



© А.Г. Кудайбергенова¹, Т.Ю. Семиглазова¹, О.И. Понасенко¹,
 Н.С. Михаськова¹, М.С. Кобышева¹, В.В. Семиглазов^{1,2}

Особые гистологические типы рака молочной железы. Неблагоприятный прогноз

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

²Федеральное 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. Kudaibergenova¹, Tatiana Yu. Semiglazova¹, Olga I. Ponasenko¹, Nadezhda S. Mikhaskova¹, Maria S. Kobysheva¹, Vladislav V. Semiglazov^{1,2}

Special Histological Types of Breast Cancer. Unfavorable Prognosis

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

²First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation

Данная статья является продолжением публикации, посвященной особым типам рака молочной железы (РМЖ), история изучения которого насчитывает тысячелетия. Современная онкология рассматривает РМЖ как гетерогенную группу заболеваний, различающихся по морфологии, молекулярным подтипам и клиническому течению. Благодаря развитию диагностики и персонализированной терапии, смертность от РМЖ существенно ниже, чем при других агрессивных опухолях, таких как рак поджелудочной железы или печени.

Во второй части публикации речь пойдет о редких и особых гистологических типах РМЖ с неблагоприятным и неясным прогнозом. Классификация этих форм основывается не только на морфологических, но и на иммуногистохимических, молекулярных и прогностических характеристиках, что отражает современный клинический подход.

В исследовании, проведенном на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, частота особых типов РМЖ (без учета дольковых карцином) составила 8,12 % всех случаев, а наиболее часто встречались муцинозный и папиллярный типы, которые чаще характеризуются благоприятным прогнозом. Вместе с тем такие формы, как метапластический, нейроэндокринный и микропапиллярный рак ассоциированы с худшими исходами и составляют около трети всех особых форм.

Данные НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) сопоставимы с результатами анализа, представленного Научно-исследовательской онкологической клиникой при университетской клинике Анкары (Ankara Oncology Training and Research Hospital of the University of Health Sciences), что подтверждает универсальность выявленных закономерностей. Особые типы с благоприятным прогнозом, но трижды негативным фенотипом (например, аденокистозный, ацинарно-клеточный, секреторный рак) требуют дальнейшего изучения из-за их редкости и потенциальной клинической значимости.

В заключении подчеркивается, что клиническое поведение особых форм РМЖ не всегда соответствует их биологическим особенностям, что затрудняет прогнозирование. Выбор терапии должен базироваться на комплексной

This article continues the discussion on special types of breast cancer (BC), a disease whose history spans millennia. Modern oncology recognizes BC as a heterogeneous group of diseases with distinct morphological features, molecular subtypes, and clinical behavior. Advances in diagnostics and personalized therapy have significantly reduced BC mortality compared to more aggressive malignancies, such as pancreatic or liver cancer.

The second part of this publication focuses on rare and special histological subtypes of BC with unfavorable or uncertain prognosis. The classification of these forms is based not only on morphology but also on immunohistochemical, molecular, and prognostic characteristics, reflecting contemporary clinical approaches.

A study conducted at the N.N. Petrov NMRC of Oncology revealed that special types of BC (excluding lobular carcinomas) accounted for 8.12 % of all cases. The most frequent subtypes were mucinous and papillary carcinomas, which generally have a favorable prognosis. In contrast, more aggressive forms — such as metaplastic, neuroendocrine, and micropapillary carcinomas — were associated with worse outcomes and comprised about one-third of all special types.

The findings from the N.N. Petrov NMRC of Oncology (St. Petersburg) align with data from Ankara Oncology Training and Research Hospital (University of Health Sciences), confirming the universality of these patterns. Special types with a favorable prognosis but triple-negative phenotype (e.g., adenoid cystic, acinic cell, and secretory carcinomas) require further investigation due to their rarity and potential clinical significance.

In conclusion, the clinical behavior of special BC types does not always correlate with their biological features, complicating prognosis. Treatment strategies should be based on a comprehensive assessment of tumor morphology, immunohistochemical and molecular profiles, as well as clinical data. A personalized approach to managing these rare BC variants is crucial for improving patient outcomes.

оценке морфологических, иммуногистохимических и молекулярных характеристик опухоли, а также клинических данных. Персонализированный подход к лечению особых типов РМЖ становится ключевым фактором для улучшения исходов у данной категории пациентов

Ключевые слова: рак молочной железы; особые типы и подтипы рака молочной железы; плеоморфный дольковый рак молочной железы; воспалительный рак молочной железы; микропапиллярный рак молочной железы; нейроэндокринный рак молочной железы; метастатический рак 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. Неблагоприятный прогноз. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 671-685.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2408

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

Keywords: breast cancer; special types and subtypes of breast cancer; pleomorphic lobular breast cancer; inflammatory breast cancer; micropapillary breast cancer; neuroendocrine breast cancer; metastatic breast cancer

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. Unfavorable prognosis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 671-685.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2408

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным образованием у женщин в мире. Самые ранние документированные свидетельства восходят к эпохе древнейших цивилизаций Египта и Месопотамии. Еще в античные времена Гиппократ, основываясь на гуморальной теории, выступал против хирургического вмешательства, полагая, что сама операция опаснее болезни. Позже Гален, также придерживаясь гуморальных представлений, сделал важное наблюдение: хотя рак может возникать в любом органе, молочные железы поражаются чаще, особенно у женщин в менопаузе. Со временем появилась лимфатическая теория Декарта, которая предложила новый взгляд на механизм развития опухолей. Современная же онкология оперирует понятием молекулярных подтипов рака молочной железы и использует точечные мишени для подбора терапии, что позволяет сделать лечение максимально персонализированным. Благодаря современным подходам к диагностике и терапии соотношение числа умерших от данного заболевания к впервые выявленным случаям составляет около 0,31, что гораздо благоприятнее по сравнению с раком поджелудочной железы или печени (0,98 и 0,95 соответственно) [1].

РМЖ гетерогенен по своей природе как на эпидемиологическом уровне, так и по своему гистологическому строению, и вторая часть нашей публикации посвящена особым типам РМЖ с неблагоприятным и неясным прогнозом.

Особые формы рака молочной железы с неблагоприятным и неясным прогнозом

Следует подчеркнуть, что разделение особых гистологических типов исходя не только из собственно морфологического строения, но и из иммуногистохимических характеристик, прогностических данных и направлений терапии,

не является классическим подходом, который регламентирован в последнем издании ВОЗ 2019 [2]. Общий принцип заимствован из публикации Jenkins и соавт. [3], где авторы переработали имеющиеся литературные данные и предложили вариант, удобный для понимания прежде всего клиницистами. На рис. 1 представлено морфологическое разнообразие особых форм; дополнительные характеристики к каждой — в приложении к статье.

Плеоморфная дольковая карцинома

Плеоморфная дольковая карцинома (ПДК) (рис. 1, и; онлайн-приложение¹ — рис. 2–8) является особым подтипом инвазивной дольковой карциномы (ИДК). ПДК — это редкая опухоль, составляет 10–15 % случаев ИДК и всего 1 % всех диагностированных карцином молочной железы [4]. Гистологическая картина соответствует классической ИДК: определяются разрозненные скопления опухолевых клеток с характерными цитологическими особенностями — выраженной цитоплазматической вакуолизацией за счет муциновых включений и увеличенным объемом цитоплазмы. Опухоль полностью или частично представлена клетками с относительно обильной эозинофильной цитоплазмой, которые крупнее клеток классической дольковой карциномы. Ядро в некоторых случаях гиперхромное и эксцентричное с выраженным ядрышком, что создает впечатление плазмацитоидного вида. Эти клетки в разное время в специальной литературе называли по-разному: миоидные, гистиоцитиодные, в настоящее время более употребительным в их отношении является термин «плеоморфные», они составляют основную массу опухолевых клеток ПДК [5]. Помимо этого, ПДК характеризуется наличием выраженных признаков цитологической атипичности, таких как высокая митотическая активность, гиперхромазия, неровность ядерной мембраны и наличие выраженных ядрышек [6].

¹ Рисунки 2–45 даны в онлайн-приложении.

