всего выявляется у женщин старше 50 лет, хотя и описан случай выявления данной опухоли в 19 лет. Степень распространенности процесса, как правило, невысокая, редко выявляются опухоли более 25 мм. Прогноз — благоприятный, абсолютное большинство пациентов излечиваются с помощью хирургического лечения +/- лучевой терапии. Местные рецидивы возможны после эксцизионных биопсий (у 20–36 % пациентов), и большинство таких пациентов могут быть успешно вылечены повторной эксцизией с длительной выживаемостью без рецидива заболевания [85, 86].

Ввиду малого размера опухоли, адьювантная химиотерапия, как правило, не назначается, а из-за РЭ (-) подтипа не показана адьювантная гормональная терапия [85, 86].

#### *Секреторная карцинома*

Секреторная карцинома молочной железы (прил. — рис. 39–45) относится к редким злокачественным новообразованиям, на долю которых приходится менее 1 % всех случаев рака

данной локализации. Средний возраст пациенток составляет 53–56 лет, что несколько ниже по сравнению с другими гистологическими типами РМЖ. Описаны случаи заболевания у детей от 8 лет [48, 49], в связи с чем данный тип опухоли часто ассоциируют с молодой возрастной категорией.

Секреторная карцинома молочной железы при гистологическом исследовании демонстрирует характерные морфологические особенности: опухолевые клетки со слабовыраженными признаками атипии и умеренным количеством цитоплазмы содержат внутри- и внеклеточный секреторный материал, формируя железистые, кистозные и солидные структуры, разделенные коллагеновыми прослойками, что создает типичный «сотовый» архитектурный рисунок [48, 50]. Первоначально считавшиеся трижды негативными [47], эти опухоли при анализе 246 случаев в базе SEER показали экспрессию РЭ в 64 % наблюдений [51]. Однако более детальное исследование 14 случаев выявило, что даже при наличии положительной реакции на РЭ (43 % случаев) окрашивание отмечалось менее чем в 10 % клеток в большинстве образцов, а экспрессия РП обнаруживалась лишь в 21 % случаев с минимальным количеством позитивных клеток. Подавляющее большинство секреторных карцином остаются HER2-негативными [48, 49, 51], хотя описаны редкие исключения.

Важнейшей молекулярной характеристикой данной опухоли является присутствие специфической транслокации t(12;15)(p13;q25), приводящей к образованию химерного белка ETV6-NTRK3 [52], что имеет существенное клиническое значение в связи с одобрением FDA-ингибиторов тирозинкиназ для лечения метастатических NTRK-фузионных опухолей независимо от их гистологического происхождения [53].

При секреторной карциноме молочной железы поражение лимфоузлов наблюдается у трети пациентов, однако метастазы в отдаленные органы на момент диагностики выявляются лишь в 2 % случаев. Данный тип опухоли характеризуется исключительно хорошим прогнозом — 10-летняя выживаемость без учета других причин смерти превышает 90 %, несмотря на биологический тип опухоли [48, 49, 51].

Основным методом лечения ранних типов секреторных карцином является хирургический. Детям рекомендована операция в объеме мастэктомии, так как она уменьшает вероятность рецидива и позволяет избежать лучевой терапии и радиоиндуцированных опухолей.

В нескольких наблюдениях за метастатическими пациентами секреторные карциномы описываются как устойчивые к химиотерапии

[54, 55]. Возможно использование таргетной терапии при распространенной форме NTRK-позитивного рака [56].

#### *Аденокистозная карцинома*

Аденокистозный рак (рис. 4, прил. — рис. 14), первоначально описанный Geschickter и Coreland в 1945 г. [25] в слюнной железе, — редкий тип первичного РМЖ, составляющий 0,1 % всех первичных злокачественных новообразований МЖ. Является медленно растущей опухолью, чаще встречающейся у женщин в постменопаузальном возрасте. Обычно она проявляется как хорошо отграниченный ретроареолярный узел, иногда обнаруживается случайно при скрининговых исследованиях у бессимптомных женщин [57]. Для диагностики требуется хирургическая резекция или трепанобиопсия, так как нет никаких признаков при визуализации, указывающих на этот тип карциномы.