Таблица 1. Особые типы рака молочной железы с неблагоприятным прогнозом

Параметр	Гистологический тип рака молочной железы				
	Плеоморфный дольковый	Воспалительный (клинический тип)	Метапластический	Нейроэндокринный	Микропапиллярный
Частота	< 1 %	2 %	3,6–0,2 %	< 1 %	0,9–2 %
Возраст/менопаузальный статус	Постменопауза	Любой возраст	Постменопауза	60–70 лет	52 года
Молекулярные характеристики	Мутация <i>TP53</i> (10 45 %) Экспрессия GCDFP BRCA2-мутация (40 %)	Мутация <i>TP53</i>	<i>TP53/PIK3CA/PTEN</i> мутации, активация пути WNT/ β -катенин	<i>PIK3CA</i> -мутация, GATA3 (+), CK7 (+) (нейроэндокринная опухоль) TP53 (+), ARID1A (+) (нейроэндокринная карцинома)	Мутации <i>TP53</i> , <i>PIK3CA</i> <i>MAP2K4</i> , <i>GATA3</i>
РЭ/РП (+)	80 %	50 %	—	Часто	До 70 %
РЭ/ РП (-)	20 % (чаще чем при классическом ИДР)	50 %	Часто	—	—
HER2 (+)	> 30 %	50 %	Редко	Редко	30–50 %
N+	40 %	Часто	Редко	Редко; 59 % при high grade	70–85 %
M+	Чаще, чем при ИДР	Часто (30 % первично метастатические формы)	> 10 %	Редко (кроме мелкоклоточного варианта)	Часто (желудок, поджелудочная железа, желчный пузырь, толстая кишка, щитовидная железа, легкие)
Пятилетняя БСВ	При T3-4 или N+OB 64 % (при ИДР 85 %)	30–70 %	54–69 %	—	83–89 %

БСВ — бессобытийная выживаемость, ИДР — инвазивный дольковый рак, OB — общая выживаемость, РП — рецептор прогестерона, РЭ — рецептор эстрогена.

Table 1. Special forms of breast cancer with poor prognosis

Parameter	Histological type of breast cancer				
	Pleomorphic lobular	Inflammatory (clinical type)	Metaplastic	Neuroendocrine	Micropapillary
Frequency	< 1 %	2 %	3.6–0.2 %	< 1 %	0.9–2 %
Age/menopausal status	Postmenopause	Any age	Postmenopause	60–70 years	52 years
Molecular characteristics	<i>TP53</i> mutation (10 45 %) GCDFP expression BRCA2 mutation (40 %)	<i>TP53</i> mutation	<i>TP53/PIK3CA/PTEN</i> mutations, activation of the WNT/ β -catenin pathway	<i>PIK3CA</i> mutation, GATA3 (+), CK7 (+) (neuroendocrine tumor) TP53 (+), ARID1A (+) (neuroendocrine carcinoma)	Mutations <i>TP53</i> , <i>PIK3CA</i> <i>MAP2K4</i> , <i>GATA3</i>
ER/PR (+)	80 %	50 %	—	Often	Up to 70 %
ER/ PR (-)	20 % (more often than with classical ILC)	50 %	Often	—	—
HER2 (+)	> 30 %	50 %	Rarely	Rarely	30–50 %
N+	40 %	Often	Rarely	Rarely; 59 % — high grade	70–85 %
M+	More often than with ILC	Often (30 % primary metastatic forms)	>10 %	Rarely (except for the small cell variant)	Often (stomach, pancreas, gallbladder, colon, thyroid, lungs)
5 year EFS	T3-4 or N+ OS 64 % (ILC — 85 %)	30–70 %	54–69 %	—	83–89 %

EFS — event-free survival, ER — estrogen receptor, ILC — invasive lobular cancer, OS — overall survival, PR — progesterone receptor.

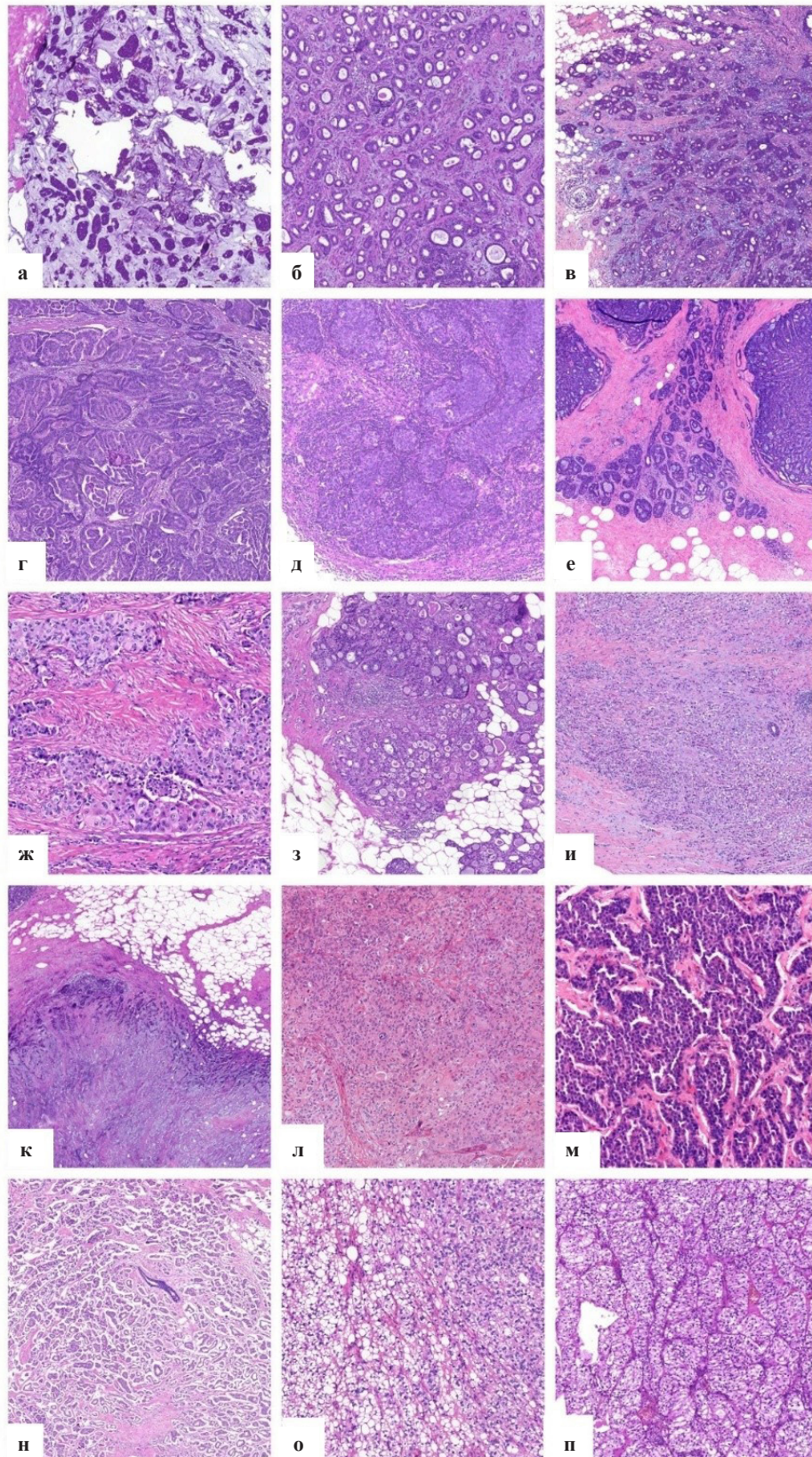


Рис. 1. а. Слизистый рак; б. Тубулярный рак; в. Инвазивный криброзный рак; г. Инвазивный папиллярный рак; д. Медуллярный рак; е. Аденокистозный рак; ж. Апокриновый рак; з. Секреторный рак; и. Плеоморфный дольковый рак; к. Метапластический рак (матрикс-продуцирующая карцинома); л. Метапластический рак с плоскоклеточной дифференцировкой; м. Нейроэндокринный рак; н. Микропапиллярный рак; о. Сальная карцинома; п. Богатая гликогеном карцинома со светлыми клетками

Fig. 1. а. Mucinous carcinoma; б. Tubular carcinoma; в. Invasive cribriform carcinoma; г. Invasive papillary carcinoma; д. Medullary carcinoma; е. Adenoid cystic carcinoma; ж. Apocrine carcinoma; з. Secretory carcinoma; и. Pleomorphic lobular carcinoma; к. Metaplastic carcinoma (matrix-producing carcinoma); л. Metaplastic carcinoma with squamous differentiation; м. Neuroendocrine carcinoma; н. Micropapillary carcinoma; о. Sebaceous carcinoma; п. Glycogen-rich clear cell carcinoma

В исследовании Weigelt и соавт. проведен анализ профилирования экспрессии генов в серии сопоставленных ИДК, ПДК и инвазивной протоковой карциномы. Было показано, что разница в экспрессии генов между ИДК и ПДК составила менее 0,1 %, тогда как между ИДК и инвазивной протоковой карциномой — 5,8 % [7].

В отличие от классической ИДК, преимущественно гормонозависимой, протоковый вариант опухоли демонстрирует существенно большее морфологическое разнообразие. Хотя в большинстве случаев при дольковом раке сохраняется положительная экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона, у многих пациентов при этом наблюдается повышенная экспрессия HER2-рецептора. Кроме того, встречается так называемый «гистиоцитозидный» вариант ПДК, который классифицируется как трижды негативный. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ПДК, классифицируемые как гистиоцитозидные, являются вариантом дольковой карциномы с апокринной дифференцировкой [8].

В исследовании на основе материала из базы данных SEER, в котором было включено более 600 тыс. пациентов с диагнозом «рак молочной железы», у 0,03 % (182 случая) была диагностирована ПДК, у 11,6 % — ИДК, остальные случаи пришлось на инвазивную протоковую карциному [9]. Средний возраст постановки диагноза составил 65 для ПДК и существенно не отличался от других форм РМЖ. По сравнению с ИДК и инвазивной протоковой карциномой, ПДК характеризовалась более высокой степенью злокачественности и распространенности процесса. Также плеоморфные опухоли чаще были ЭР (–), чем все остальные новообразования молочной железы, не входящие в эту группу. Десятилетняя общая выживаемость для ПДК составила 60,9 %, что оказалось значительно меньше по сравнению с ИДК (65,4 %) и протоковой карциномой (69,9 %). Однако после поправки на стадию заболевания статистическая значимость была утрачена. Такие результаты могут быть связаны с первичным выявлением ПДК на более поздней стадии заболевания.

Из-за малой частоты встречаемости ПДК разработка подходов к лечению данных опухолей затруднена и ПДК лечится аналогично инвазивной протоковой карциномой в зависимости от рецепторного статуса и стадии заболевания. Как правило, частота полного патоморфологического ответа на неоадьювантную химиотерапию у пациентов ПДК несколько выше, чем при ИДК и протоковом раке [9]. С учетом большей степени пролиферативной активности опухолевых клеток, как правило, клиницисты придерживаются более агрессивного подхода к хирургическому и лекарственному лечению.

Воспалительная карцинома молочной железы

В 1807 г. Ч. Белл сообщил, что «когда на коже над опухолью появляется фиолетовый цвет, это очень неблагоприятное начало» [10]. Это считается первым клиническим упоминанием воспалительной карциномы. Lee и Tannenbaum [11] предложили ныне используемый термин «воспалительная карцинома» в 1924 г.

Следует понимать, что воспалительный РМЖ — клинический диагноз, а не гистологический тип опухоли. Простое морфологическое обнаружение опухолевых эмболов в лимфатических каналах дермы без характерных клинически очевидных кожных проявлений не квалифицируется как воспалительная карцинома молочной железы.

Согласно консенсусу Международной группы экспертов по воспалительному РМЖ, для постановки данного диагноза должны быть соблюдены все критерии [12]:

- быстрое нарастание гиперемии, отека и/или симптома «апельсиновой корки» с или без четко пальпируемой массы в молочной железе;
- длительность наличия симптомов не более 6 мес.;
- эритема, затрагивающая не менее 1/3 молочной железы;
- верифицированная инвазивная карцинома молочной железы.

Важно помнить, что не любая карцинома молочной железы с большим локальным распространением является воспалительной. Внутрикожные метастазы, отек, изъязвления и втяжение соска без присутствия всех вышеперечисленных критериев не могут трактоваться как воспалительная клиническая форма.

В последнем издании AJCC [13] воспалительная карцинома молочной железы определяется как «клиническая и патологическая сущность, характеризующаяся эритемой и отеком, затрагивающими треть или более кожи молочной железы», и классифицируется как T4d.

Выделяют термин «вторичная воспалительная карцинома молочной железы». Он относится к метастатическим очагам с воспалительными признаками на коже у пациентов, большинство из которых не имели первичной воспалительной карциномы. Чаще всего она развивается на грудной стенке в месте предыдущей мастэктомии, а не в отдаленных участках кожи, чем и отличается от кожных метастазов [14]. Иногда вторичная воспалительная карцинома ограничивается облученной областью у пациентов, получивших послеоперационную лучевую терапию, или может возникать только за пределами облученного поля.

Воспалительные карциномы гетерогенны и могут проявляться любым подтипом рака молоч-

ной железы. Почти половина воспалительных карцином являются РЭ- и РП-позитивными и HER2-негативными [15].

Важно клинически уметь отличить другие заболевания молочных желез от воспалительной формы опухолевого процесса во избежание задержек в установке диагноза и начале лечения. Его клиническая картина может быть схожа с инфекционным маститом (лактационным и нелактационным), абсцессами, протоковой эктазией.

Воспалительная форма РМЖ отличается высокой агрессивностью и склонностью к ранним рецидивам. К прогностически неблагоприятным факторам относятся трижды негативный фенотип опухоли, поражение четырех и более лимфатических узлов, а также резистентность к неоадьювантной терапии. Несмотря на низкую распространенность воспалительных форм (около 2 % среди инвазивных опухолей), они становятся причиной 7 % смертности от РМЖ [16]. При воспалительном РМЖ двухлетняя выживаемость (84 %) ниже, чем при невоспалительной форме (91 %), а вероятность смерти от заболевания повышается на 43 % [17]. Имеющиеся сведения о факторах риска остаются скудными и противоречивыми.

Тактика лечения пациентов с воспалительным РМЖ в большей степени зависит от биологического подтипа опухоли и степени распространенности процесса. По мнению Международной группы экспертов по воспалительному РМЖ, органосохраняющая операция на молочной железе, кожносохраняющая или подкожная мастэктомия, выполнение биопсии сигнального лимфоузла строго не рекомендуются. Это не зависит от степени выраженности ответа на лекарственную терапию [12]. Также следует воздержаться от одномоментной реконструкции имплантом, поскольку повышен риск раннего местного рецидива. В случае технической невозможности выполнения полной резекции опухоли после неоадьювантной системной терапии в некоторых случаях возможно проведение предоперационной лучевой терапии.

Метапластическая карцинома

Среди злокачественных новообразований молочной железы термин «метапластическая карцинома» используется для обозначения особой группы опухолей, характеризующихся выраженными гистологическими изменениями с утратой типичной железистой дифференцировки. К характерным морфологическим вариантам относятся плоскоклеточная, веретеноклеточная, хондронидная и остеонидная дифференцировка. Данные гистопатологические изменения

отражают глубокие молекулярно-генетические преобразования в опухолевых клетках. В отличие от нормальных эпителиальных и миепителиальных элементов молочной железы, эти неоплазии приобретают совершенно иные фенотипические характеристики. Современные исследования связывают данный феномен с процессами дедифференцировки, происходящими в ходе эпителиально-мезенхимальной трансформации — фундаментального биологического механизма, обеспечивающего опухолевым клеткам способность к изменению своей гистологической принадлежности и биологического поведения.

Метапластические изменения при раке молочной железы (рис. 1, к, л; онлайн-приложение — рис. 9–19) демонстрируют значительную вариабельность — от единичных микроскопических участков в типичных карциномах до полной трансформации железистой ткани в метапластический фенотип. Следует отметить, что существующая статистика, вероятно, недооценивает истинную частоту таких изменений, так как минимальные очаги часто остаются незамеченными при стандартном исследовании. Особенно это касается веретеноклеточной и плоскоклеточной метаплазии, тогда как гетерологичные элементы (костная и хрящевая ткань) привлекают больше внимания патоморфологов.

Эпидемиологические данные демонстрируют значительные расхождения: согласно исследованию Fisher и соавт. [18], плоскоклеточная метаплазия встречается в 3,6 % инвазивных карцином, тогда как Kaufman и соавт. [19] зарегистрировали метаплазию лишь в 0,2 % случаев (26 из 12 045 наблюдений). Несмотря на такую вариабельность, большинство исследователей сходятся во мнении, что метапластические изменения преимущественно ассоциированы с низкодифференцированными протоковыми карциномами, хотя могут встречаться при других гистологических типах, включая инвазивную дольковую карциному и папиллярные новообразования.

Большинство (~ 90 %) метапластических карцином не экспрессируют РЭ и РП и являются HER2-негативными, и, таким образом, классифицируются как трижды негативные [20].