Гистологически аденокистозный рак состоит из двойной клеточной популяции эпителиальных и миоэпителиально-базальных клеток, имеющих криброзный, тубулярный или солидный характер роста. Несмотря на трижды негативный фенотип, аденокистозный РМЖ, в отличие от неблагоприятных долгосрочных прогнозов карцином со сходной морфологией слюнной железы, представляет собой отдельную подгруппу с очень благоприятным прогнозом и уровнем местного рецидива 3–18 %, низкими показателями прогрессирования и низким уровнем смертности (7,1 %) [58, 59].

Независимо от анатомической локализации, характерным генетическим изменением аденокистозной карциномы является реаранжировка гена *MYB*, наиболее часто в форме фузии гена *MYB-NF1B*, что приводит к транслокации t(6;9)(q22–23;p23–24). Распространенность такого изменения варьируется от 23 до 100 % в аденокистозных карциномах МЖ [60, 61].

#### *Ацинарноклеточная карцинома МЖ*

Ацинарноклеточная карцинома МЖ — это карцинома, которая демонстрирует серозную дифференцировку и накопление внутрицитоплазматических PAS+ гранул, аналогичные ацинарноклеточной карциноме слюнных желез [62, 63]. Впервые описана в 1996 г. Roncaroli и соавт. [64], с тех пор в литературе упоминается около 68 случаев. Клиническая диагностика ацинарноклеточной карциномы затруднена. Sakuma и соавт. [65] сообщили о диагностике этого типа редкой карциномы по материалу тонкоигольной аспирационной цитологии, указав, что только присутствие грубых внутрицитоплазматических гранул является диагностическим критерием данной опухоли.

Подобно ацинарноклеточной карциноме слюнных желез, ацинарноклеточная карцинома МЖ демонстрирует разнообразную гистологическую картину от мелких желез (микрожелезистый рисунок) до солидных гнезд, иногда с комедоподобным некрозом (солидный рисунок). Различные рисунки строения могут быть обнаружены в разных областях даже в пределах одной и той же опухоли. Диагноз основывается на характерных цитологических характеристиках: наличие крупных полигональных клеток с обильной прозрачной или амфобильной цитоплазмой, содержащей грубые гранулы. Гранулы лучше визуализируются с помощью PAS после обработки диастазой.

Иммуногистохимически выявляют признаки серозной дифференцировки. Ацинарноклеточная карцинома положительна с амилазой, лизоцимом и альфа-1-антихимотрипсином. Кроме того, клетки ацинарноклеточной карциномы иммунореактивны с S-100, EMA и иногда с GCDFP-15 и низкомолекулярными цитокератинами. PЭ, PП и HER2 не выявляются [66]. Ультраструктурные исследования показывают, что клетки опухоли имеют внутрицитоплазматические электронноплотные гранулы различного размера с выраженной шероховатой эндоплазматической сетью [67, 68].

Несмотря на концептуальные различия, микрожелезистый аденоз/атипичный микрожелезистый аденоз и ацинарноклеточная карцинома демонстрируют гистологическое и иммуногистохимическое сходство. Морфологически оба типа образований обычно характеризуются инфильтративным разрастанием мелких желез, выстланных кубоидальными или уплощенными клетками, лишенными миоэпителиального клеточного слоя без цитологических признаков атипичности, однако ацинарноклеточная карцинома может демонстрировать другой рисунок строения, например гипернефроидный с прозрачными, светлыми клетками [69], и иметь внутриопухольевую гетерогенность с высокодифференцированными тубулярными и менее дифференцированными солидными областями [6]. Иммунофенотипически микрожелезистый аденоз/атипичный микрожелезистый аденоз и ацинарноклеточная карцинома характеризуются выраженной экспрессией белка S100 (прил. — рис. 3) [70–74], и большинство из них имеют трижды негативный иммунофенотип [66, 69, 72].