При геномном профилировании с помощью NGS самыми часто встречаемыми мутациями были мутации в генах *TP53* — 56 %, и *PIK3CA* — 23 %. Из 75 пациентов у одного наблюдалась мутация *AKT* и у одного — *PTEN* [21]. Примечателен факт, что при определении PD-L1 статуса опухоли иммуногистохимическим методом 46 % метапластических карцином показали экспрессию в 5 % опухолевых клеток и более, что достоверно больше, чем

при протоковом раке (9 % в трижды негативной подгруппе, по 6 % в РЭ (+) и HER2 (+) группах) [21].

Клинически метастатический рак характеризуется крупным размером первичной опухоли, большей частотой вовлечения лимфатических узлов по сравнению с протоковым раком [22]. Пациенты с метастатической карциномой в среднем старше при первичной диагностике, чем пациенты с инвазивной протоковой карциномой [20]. Большинство исследований показывают, что пятилетняя выживаемость без рецидива для ранних стадий метастатической карциномы составляет менее 50 %, тогда как для инвазивной протоковой карциномы и трижды негативной карциномы она обычно превышает 70 % [22]. Аденосквамозный РМЖ низкой степени злокачественности хоть и относится к группе метастатических карцином, но отличается благоприятным прогнозом и подробно освещен в первой части публикации.

Алгоритм лечения пациентов с метастатическим РМЖ соответствует рекомендациям по лечению протокового рака. В некоторых клинических случаях возможна деэскалация системной противоопухолевой терапии у таких пациентов с учетом относительной химиоустойчивости опухоли. Так, в исследовании, в которое были включены 18 пациенток с метастатической карциномой молочной железы, у 28 % наблюдалось прогрессирование процесса на фоне неoadъювантной химиотерапии вплоть до появления вторичного поражения. Полного патоморфологического ответа удалось достичь лишь двум пациенткам (11 %), что несколько ниже, чем у протокового рака по данным литературы [23].

Аналогично тактике лечения протокового рака, с учетом более высокой экспрессии PD-L1 в метастатических карциномах возможно назначение иммунотерапии. Помимо одобренного FDA в 2020 г. пембролизумаба в сочетании с химиотерапией, исследуется использование комбинированной иммунотерапии. В исследовании II фазы эффективности ниволумаба в комбинации с ипилимумабом было включено 17 пациентов с метастатическим РМЖ. 6 % (1 человек) достигло полного рентгенологического ответа, 12 % — частичного ответа, стабилизация более 6 мес. — у 18 % [24].

С учетом высокой мутационной нагрузки в опухолевых клетках, при исчерпанности линий стандартной терапии метастатического заболевания возможно определение потенциально таргетируемых мутаций, для которых вероятно назначение терапии с применением агностического подхода.

Первичные нейроэндокринные карциномы молочной железы

Первичные нейроэндокринные карциномы (НЭК) молочной железы (рис. 1, м; онлайн-приложение — рис. 20–25) имеют низкую зарегистрированную распространенность, составляя менее 0,1 % от общего числа диагностированных карцином молочной железы [25, 26]. Это связано с редкостью диагноза, а также с эволюцией диагностических критериев. Данный тип был впервые выделен в классификации ВОЗ в 2003 г. В данную группу включались опухоли с нейроэндокринными маркерами в не менее чем 50 % опухолевых клетках. В 2012 г. название группы изменилось на «карциномы с нейроэндокринными признаками», а 50 %-ный порог был исключен. В 2019 г. классификация была уточнена, и нейроэндокринные неоплазмы, более 90 % клеток которых экспрессируют нейроэндокринные маркеры, были разделены на две группы: нейроэндокринные опухоли и нейроэндокринные карциномы. Обособленно стоят инвазивные неспецифицированные опухоли молочной железы с нейроэндокринной дифференцировкой, которые не демонстрируют гистологически нейроэндокринные признаки, а экспрессия маркеров недостаточна, чтобы включить новообразование в группу нейроэндокринных опухолей (менее 10 %). Новообразования, стоящие посреди этих двух групп (экспрессия нейроэндокринных маркеров в 10–90 % клеток) относятся к группе смешанных опухолей [2, 25, 27]. Нейроэндокринные опухоли, РМЖ с нейроэндокринной дифференцировкой и смешанные опухоли в данной публикации не рассматриваются.

Типичными нейроэндокринными признаками являются клетки с гиперхромными ядрами, повышенным ядерно-цитоплазматическим соотношением и выраженной положительной реакцией на стандартные нейроэндокринные маркеры (синоптофизин, хромогранин, нейронспецифическая енолаза, CD56). Около трети случаев данных новообразований являются положительными по РЭ и РП, HER2-положительный статус встречается относительно редко. При молекулярно-генетическом анализе нейроэндокринные карциномы примерно в равной пропорции относятся к люминальным подтипам А и В, что имеет значение для выбора терапевтической тактики [28].

Диагностика первичных нейроэндокринных опухолей молочной железы требует проведения дифференциального анализа с возможными метастазами опухоли из других органов. Для подтверждения маммарного происхождения новообразования необходимо учитывать несколько ключевых критериев: выявление сопутствующей карциномы *in situ*, наличие метастатического по-

ражения аксиллярных лимфоузлов, отсутствие в анамнезе нейроэндокринных опухолей другой локализации, а также положительную реакцию на специфические маркеры ткани молочной железы (GATA3, GCDP15, маммаглобин). Дополнительным подтверждением служит отрицательная реакция на органоспецифические маркеры других систем — TTF-1 (легкие), CDX-2 (желудочно-кишечный тракт) и PDX-1 (поджелудочная железа). Комплексная клиничко-рентгенологическая оценка играет важную роль в процессе постановки диагноза [25].

Нейроэндокринные карциномы молочной железы в большинстве случаев представляют собой единичные бессимптомные образования, выявляемые при клиническом обследовании. В отличие от аналогичных опухолей желудочно-кишечного тракта, лишь незначительная часть этих новообразований обладает гормональной активностью, способной вызывать проявления карциноидного синдрома.

Средний возраст пациентов с впервые выявленной нейроэндокринной карциномой молочной железы схож со средним возрастом выявления инвазивных протоковых карцином — около 60 лет. Нейроэндокринные карциномы являются более агрессивной опухолью с более высокой частотой выявления низкодифференцированных форм, большей частотой поражения регионарных лимфатических узлов и выявления отдаленных метастазов на момент постановки диагноза. По сравнению с инвазивным неспецифицированным раком, нейроэндокринные карциномы характеризуются более короткой пятилетней общей выживаемостью (53,6 против 79,8 %), которая сохранялась в подгрупповом анализе с коррекцией на стадию заболевания [29].

Лечение нейроэндокринных неоплазм проводится в соответствии с рекомендациями по лечению протокового РМЖ. При первичном мелкоклеточном раке и низкодифференцированном варианте нейроэндокринной карциномы молочной железы в некоторых случаях схемы химиотерапии могут отличаться от стандартных и включать использование препаратов платины и этопозида по аналогии с нейроэндокринными карциномами легкого [30].

Микропапиллярная карцинома

По данным различных источников, распространенность микропапиллярной карциномы (рис. 1, н; онлайн-приложение — рис. 26–30) достигает до от 2 до 8 % [2, 31]. Такой значительный разброс в данных может быть связан с тем, что микропапиллярные структуры обнаруживаются почти в 25 % инвазивных протоковых карцином, но в большинстве случаев их объем недостаточен для соответствия критериям ВОЗ

(90 %), необходимым для диагностики чистой формы данного типа опухоли [2].

Микропапиллярная карцинома молочной железы обладает уникальными морфологическими особенностями: опухолевые клетки с зубчатыми контурами и эозинофильной цитоплазмой формируют характерные шелковицеобразные кластеры и псевдопапиллярные структуры, окруженные прозрачным фиброколлагеновым матриксом. При электронной микроскопии выявляются секреторные микроворсинки. Дифференциальная диагностика осложнена сходством с муцинозной и нейроэндокринной карциномами, имеющими общие геномные нарушения (увеличение числа копий 1q, 6p, 8q и 10q; потеря 16q, 11q и 13q) [32]. Ключевой диагностический признак микропапиллярной карциномы — уникальный рост «изнутри-наружу» с инверсией клеточной полярности, подтверждаемый периферическим окрашиванием MUC1/ЕМА без апикальной реактивности. Особенностью этой опухоли является выраженная склонность к лимфоваскулярной инвазии [33]. Чистая форма встречается лишь в 1–2 % случаев, но наличие любого количества микропапиллярных структур требует обязательного указания в патологическом заключении [34].

Микропапиллярная карцинома молочной железы преимущественно относится к гормонопозитивным подтипам (70–80 % случаев), тогда как HER2-позитивные и трижды негативные варианты встречаются реже (10–20 %). Особые сложности возникают при оценке HER2-статуса из-за инвертированного характера роста опухолевых клеток, что приводит к неполному мембранному окрашиванию. Согласно современным рекомендациям, интенсивное линейное окрашивание базолатеральной мембраны следует расценивать как HER2 3+, что позволяет избежать дополнительных дорогостоящих молекулярных тестов [35].

Микропапиллярная карцинома по своим клиническим признакам не отличается от инвазивного протокового рака молочной железы. При рентгенологических исследованиях данный тип новообразования обычно визуализируется в виде плотного узлового образования неправильной формы с неровными контурами, часто сопровождающегося микрокальцинатами [36]. Чаще всего диагноз устанавливается в возрасте от 48 лет до 61 года [35].

Прогностическая значимость микропапиллярного компонента при РМЖ остается дискуссионным вопросом в онкологии. Современные крупные исследования не выявили существенных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости между пациентами с микропапиллярной и классической протоковой

карциномами после корректировки по основным клинико-патологическим параметрам. Благоприятными прогностическими факторами при инвазивной микропапиллярной карциноме считаются: проведение лучевой терапии, РЭ-позитивный статус опухоли, возраст моложе 65 лет и поражение менее четырех лимфоузлов. Некоторые более ранние исследования с меньшими выборками отмечали повышенную частоту лимфоузловых рецидивов при микропапиллярных карциномах, что, однако, не всегда трансформировалось в различия по общей выживаемости [37].

В настоящее время не разработано специализированных протоколов терапии для данного гистологического варианта, в связи с чем применяются те же подходы, что и при лечении инвазивного протокового рака.

Особые формы рака молочной железы с неясным прогнозом

Богатая липидами карцинома

Богатая липидами карцинома представляет собой редкую разновидность РМЖ (менее 1 % случаев инвазивных опухолей молочной железы), отличающуюся наличием крупных опухолевых клеток с выраженным внутриклеточным липидогенезом, что придает цитоплазме характерный вакуолизированный или пенистый вид. Впервые данная патология была идентифицирована Aboumrad и соавт. в 1963 г. под названием «липид-секретирующая карцинома» [38].

Последующие исследования показали, что фактическая распространенность этого типа опухолей оказалась ниже первоначально заявленных 1 %. Однако наличие факта секреции липидов опухолевыми клетками так и не было доказано. Ramos и Taylor [39] предложили более нейтральный термин «липид-содержащая карцинома». Они выявили лишь 13 случаев при анализе 900 материалов, причем только в четырех из них наличие липидов было подтверждено в нативных препаратах. В остальных случаях диагноз основывался исключительно на гистологических особенностях. С тех пор в литературе описано не более 100 подобных случаев, что подтверждает редкость данной патологии.

Богатый липидами подтип инвазивной протоковой карциномы морфологически напоминает богатый гликогеном вариант благодаря наличию клеток со светлой цитоплазмой. Однако ключевое отличие заключается в природе цитоплазматических включений: в первом случае они представлены липидами, выявляемыми при окрашивании суданом черным/красным, тогда как во втором — гликогеном, определяемым ШИК-реакцией. Согласно критериям ВОЗ, диагноз липид-богатой карциномы устанавливается

только при обнаружении нейтральных липидов в цитоплазме ≥ 90 % опухолевых клеток [2].

В дифференциальный диагноз входят богатая гликогеном карцинома, апокринная, сальная и секреторная карцинома молочной железы, а также метастазы светлоклеточных карцином.

В 2023 г. Zhang и соавт. проанализировали клинико-морфологические данные 98 случаев богатых липидами карцином из 68 публикаций [40]. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 53 года, при этом описан случай выявления богатой липидами карциномой у десятилетней пациентки [41]. У 51 % пациентов наблюдалось метастатическое поражение лимфоузлов и только у двух были отдаленные метастазы [40]. Вероятно, можно высказать предположение о более высокой склонности к лимфогенному метастазированию. Как и всех пациентов с особыми подтипами РМЖ с неясным прогнозом, богатую липидами карциному трудно сравнить с инвазивным протоковым раком по степени распространенности процесса и выживаемости ввиду редкой встречаемости и малого количества исследований, проводимых с данными пациентами.

Далеко не в каждом описанном случае богатой липидами карциномы молочной железы был оценен биологический подтип опухоли. Из 98 пациентов только в 46 случаях были оценены экспрессия РЭ, РП, HER2, Ki67. Среди них по молекулярному профилю 37 % оказались РЭ (–), HER2 (+); 17 % — трижды позитивными; 24 % — базальноподобными, а люминальными А и В — 17 и 22 % соответственно [40].

В дифференциальный диагноз входят богатая гликогеном карцинома, апокринная, сальная и секреторная карцинома молочной железы, а также метастазы светлоклеточных карцином.

Происхождение богатой липидами карциномы до конца не изучено. Исследования показывают, что накопление липидов может наблюдаться при различных гистологических типах рака молочной железы (протоковым, дольковым, апокринным и др.) [42], что ставит под сомнение ее выделение в отдельную нозологическую единицу — возможно, это лишь вариант обычных карцином с повышенной секрецией липидов.

Прогностические критерии для данной опухоли окончательно не определены, хотя известно, что метастазирование в подмышечные лимфоузлы достоверно ухудшает прогноз течения заболевания. У 28 % пациентов развились отдаленные метастазы, из которых погибло 44 % от основного заболевания. Из умерших 63 пациента было с HER2-позитивным, 25 % — с трижды негативным, и лишь 13 % — с гормонопозитивным заболеванием, что соотносится с характером течения соответствующих биологических под-

типов при классической протоковой карциноме [40]. Для уточнения клинико-морфологических особенностей богатых липидами карцином необходимы дальнейшие исследования с большим числом наблюдений.

Онкоцитарная карцинома

Онкоцитарная карцинома молочной железы представляет собой крайне редкую злокачественную опухоль с клиническими признаками, аналогичными для инвазивного протокового рака. Этот особый подтип характеризуется наличием онкоцитарных клеток, получивших свое название из-за характерного «вздутого» вида, обусловленного скоплением митохондрий в цитоплазме. В отличие от доброкачественных онкоцитарных новообразований других локализаций, онкоцитарная карцинома молочной железы обладает злокачественным потенциалом. Гистологически опухоль обычно представлена солидными структурами без признаков железистой дифференцировки, хотя в некоторых случаях могут наблюдаться участки протоковой дифференцировки в виде крупных скоплений опухолевых клеток.

Согласно классификации ВОЗ, онкоцитарная карцинома относится к редким подтипам инвазивной протоковой карциномы [2]. Точная эпидемиологическая характеристика затруднена из-за редкости заболевания и существующей терминологической путаницы между понятиями «онкоцитарная» и «богатая митохондриями» карцинома. Диагностическими критериями служат наличие эозинофильной гранулярной цитоплазмы более чем в 50 % клеток и высокая плотность митохондрий, подтвержденная иммуногистохимически.

Онкоцитарные карциномы молочной железы по сравнению с инвазивной протоковой карциномой показывают аналогичную частоту встречаемости всех биологических подтипов опухолей, схожий средний возраст пациентов и степень распространенности процесса на момент первичной диагностики [43]. Среди онкоцитарных карцином несколько чаще встречаются опухоли G III (56 против 23 %).

Важное дифференциально-диагностическое значение имеет отличие онкоцитарной карциномы молочной железы от апокринной карциномы. Помимо ультраструктурных особенностей, эти опухоли различаются по рецепторному статусу: для онкоцитарной карциномы характерна переменная экспрессия РЭ/РП при отсутствии андрогеновых рецепторов (АР), тогда как апокринная дифференцировка сопровождается противоположным профилем (РЭ (–)/РП (–), АР (+)). Эти иммуногистохимические особенности имеют принципиальное значение для выбора тактики лечения [43].

Прогностические показатели при данной патологии сопоставимы с таковыми при стандартной инвазивной протоковой карциноме [43]. Однако важно учитывать, что онкоцитарные новообразования иной локализации демонстрируют резистентность к лучевому воздействию — остается невыясненным, характерна ли подобная радиорезистентность для опухолей молочной железы [44, 45].

Сальная карцинома

Сальная карцинома молочной железы (рис. 1, о; онлайн-приложение — рис. 31–40) — чрезвычайно редкий тип инвазивного рака молочной железы, демонстрирующий признаки сальной дифференцировки. Новообразование развивается непосредственно из тканей молочной железы, при этом отсутствуют какие-либо морфологические или иммуногистохимические свидетельства его связи с кожными придатками. Происхождение сальной дифференцировки объясняют несколькими теориями: некоторые авторы придерживаются версии о том, что происходит трансформация протоковых клеток-предшественников, способных к сальной дифференцировке; другая теория предполагает миграцию эмбриональных эпидермальных клеток в ткань молочной железы [46].