Дифференциальная диагностика микрожелезистого аденоза/атипичного микрожелезистого аденоза и ацинарноклеточной карциномы может быть затруднена и часто основана на выявлении диффузной серозной дифференцировки в ацинарноклеточной карциноме, которая определяется наличием внутрицитоплазматических PAS+

гранул или экспрессии маркеров ацинарной дифференциации, таких как лизоцим и амилаза.

Ацинарноклеточная карцинома МЖ по сравнению с инвазивным протоковым раком выявляется у более молодых женщин: медиана возраста — 47 лет. Чаще всего это местнораспространенный процесс без поражения лимфоузлов, однако при выявлении метастатического процесса поведение опухоли схоже с классическим течением трижды негативного РМЖ, прогноз становится неблагоприятным. Чаще всего определяемыми локализациями для метастазов являются легкие, кости, печень; головной мозг поражается значительно реже, чем при трижды негативном РМЖ. Опухолевый процесс — чаще вялотекущий с низкой пролиферативной активностью клеток. Лечение проводится в соответствии с рекомендациями для конкретного биологического типа/подтипа опухоли [75].

### Заключение

Рак молочной железы представляет собой совокупность заболеваний, включая множество редких типов и подтипов с уникальной гистологией и клиническими особенностями. Биологические характеристики редких типов РМЖ могут не соответствовать клиническому течению и прогнозу. Подход к некоторым из них уже установлен (например, РЭ (+) тубулярные и муцинозные опухоли). В других случаях он аналогичен способам, применяемым к более распространенным типам (например, апокринные карциномы лечатся как другие трижды негативные карциномы). Однако для многих из них (микропапиллярные карциномы) нет четких клинических рекомендаций, и они лечатся по аналогии с более распространенными типами рака.

Несмотря на отсутствие четких клинических рекомендаций по лечению специфических типов РМЖ, при его планировании в большинстве случаев необходимо учитывать стадию, иммуногистохимические характеристики и гистотип опухоли.

Выбор алгоритма при ряде редких форм РМЖ зависит в большей степени от типа опухоли и ее молекулярного профиля, а не от иммуногистохимических параметров.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Написание статьи не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

The study was performed without external funding.

#### Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты.

#### Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(2): 93–99.-DOI: 10.3322/caac.21388.
2. World Health Organization. WHO classification of tumours of the breast. Lyon: IARC. 2019; 356.-DOI: 10.1007/978-3-319-78121-4.
3. Weigelt B., Geyer F.C., Reis-Filho J.S. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol.* 2010; 4(3): 192–208.-DOI: 10.1016/j.molonc.2010.03.004
4. Мартынова Г.В., Высоцкая И.В., Летагин В.П., et al. Особенности клинической картины и биологических характеристик редких форм рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2008; (3): 14–19.-DOI: 10.17650/1994-4098-2008-0-3-14-19. [Martynova G.V., Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., et al. Clinical features and biological characteristics of rare forms of breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System.* 2008; (3): 14–19.-DOI: 10.17650/1994-4098-2008-0-3-14-19 (In Rus)].
5. Высоцкая И.В., Мартынова Г.В., Летагин В.П., et al. Клинико-морфологические особенности и прогноз при редких формах рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2010; (1): 29–36.-DOI: 10.17650/1994-4098-2010-0-1-29-36. [Vysotskaya I.V., Martynova G.V., Letyagin V.P., et al. Clinical and morphological features and prognosis in rare forms of breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System.* 2010; (1): 29–36.-DOI: 10.17650/1994-4098-2010-0-1-29-36 (In Rus)].
6. Rakha E.A., Reis-Filho J.S., Baehner F., et al. Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its excellent prognosis. *J Clin Oncol.* 2010; 28(1): 99–104.-DOI: 10.1200/JCO.2009.21.3977.
7. Оксанчук Е.А., Меских Е.В., Фролов И.М. Редкие формы рака молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2015; 4(1): 30–36. [Oksanchuk E.A., Mesikh E.V., Frolov I.M. Rare forms of breast cancer. *Journal of Oncology named after P.A. Hertsen = Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2015; 4(1): 30–36 (In Rus)].
8. Jenkins S., Kachur M.E., Rechache K., et al. Rare breast cancer subtypes. *Curr Oncol Rep.* 2021; 23(5): 54.-DOI: 10.1007/s11912-021-01048-4.
9. Nascimento R.C., Otoni K M. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology.* 2020; 30: 1-8.-DOI: 10.29289/259453942020200024.
10. Di Saverio S., Gutierrez J., Avisar E. A retrospective review with long-term follow-up of 11,400 cases of pure mucinous

- breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 111(3): 541–547.-DOI: 10.1007/s10549-007-9809-z.
11. Демьяшкин Г.А., Пастухова Д.А., Сердюк И.А., Сидорин А.В. Муцинозная карцинома молочной железы: иммунофенотипическая характеристика. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2017; 7(2): 40–45. [Demyashkin G.A., Pastukhova D.A., Serdyuk I.A., Sidorin A.V. Mucinous breast carcinoma: immunophenotypic characteristics. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine = Krymskiy zhurnal eksperimentalnoy i klinicheskoy meditsiny.* 2017; 7(2): 40–45 (In Rus)].
  12. 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(12): 1043-7.-DOI: 10.1136/jcp.2010.082495.
  13. Memis A., Ozdemir N., Parildar M., et al. Mucinous (colloid) breast cancer: mammographic and US features with histologic correlation. *European Journal of Radiology.* 2000; 35(1): 39-43.-DOI: 10.1016/s0720-048x(99)00124-2.
  14. Kim H.S., Lee J.U., Yoo T.K., et al. Omission of chemotherapy for hormone receptor-positive, small, node-negative mucinous breast carcinoma. *J Breast Cancer.* 2019; 22(4): 599–612.-DOI: 10.4048/jbc.2019.22.e46.
  15. Limaïem F., Mlika M. Tubular Breast Carcinoma. 2023. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025.
  16. Brandt S., Young G., Hoda S. The “Rosen Triad”: Tubular carcinoma, lobular carcinoma in situ, and columnar cell lesions. *Advances in Anatomic Pathology.* 2008; 15: 140–146.
  17. Sullivan T., Raad R.A., Goldberg S., et al. Tubular carcinoma of the breast: a retrospective analysis and review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2005; 93(3): 199-205.-DOI: 10.1007/s10549-005-5089-7.
  18. Lagios M.D., Rose M.R., Margolin F.R. Tubular carcinoma of the breast: association with multicentricity, bilaterality, and family history of mammary carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology.* 1980; 73(1): 25-30.-DOI: 10.1093/ajcp/73.1.25.
  19. Rakha E.A., Reis-Filho J.S., Baehner F., et al. Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its excellent prognosis. *J Clin Oncol.* 2010; 28(1): 99–104.-DOI: 10.1200/JCO.2009.21.3977.
  20. Wells C.A., Ferguson D.J. Ultrastructural and immunocytochemical study of a case of invasive cribriform breast carcinoma. *Journal of Clinical Pathology.* 1988; 41(1): 17-20.-DOI: 10.1136/jcp.41.1.17.
  21. Munzone E., Giobbie-Hurder A., Gusterson B.A., et al. Outcomes of special histotypes of breast cancer treated in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol.* 2015; 26(12): 2442–2449.-DOI: 10.1093/annonc/mdv391.
  22. Colleoni M., Russo L., Dellapasqua S. Adjuvant therapies for special types of breast cancer. *Breast.* 2011; 20 Suppl 3: 153-7.-DOI: 10.1016/S0960-9776(11)70315-0.
  23. McDivitt R.W., et al. Tumors of the breast, by Robert W. McDivitt, Fred W. Stewart, and John W. Berg. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1968.
  24. Huang K., Appiah L., Mishra A., et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of invasive papillary carcinoma of the breast. *Journal of Surgical Research.* 2021; 261: 105-112.-DOI: 10.1016/j.jss.2020.12.026.
  25. Geschickter C.F., Copeland M.M. Diseases of the breast: diagnosis, pathology, and treatment. Philadelphia: Lippincott. 1945.
  26. Foote F.W., Stewart F.W. A histologic classification of carcinoma of the breast. *Surgery.* 1946; 19(1).