Гистологически опухоль характеризуется дольковыми и гнездовыми скоплениями клеток, представленными двумя основными типами: крупными сальными клетками с обильной вакуолизированной цитоплазмой и эксцентрично расположенными ядрами различной степени полиморфизма, а также мелкими овальными или веретеновидными клетками с эозинофильной цитоплазмой без признаков вакуолизации [47]. Для сального компонента типична вариабельность ядер — от мелких мономорфных до крупных плеоморфных форм. Характерным признаком является высокая митотическая активность опухолевых клеток. Дифференциальный диагноз включает богатую липидами карциному, богатую гликогеном карциному и кожную сальную карциному [48].

Согласно критериям ВОЗ (2019), первичная сальная карцинома молочной железы диагностируется при наличии сальной дифференцировки более чем в половине опухолевых клеток и исключении связи с кожными придатками [38]. При этом признается существование гистологических вариантов — от опухолей с чистым сальным компонентом до случаев со смешанной дифференцировкой (протоковой или плоскоклеточной) [49]. В современной классификации этот тип отнесен к особым формам инвазивной протоковой карциномы.

Сальная карцинома молочной железы имеет широкий фенотипический спектр и может со-

ответствовать любому биологическому подтипу РМЖ. Как и при инвазивном протоковом раке, большинство опухолей являются гормонопозитивными (68 %), HER2 (+) и трижды негативные опухоли встречаются с равной частотой (по 20 %) [47]. В отличие от сальных опухолей иной локализации, данная патология не ассоциирована с микросателлитной нестабильностью и синдромом Мьюира — Торре. [49].

Сообщается менее чем о 30 клинических случаях сальной карциномы молочной железы в литературе [47, 48]. Впервые она была описана в 1977 г. как морфологический вариант так называемой богатой липидами карциномы [50]. Сальная карцинома чаще встречается у женщин среднего возраста с медианой 60 лет [47].

Все описанные в литературе случаи были местнораспространенными, у 33 % из них отмечалось поражение регионарных лимфатических узлов. Из всех описанных случаев у 20 % развился местный рецидив, который привел к смерти от данного заболевания в 8 % [47]. Кроме того, неизвестно, отличаются ли эти случаи от липидосодержащей карциномы, которая имеет морфологическое сходство с сальной карциномой [49].

Тактика лечения пациентов с сальной карциномой молочной железы зависит от биологического подтипа опухоли. Ввиду чрезвычайно низкой встречаемости данного гистотипа опухоли, оценка чувствительности к стандартным видам терапии ограничена.

Богатая гликогеном карцинома

Богатая гликогеном карцинома молочной железы (рис. 1, п; онлайн-приложение — рис. 41–45) — редкий подтип инвазивной протоковой карциномы молочной железы с распространенностью 0,01 % после анализа более миллиона клинических случаев инвазивного РМЖ [51].

Характерный светлоклеточный вид опухолевых клеток, наблюдаемый при стандартном окрашивании гематоксилином и эозином, обусловлен наличием гликогена в цитоплазме. Достоверное подтверждение присутствия гликогена достигается при проведении ШИК-реакции [51, 52].

Гистологически данный подтип карциномы диагностируется при обнаружении цитоплазматического гликогена в более чем 90 % опухолевых клеток. При наличии гликогенсодержащих клеток в диапазоне 10–90 % рекомендуется использовать термин «смешанная инвазивная карцинома неспецифического типа с компонентом гликоген-богатой карциномы». Если же количество таких клеток не превышает 10 %, опухоль классифицируется как инвазивная карцинома неспецифического типа с фокальными проявлениями богатого гликогеном варианта [2].

Иммуногистохимический профиль богатых гликогеном карцином — преимущественно трижды негативный (45 %), при этом частота выявления гормонопозитивных опухолей составляет 45 %, а HER2 (+) — всего лишь 7 % [51].

Морфологически карцинома молочной железы, богатая гликогеном, может напоминать светлоклеточный почечноклеточный рак, светлоклеточную гидраденому, опухоли придатков кожи. В диагностике помогают положительные GATA3, маммоглобин, РЭ и РП. Однако следует учитывать, что GATA3 может быть переменным, а РЭ/РП — отрицательными в большинстве богатых гликогеном карцином; в таких случаях полезно рb3-окрашивание, положительное в клетках гидраденомы, PAX8, положительное при раке почки и полное клинико-рентгенологическое обследование пациента [51, 53].

Ключевым клиническим отличием богатой гликогеном карциномы от протокового РМЖ является более высокая частота выявления низкодифференцированных и анапластических карцином, метастатического поражения головного мозга [51].

Прогноз при диагнозе богатой гликогеном карциномы молочной железы остается неоднозначным. Медиана общей выживаемости в исследовании, включавшем 155 случаев данного подтипа, была короче по сравнению с протоковыми РМЖ (158 против 176 мес.), несмотря на корректировку по клиническим и патоморфологическим факторам [51]. В настоящее время оптимальным представляется применение к данному подтипу терапевтических подходов, аналогичных используемым при инвазивном протоковом раке. Важно отметить, что определяющее прогностическое значение сохраняет биологический подтип опухоли. Специфических рекомендаций по лечению для данного гистологического типа не существует.

Муцинозная цистаденокарцинома

Муцинозная цистаденокарцинома молочной железы представляет собой одну из наиболее редких форм злокачественных опухолей молочной железы. Это чрезвычайно редкая опухоль, описанная менее чем в 50 случаях [54]. Крупных исследований, ввиду редкости подтипа, не проводилось.

Согласно актуальной классификации ВОЗ [2], муцинпродуцирующие новообразования молочной железы включает четыре гистологически различных подтипа: классическую муцинозную карциному, муцинозную цистаденокарциному, столбчатую муцинозную карциному и перстневидно-клеточную карциному. При микроскопическом исследовании выявляются множественные кистозные полости, выстланные высокими

цилиндрическими клетками с признаками муцинозной дифференцировки и умеренно выраженной атипией. Эпителиальный компонент располагается однослойно или образует псевдостратифицированные структуры, при этом отсутствует миоэпителиальный слой. Важным диагностическим критерием служит наличие внеклеточного муцина. Иммуногистохимическое исследование выявляет характерный профиль экспрессии маркеров (CK7 (+)/CK20 (-) / CDX2(-), что позволяет отличить первичную опухоль молочной железы от метастатического поражения [54]. В большинстве случаев отмечается негативная реакция на гормональные рецепторы. HER2-позитивный статус встречается крайне редко и требует обязательного подтверждения методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [55].

В связи с крайне низкой частотой встречаемости первичной муцинозной цистаденокарциномы молочной железы, диагностический алгоритм должен включать тщательное клинко-рентгенологическое обследование пациента для исключения метастатического поражения, поскольку в большинстве случаев подобные опухоли оказываются вторичными, первично возникая в яичнике или поджелудочной железе.

Чаще всего опухоль встречается у женщин в постменопаузе и является трижды негативной. Из 44 описанных случаев только в двух наблюдались отдаленные метастазы и в восьми — метастазы в регионарные лимфоузлы. В двух описанных случаях наблюдался местный рецидив спустя 42 и 96 мес. после выполнения R0-резекции. Среди всех пациентов, описанных

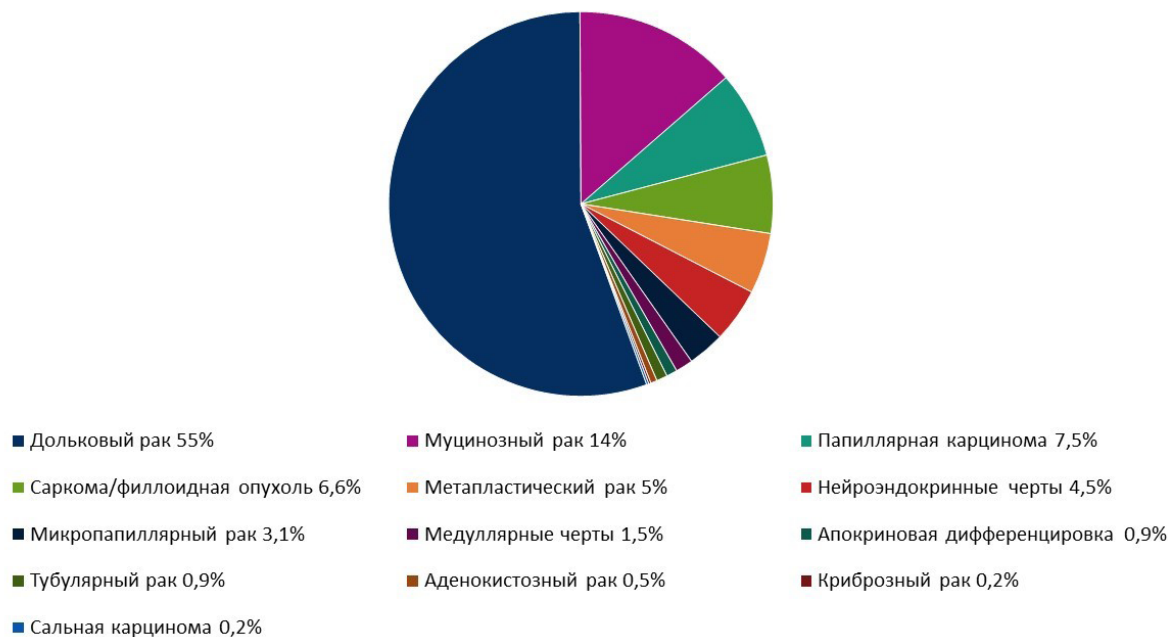
в литературе, не известно ни об одном, у которого бы муцинозная цистаденокарцинома молочной железы стала причиной смерти [54].

Несмотря на то, что муцинозная цистаденокарцинома чаще всего демонстрирует трижды негативный биологический подтип, она, вероятно, характеризуется благоприятным прогнозом. Лечение аналогично тактике при инвазивном протоковом раке, при этом пациентам требуется тщательное динамическое наблюдение ввиду вероятности развития позднего рецидива.

Собственные данные

При анализе собственных данных (см. диаграмму) за период 2014–2023 гг. только материала резекции без дооперационного лечения, частота особых типов составила 512 случаев из 3004, что составило 17,04 %, больше половины, из них 304 случая (54,57 %) было представлено дольковым раком, о котором будет говориться в отдельной публикации.

Оставшиеся (все, кроме дольковых карцином) особые типы составили 208 случаев (40,6 %), в категории особых типов, или 8,12 % от всего материала; их распределение представлено в табл. 2. На первом месте среди особых типов (исключая дольковые карциномы, которые мы обсудим отдельно) находится муцинозный рак, составляя более трети наблюдений, а в совокупности с папиллярными карциномами — около 1/5 наблюдений; особые типы с благоприятным прогнозом, представленные муцинозными и папиллярными карциномами составляют 2/3 наблюдений.



Распределение особых форм рака молочной железы по материалам НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова
Distribution of special forms of breast cancer according to the data from the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Третье, четвертое и пятое места распределились между метапластическим, нейроэндокринным и микропапиллярным раком (все три типа из группы неблагоприятного прогноза), составляя около трети наблюдений. Остальные особые типы (медулярный, апокриновый, тубулярный, аденокистозный, криброзный и сальный) хотя и относятся к группе с благоприятным прогнозом, составляют менее 10 % среди особых форм и менее процента в общей когорте.

Таблица 2. Распределение особых типов РМЖ

Гистологический тип	N	Доля в %
Муцинозный рак	75	36,0576923
Папиллярная карцинома	40	19,2307692
Метапластический рак	28	13,4615385
Нейроэндокринный рак	25	12,0192308
Микропапиллярный рак	17	8,17307692
Медулярные черты	8	3,84615385
Апокриновый рак	5	2,40384615
Тубулярный рак	5	2,40384615
Аденокистозный рак	3	1,44230769
Криброзный рак	1	0,48076923
Сальная карцинома	1	0,48076923
Всего	208	100

Table 2. Distribution of Special Types of Breast Cancer

Histological Type	N	Share in %
Mucinous carcinoma	75	36.0576923
Papillary carcinoma	40	19.2307692
Metaplastic carcinoma	28	13.4615385
Neuroendocrine carcinoma	25	12.0192308
Micropapillary carcinoma	17	8.17307692
Medullary features	8	3.84615385
Apocrine carcinoma	5	2.40384615
Tubular carcinoma	5	2.40384615
Adenoid cystic carcinoma	3	1.44230769
Cribriform carcinoma	1	0.48076923
Sebaceous carcinoma	1	0.48076923
Total	208	100

Анализ Sağdıç и соавт. [56], где были проанализированы особые типы и их прогностическое значение в пределах одной университетской клиники Анкары (Ankara Oncology Training and Research Hospital of the University of Health Sciences) с 2018 по 2024 г. (n = 4550), аналогично свидетельствует о том, что частота всех особых типов, за исключением долькового, составляет 8,8 %. Как и в нашем анализе, лидирует с большим отрывом муцинозный рак, составляя

более трети, затем — микропапиллярный и группа папиллярных карцином, нейроэндокринные карциномы — на четвертом месте, остальные типы карцином представлены единичными наблюдениями. Оставляя за скобками качество данных гистологического анализа (например, в группу папиллярных карцином неожиданно была включена довольно распространенная категория папиллярных/солидно-папиллярных карцином *in situ*), данное исследование представляет особую ценность. Хотим отметить, что этот анализ — первый, который заостряет фокус внимания на особых типах. Совпадение наших и турецких данных хотя бы в основных статистических группах, а именно — частоты встречаемости тех или иных типов (порядка 8 %) и наиболее частых типов — муцинозной и папиллярной карцином, дают хотя бы приблизительный ориентир как для морфологов, так и для клиницистов.

Относительная редкость типов с благоприятным прогнозом, но неблагоприятными характеристиками, таких как аденокистозный, ацинарно-клеточный или секреторный рак (все — трижды негативные), требует как осведомленности среди клиницистов, так и их дальнейшего внимательного изучения.

Заключение

Рак молочной железы — гетерогенная группа заболеваний, включающая редкие типы и подтипы с уникальными морфологическими и молекулярными характеристиками. Клиническое поведение данных опухолей не всегда коррелирует с их биологическими особенностями, что затрудняет прогнозирование.

При отсутствии четких рекомендаций ключевую роль в выборе терапии играют не только классические параметры (стадия, рецепторный статус), но и гистологическая специфика опухоли и молекулярные особенности. Таким образом, лечение особых типов РМЖ требует комплексной оценки гистотипа, генетического профиля и клинического контекста.