  27. Moore O.S., Foote F.W. The relatively favorable prognosis of medullary carcinoma of the breast. *Cancer.* 1949; 2(4).
  28. Park I., Kim J., Kim M., et al. Comparison of the characteristics of medullary breast carcinoma and invasive ductal carcinoma. *J Breast Cancer.* 2013; 16(4): 417-25.-DOI: 10.4048/jbc.2013.16.4.417.
  29. Mills M.N., Yang G.Q., Oliver D.E., et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: a National Cancer Centre Database analysis. *Eur J Cancer.* 2018; 98: 48–58.-DOI: 10.1016/j.ejca.2018.04.011.
  30. Vincent-Salomon A., Gruel N., Lucchesi C., et al. Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic sub-group of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity. *Breast Cancer Res.* 2007; 9(2): R24.-DOI: 10.1186/bcr1666.
  31. Surabhi D.M., Wilson J.C., Singh M., Green L. Recognizing invasive breast carcinoma of no special type with medullary pattern. *Radiol Case Rep.* 2023; 18(5): 1788-1792.-DOI: 10.1016/j.radcr.2023.01.052.
  32. Huober J., Gelber S., Goldhirsch A., et al. Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials. *Annals of Oncology.* 2012; 23(11): 2843-2851.-DOI: 10.1093/annonc/mds105.
  33. Meyer J.E., Amin E., Lindfors K.K., et al. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. *Radiology.* 1989; 170(1 Pt 1): 79-82.-DOI: 10.1148/radiology.170.1.2642350.
  34. Stratton M.R. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet.* 1997; 349(9064): 1505–1510.
  35. Eichhorn J.H. Medullary carcinoma, provocative now as then. *Semin Diagn Pathol.* 2004; 21(1): 65–73.-DOI: 10.1053/j.semdp.2003.10.005.
  36. Tremblay G. Histochemical studies of oxidative enzymes in apocrine-like cells of the breast and in axillary apocrine glands. *Journal of Investigative Dermatology.* 1968; 50(3).
  37. Dellapasqua S., Maisonneuve P., Viale G., et al. Immunohistochemically defined subtypes and outcome of apocrine breast cancer // *Clinical Breast Cancer.* 2013;13(2):95-102. DOI: 10.1016/j.clbc.2012.11.004.
  38. Shirian F., Kheradmand P., Ranjbari N., et al. Immunoeexpression of the GCDFP-15 Marker in Different Grades of Breast Carcinoma. *Iran J Pathol.* 2023; 18(1): 75-81.-DOI: 10.30699/ijp.2023.558196.2945.
  39. Gonzalez-Angulo A.M., Morales-Vasquez F., Hortobagyi G.N. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 608: 1-22.-DOI: 10.1007/978-0-387-74039-3\_1.
  40. Banneau G., Guedj M., MacGrogan G., et al. Molecular apocrine differentiation is a common feature of breast cancer in patients with germline PTEN mutations. *Breast Cancer Res.* 2010; 12(4): R63.-DOI: 10.1186/bcr2626.
  41. Sun X., Zuo K., Yao Q., et al. Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features and comprehensive genomic profiling of 18 pure triple-negative apocrine carcinomas. *Mod Pathol.* 2020; 33(12): 2473–2482.-DOI: 10.1038/s41379-020-0589-x.
  42. Hu T., Liu Y., Wu J., et al. Triple-negative apocrine breast carcinoma has better prognosis despite poor response to neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11(6): 1607.-DOI: 10.3390/jcm11061607.
  43. Romanucci G., Mercogliano S., Carucci E., et al. Low-grade adenosquamous carcinoma of the breast: a review with focus on imaging and management. *Acta Radiol Open.* 2021; 10(4): 20584601211013501.-DOI: 10.1177/20584601211013501.
  44. González-Martínez S., Pérez-Mies B., Carretero-Barrio I., et al. Molecular features of metaplastic breast carcinoma: an in-

- frequent subtype of triple negative breast carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(7): 1832.-DOI: 10.3390/cancers12071832.
45. Rakha E.A., Tan P.H., Naik R., et al. Breast lesions of uncertain malignant nature and limited metastatic potential: proposals to improve their recognition and clinical management. *Histopathology*. 2016; 68(1): 45–56.-DOI: 10.1111/his.12861.
  46. Bataillon G., Fuhrmann L., Girard E., et al. High rate of PIK3CA mutations but no TP53 mutations in low-grade adenosquamous carcinoma of the breast. *Histopathology*. 2018; 73(2): 273–283.-DOI: 10.1111/his.13514.
  47. Tamminen A., Boström P. Low-grade adenosquamous carcinoma of the breast: a single-center retrospective study and a systematic literature review. *Cancers*. 2024; 16(24): 4246.-DOI: 10.3390/cancers16244246.
  48. Hoda R.S., Brogi E., Pareja F., et al. Secretory carcinoma of the breast: clinicopathologic profile of 14 cases emphasizing distant metastatic potential. *Histopathology*. 2019; 75(2): 213–224.-DOI: 10.1111/his.13879.
  49. Horowitz D.P., Sharma C.S., Connolly E., et al. Secretory carcinoma of the breast: results from the survival, epidemiology and end results database. *Breast*. 2012; 21(3): 350–353.-DOI: 10.1016/j.breast.2012.02.013.
  50. Li D., Xiao X., Yang W., et al. Secretory breast carcinoma: a clinicopathological and immunophenotypic study of 15 cases with a review of the literature. *Mod Pathol*. 2012; 25(4): 567–575.-DOI: 10.1038/modpathol.2011.190.
  51. Jacob J.D., Hodge C., Franko J., et al. Rare breast cancer: 246 invasive secretory carcinomas from the National Cancer Database. *J Surg Oncol*. 2016; 113(7): 721–725.-DOI: 10.1002/jso.24241.
  52. Pareja F., Ferrando L., Lee S.S.K., Beca F., et al. The genomic landscape of metastatic histologic special types of invasive breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2020; 6: 53.-DOI: 10.1038/s41523-020-00195-4.
  53. Roviello G., D'Angelo A., Sciortino M., et al. TRK fusion positive cancers: from first clinical data of a TRK inhibitor to future directions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020; 152: 103011.-DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103011.
  54. Li L., Wu N., Li F., et al. Clinicopathologic and molecular characteristics of 44 patients with pure secretory breast carcinoma. *Cancer Biol Med*. 2019; 16(1): 139-146.-DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0035.
  55. Nassira K., Haloui A., Bekhakh C., et al. Secretory breast carcinoma: a rare breast cancer with an excellent behavior. *Cureus*. 2024; 16(11): e73312.-DOI: 10.7759/cureus.73312.
  56. Dietrich M., Velez M. Larotrectinib in NTRK3 fusion-positive metastatic secretory carcinoma of the breast: A case study. *Curr Prob Cancer Case Rep*. 2025; 17: 100334.-DOI: 10.1016/j.cpcr.2024.100334.
  57. Santamaría G., Velasco M., Zanón G., et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast: mammographic appearance and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 171(6): 1679–1683.-DOI: 10.2214/ajr.171.6.9843312.
  58. Marchiò C., Weigelt B., Reis-Filho J.S. Adenoid cystic carcinomas of the breast and salivary glands (or 'The strange case of Dr Jekyll and Mr Hyde' of exocrine gland carcinomas). *J Clin Pathol*. 2010; 63(3): 220–228.-DOI: 10.1136/jcp.2009.073908.
  59. Weigelt B., Horlings H.M., Kreike B., et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol*. 2008; 216(2): 141–150.-DOI: 10.1002/path.2407.
  60. Martelotto L.G., De Filippo M.R., Ng C.K., et al. Genomic landscape of adenoid cystic carcinoma of the breast. *J Pathol*. 2015; 237(2): 179–189.-DOI: 10.1002/path.4573.
  61. Gonda T.J., Ramsay R.G. Adenoid cystic carcinoma can be driven by MYB or MYBL1 rearrangements: new insights into MYB and tumor biology. *Cancer Discov*. 2016; 6(2): 125–127.-DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1470.