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. Lukong K.E. Understanding breast cancer – The long and winding road. *BBA Clinical*. 2017; 7.
2. WHO classification of tumours. Breast Tumours. International Agency for Research on Cancer. 2019; 356.
3. Jenkins S., et al. Rare breast cancer subtypes. *Current Oncology Reports*. Springer. 2021; 23(5).
4. Al-Baimani K., et al. Invasive pleomorphic lobular carcinoma of the breast: Pathologic, clinical, and therapeutic considerations. *Clinical Breast Cancer*. 2015; 15(6).
5. Hoda S.A.F., et al. Rosen's breast pathology. 5th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2021; 1.
6. Butler D., Rosa M. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: a morphologically and clinically distinct variant of lobular carcinoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2013; 137(11).
7. Weigelt B., et al. The molecular underpinning of lobular histological growth pattern: a genome — wide transcriptomic analysis of invasive lobular carcinomas and grade- and molecular subtype — matched invasive ductal carcinomas of no special type. *The Journal of Pathology*. 2010; 220 (1): 45–57.
8. Tan P.H., et al. Histiocytoid breast carcinoma: an enigmatic lobular entity. *J Clin Pathol*. 2011; 64 (8): 654–659.
9. Sanli A.N., Kara H., Tekcan Sanli D.E., et al. Comparison of clinicopathologic features and survival outcomes of pleomorphic lobular, classical lobular, and invasive ductal carcinoma. *World J Surg*. 2025; 49 (6): 1406–1417.-DOI: 10.1002/wjs.12589.
10. Bell C. A system of operative surgery : founded on the basis of anatomy. Longman, Hurst, Rees, and Orme. London: Francis A. Countway Library of Medicine. 1807; 1.
11. Lee B.J., Tannenbaum E. Inflammatory carcinoma of the breast: a report of twenty-eight cases from the breast clinic of the Memorial Hospital. *Surg Gynecol Obstet*. 1924; 39: 580–595.
12. Dawood S., et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: Consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Annals of Oncology*. 2011; 22(3).
13. Amin M.B. 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: A Cancer Journal for Clinicians*. Wiley. 2017; 67 (2): 93–99.
14. Tschen E.H., Apisarnthanarax P. Inflammatory metastatic carcinoma of the breast. *Arch Dermatol*. 1981; 117(2): 120-121.
15. Wu S.G., et al. Inflammatory breast cancer outcomes by breast cancer subtype: A population-based study. *Future Oncology*. 2019; 15 (5).
16. Anderson W.F., Schairer C., Chen B.E., et al. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC). *Breast disease*. 2005; 22: 9–23.-DOI: 10.3233/bd-2006-22103.
17. Dawood S., Ueno N.T., Valero V., et al. Differences in survival among women with stage III inflammatory and noninflammatory locally advanced breast cancer appear early: a large population-based study. *Cancer*. 2011; 117 (9): 1819–1826.-DOI: 10.1002/cncr.25682.
18. Fisher E.R., et al. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). *Cancer*. 1975; 36 (1): 1–85.
19. Kaufman M.W., et al. Carcinoma of the breast with pseudo-sarcomatous metaplasia. *Cancer*. 1984; 53 (9): 1908–1917.
20. Pezzi C.M., et al. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: Analysis of 892 cases from the national cancer data base. *Annals of Surgical Oncology*. 2007; 14 (1).
21. Vranic U., Swensen S., Feldman J., et al. Comprehensive profiling of metaplastic breast carcinomas reveals frequent overexpression of programmed death-ligand 1. *Journal of Clinical Pathology*. 2017; 70 (3): 255-259.-DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203874.
22. Bae S.Y., et al. The prognoses of metaplastic breast cancer patients compared to those of triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011; 126 (2).
23. Al-Hilli Z., Choong G., Keeney M.G., et al. Metaplastic breast cancer has a poor response to neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019; 176 (3): 709-716.-DOI: 10.1007/s10549-019-05264-2.
24. Adams S., Othus M., Patel S.P., et al. A multicenter phase II trial of ipilimumab and nivolumab in unresectable or metastatic metaplastic breast cancer: cohort 36 of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART, SWOG S1609). *Clinical Cancer Research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2022; 28 (2): 271–278.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2182.
25. Tsang J.Y., Tse G.M. Breast cancer with neuroendocrine differentiation: an update based on the latest WHO classification. *Mod Pathol*. 2021; 34 (6): 1062–1073.-DOI: 10.1038/s41379-021-00736-7.
26. Wang J., et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC Cancer*. 2014; 14 (1).
27. Кудайбергенова А.Г., et al. Современные представления о нейроэндокринных опухолях/карциномах молочной железы. *Онкопатология*. 2018. Т. 1, № 2. [Kudaibergenova A.G., et al. Current views on neuroendocrine tumors/carcinomas of the breast. *Oncopathology*. 2018; 1 (2) (In Rus)].
28. Lavigne M., et al. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Modern Pathology*. 2018; 31 (1).
29. Wang J., et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC Cancer*. 2014; 14: 1.
30. Frame M.T., Gohal J., Mader K., Goodman J. Primary small cell carcinoma of the breast: an approach to medical and surgical management. *Cureus*. 2023; 15 (10): e47981.-DOI: 10.7759/cureus.47981.
31. Rakha E.A., et al. The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast. *European Journal of Cancer*. 2009; 45: 10.
32. Pareja F., Selenica P., Brown D.N., et al. Micropapillary variant of mucinous carcinoma of the breast shows genetic alterations intermediate between those of mucinous carcinoma and micropapillary carcinoma. *Histopathology*. 2019; 75 (1): 139-145.-DOI: 10.1111/his.13853.
33. Verras G.I., Tchabashvili L., Mulita F., et al. Micropapillary breast carcinoma: from molecular pathogenesis to prognosis.

- Breast Cancer* (Dove Medical Press). 2022; 14: 41-61.-DOI: 10.2147/BCTT.S346301.
34. Marchiò C., et al. Genomic and immunophenotypical characterization of pure micropapillary carcinomas of the breast. *Journal of Pathology*. 2008; 215 (4).
 35. Qiu P., Cui Q., Huang S., et al. An overview of invasive micropapillary carcinoma of the breast: past, present, and future. *Frontiers in Oncology*. 2024; 14: 1435421.-DOI: 10.3389/fonc.2024.1435421.
 36. Yun S.U., et al. Imaging findings of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Journal of Breast Cancer*. 2012; 15 (1).
 37. Verras G.I., Tchabashvili L., Mulita F., et al. Micropapillary breast carcinoma: from molecular pathogenesis to prognosis. *Breast Cancer* (Dove Medical Press). 2022; 14: 41–61.-DOI: 10.2147/BCTT.S346301.
 38. Aboumrar M.H., Horn R.C., Fine G. Lipid — secreting mammary carcinoma. Report of a case associated with paget's disease of the nipple. *Cancer*. 1963; 16 (4).
 39. Ramos C.V., Taylor H.B. Lipid-rich carcinoma of the breast. A clinicopathologic analysis of 13 examples. *Cancer*. 1974; 33 (3): 812–819.
 40. Zhang M., Pu D., Shi G., Li J. The clinical and pathological characteristics of lipid-rich carcinoma of the breast: an analysis of 98 published patients. *BMC Women's Health*. 2023; 23 (1): 301.-DOI: 10.1186/s12905-023-02449-2.
 41. Balik E., Taneli C., Cetinkursun S., et al. Lipid secreting breast carcinoma in childhood: a case report. *Eur J Pediatr Surg*. 1993; 3 (1): 48-49.-DOI: 10.1055/s-2008-1063508.
 42. Moritani S., et al. Intracytoplasmic lipid accumulation in apocrine carcinoma of the breast evaluated with adipophilin immunoreactivity: a possible link between apocrine carcinoma and lipid-rich carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35 (6): 861–867.
 43. Ragazzi M., et al. Oncocytic carcinoma of the breast: Frequency, morphology and follow-up. *Human Pathology*. 2011; 42 (2).
 44. Marucci G., Betts C.M., Frank G., Foschini M.P. Oncocytic meningioma: report of a case with progression after radiosurgery. *Int J Surg Pathol*. 2007; 15 (1): 77-81.-DOI: 10.1177/1066896906295824.
 45. Lukovic J., Petrovic I., Liu Z., et al. Oncocytic papillary thyroid carcinoma and oncocytic poorly differentiated thyroid carcinoma: clinical features, uptake, and response to radioactive iodine therapy, and outcome. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2021; 12: 795184.-DOI: 10.3389/fendo.2021.795184.
 46. Alvarez Moreno J.C., He J. Invasive breast carcinoma with sebaceous morphologic pattern showing lymph node macrometastasis: a case report. *Cureus*. 2023; 15(4): e37365.-DOI: 10.7759/cureus.37365.
 47. Cohen L.N., Flanagan C., Kong A.L., Cortina C.S. A systematic review of sebaceous carcinoma of the breast from 2000–2023: A rare entity with high recurrence rates. *Surgical Oncology Insight*. 2024; 1 (3): 100074.-DOI: 10.1016/j.soi.2024.100074.
 48. de Alencar N.N., de Souza D.A., Lourenço A.A., da Silva R.R. Sebaceous breast carcinoma. *Autopsy & Case Reports*. 2022; 12: e2021365.-DOI: 10.4322/acr.2021.365.
 49. Maia T., Amendoeira I. Breast sebaceous carcinoma — a rare entity. Clinico-pathological description of two cases and brief review. *Virchows Archiv*. 2018; 472 (5).
 50. van Bogaert L.J., Maldague P. Histologic variants of lipid-secreting carcinoma of the breast. *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histology*. 1977; 375 (4).
 51. Zhou Z., et al. Clinical features, survival and prognostic factors of glycogen-rich clear cell carcinoma (GRCC) of the breast in the U.S. population. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8 (2).
 52. Eun N.L., et al. Clinical imaging of glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: A case series with literature review. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2019; 18 (3).
 53. Singh G. R., Kumari M., Sunny K., et al. Interesting breast tumours: a tripod of cases. *Nigerian Medical Journal: Journal of the Nigeria Medical Association*. 2022; 65 (2): 222-230.-DOI: 10.60787/nmj-v65i2-312.
 54. Zheng Y., Tang H., Liu Q., et al. Mutational analysis and protein expression of PI3K/AKT pathway in four mucinous cystadenocarcinoma of the breast. *Diagnostic Pathology*. 2025; 20 (1): 68.-DOI: 10.1186/s13000-025-01650-1.
 55. Petersson F., et al. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast with amplification of the HER2-gene confirmed by FISH: The first case reported. *Human Pathology*. 2010; 41 (6).
 56. Sağdıç M.F., Özasan C. Rare histological types of breast cancer: a single-center experience. *Breast J*. 2025; 9.

Поступила в редакцию / Received / 15.05.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.06.2025

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 ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>, SPIN-code: 6786-9577.