  62. Tavassoli F.A., Eusebi V. Tumors of the mammary gland. Washington, D.C: American Registry of Pathology in collaboration with the Armed Forces Institute of Pathology. 2009; XV: 418(ill).
  63. Fausto-Sterling M., et al. (ed.) WHO classification of tumours of the breast, 4th ed. Lyon: IARC Press. 2012.
  64. Roncaroli F., Lamovec J., Zidar A., et al. Acinic cell-like carcinoma of the breast. *Virchows Arch*. 1996; 429(1): 69–74.-DOI: 10.1007/BF00196823.
  65. Sakuma T., Mimura A., Tanigawa N., et al. Fine needle aspiration cytology of acinic cell carcinoma of the breast. *Cytopathology*. 2013; 24(6): 403–405.-DOI: 10.1111/j.1365-2303.2012.00996.x.
  66. Conlon N., Sadri N., Corben A.D., et al. Acinic cell carcinoma of breast: morphologic and immunohistochemical review of a rare breast cancer subtype. *Hum Pathol*. 2016; 51: 16–24.-DOI: 10.1016/j.humpath.2015.12.014.
  67. Damiani S., Pasquinelli G., Lamovec J., et al. Acinic cell carcinoma of the breast: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Arch*. 2000; 437(1): 74–81.-DOI: 10.1007/s00428-000-0206.
  68. Chang E.D., Lee E.J., Lee A.W., et al. Primary acinic cell carcinoma of the breast: a case report with an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Breast Cancer*. 2011; 14(2): 160–164.-DOI: 10.4048/jbc.2011.14.2.160.
  69. Guerini-Rocco E., Hodi Z., Piscuoglio S., et al. The repertoire of somatic genetic alterations of acinic cell carcinomas of the breast: an exploratory, hypothesis-generating study. *J Pathol*. 2015; 237(2): 166–178.-DOI: 10.1002/path.456670.
  70. Khalifeh I.M., Albarracin C., Diaz L.K., et al. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features of microglandular adenosis and transition into in situ and invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32(4): 544–552.-DOI: 10.1097/PAS.0b013e31815a87e2.
  71. Koenig C., Dadmanesh F., Bratthauer G.L., et al. Carcinoma arising in microglandular adenosis: an immunohistochemical analysis of 20 intraepithelial and invasive neoplasms. *Int J Surg Pathol*. 2000; 8(4): 303–315.-DOI: 10.1177/106689690000800409.
  72. Geyer F.C., Kushner Y.B., Lambros M.B., et al. Microglandular adenosis or microglandular adenoma? A molecular genetic analysis of a case associated with atypia and invasive carcinoma. *Histopathology*. 2009; 55(6): 732–743.-DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03432.x.
  73. Guerini-Rocco E., Piscuoglio S., Ng C.K.Y., et al. Microglandular adenosis associated with triple-negative breast cancer is a neoplastic lesion of triple-negative phenotype harbouring TP53 somatic mutations. *J Pathol*. 2016; 238(5): 677–688.-DOI: 10.1002/path.4691.
  74. Peintinger F., Leibl S., Reitsamer R., et al. Primary acinic cell carcinoma of the breast: a case report with long-term follow-up and review of the literature. *Histopathology*. 2004; 45(6): 645–648.-DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.01957.x.
  75. Ajkunic A., Skenderi F., Shaker N., et al. Acinic cell carcinoma of the breast: A comprehensive review. *Breast*. 2022; 66: 208-216.-DOI: 10.1016/j.breast.2022.10.012.

Поступила в редакцию / Received / 03.05.2025  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 15.06.2025  
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

**Сведения об авторах / Author's information / ORCID**

Асель Галимовна Кудайбергенова / Asel G. Kudaibergenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>; SPIN-code: 9773-3759.

Ольга Игоревна Понасенко / Olga I. Ponasenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-8228>; SPIN-code: 7831-3845.

Надежда Сергеевна Михаськова / Nadezhda S. Mikhaskova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-7635-2502>.

Мария Сергеевна Кобышева / Maria S. Kobysheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0317-5004>.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>; SPIN-code: 6786-9577.

