

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco197446>

Дольковые карциномы молочной железы: цитологическая диагностика

О.Г. Григорук^{1,2}, Т.А. Москвина¹, Л.М. Базулина¹, Т.В. Синкина¹, И.В. Вихлянов¹¹ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул, Российская Федерация;² Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить возможности цитологической диагностики различных типов дольковых карцином молочной железы при амбулаторном обследовании пациенток.

Материалы и методы. Изучены данные цитологического исследования 444 пациенток с установленной при тонкоигольных аспирационных биопсиях карциномой. Использованы традиционная цитологическая диагностика, а также жидкостная методика приготовления препаратов, окрашивание препаратов по методу Паппенгейма и Папаниколау. Применяли стандартный протокол проведения иммуноцитохимических реакций.

Результаты. Дольковая карцинома установлена у 15 пациенток. Ретроспективно определены варианты дольковых карцином, верифицированных цитологическим методом. Классический, солидный и тубулярный типы дольковой карциномы ($n=7,46,7\%$; $n=5,33,3\%$; $n=1,6,7\%$) отличались от неспецифицированных карцином молочной железы. При классическом типе значимым признаком явились вакуоли с мишеневидным включением (вероятно, каплей муцина). При солидном типе отмечено отсутствие комплексов при большом количестве раздельно расположенных однотипных клеток опухоли. Тубулярный вариант характеризовался присутствием тубулярных структур. Жидкостная методика позволяет дифференцировать дольковую и неспецифицированную карциному при проведении иммуноцитохимической реакции с использованием Е-кадгерина.

Заключение. Дольковые карциномы молочной железы составили 3,4% всех карцином молочных желёз. Учитывая различия в прогнозе, на амбулаторном этапе диагностики важно дифференцировать дольковую и неспецифицированную протоковую карциному, так как это имеет решающее значение для выбора стратегии лечения.

Ключевые слова: дольковые карциномы; классический, солидный и тубулярный типы дольковой карциномы; тонкоигольная аспирация; цитологическая диагностика; жидкостные методы цитологической диагностики.

Как цитировать:

Григорук О.Г., Москвина Т.А., Базулина Л.М., Синкина Т.В., Вихлянов И.В. Дольковые карциномы молочной железы: цитологическая диагностика // Российский онкологический журнал. 2022. Т. 27, № 2. С. 83–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco197446>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco197446>

Lobular carcinomas of the breast: cytological diagnostics

Ol'ga G. Grigoruk^{1,2}, Tat'jana A. Moskvina¹, Larisa M. Bazulina¹, Tat'jana V. Sinkina¹, Igor' V. Vihljanov¹

¹ Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russian Federation;

² Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

ABSTRACT

AIMS: To estimate potentialities of cytological diagnostics of different types of lobular carcinomas of the breast while outpatient examination.

MATERIALS AND METHODS: The data of cytological investigations of 444 patients with carcinoma, which were detected by fine-needle aspiration biopsy, were studied. Traditional cytological diagnostics, as well as the liquid-based technique of preparation of patterns were used, staining of patterns according to the Pappenheim and Papanicolaou methods. A standard protocol for immunocytochemical reactions was used.

RESULTS: Lobular carcinoma was detected in 15 patients. Types of lobular carcinomas were verified by cytological method were retrospectively identified.

Classical, solid and tubular types of lobular carcinoma ($n=7,46.7\%$; $n=5,33.3\%$; $n=1,6.7\%$) differed from unspecified breast carcinomas. In the classical type, vacuoles with a target-like inclusion (probably a drop of mucin) were a significant feature. In the solid type, the absence of complexes with a large number of separately located similar tumor cells was noticed. The tubular type was distinguished by the presence of tubular structures. The liquid-based technique helps to differentiate lobular and unspecified carcinoma using an immunocytochemical reaction with E-cadherin.

CONCLUSION: The results of the study indicate that lobular carcinomas of the breast are 3.4% of all breast carcinomas. Taking into consideration the differences in prognosis, it is important to differentiate between lobular and unspecified ductal carcinoma at the outpatient level of diagnostics, as this is deciding for treatment strategy choice.

Keywords: lobular carcinomas; classical, solid and tubular types; fine-needle aspiration; cytological diagnostics; liquid-based technique of cytological diagnostics.

To cite this article:

Grigoruk OG, Moskvina TA, Bazulina LM, Sinkina TV, Vihljanov IV. Lobular carcinomas of the breast: cytological diagnostics. *Russian Journal of Oncology*. 2022;27(2):83–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco197446>

Received: 14.01.2023

Accepted: 15.02.2023

Published online: 16.02.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Дольковая карцинома молочной железы — наиболее часто встречаемый подтип рака молочной железы из числа специфицированных карцином. Это второй по распространённости тип карциномы после неспецифицированной протоковой карциномы. Дольковые карциномы молочной железы составляют 5–15% всех случаев карцином молочной железы [1, 2]. В научной литературе имеются данные об увеличении числа таких карцином за последние два десятилетия. Наибольшее количество наблюдается среди пациенток старше 50 лет. Предполагаемыми причинами увеличения числа карцином данного типа являются использование заместительной гормональной терапии у женщин при коррекции климактерических расстройств, а также улучшение возможностей диагностики [3, 4]. Средний возраст пациенток с дольковой карциномой на момент постановки диагноза составляет 57–65 лет, что на три года больше по сравнению с возрастом пациенток с неспецифицированной протоковой карциномой [2, 5].

Диагностируется дольковая карцинома чаще на более поздней стадии, когда уже имеются метастатические лимфатические узлы [2]. Опухоль может поражать любую часть молочной железы, хотя есть данные, что центрально расположенные опухоли более распространены [2]. У большинства женщин диагностика заболевания затруднена, опухоли не всегда хорошо определяются при пальпации. На маммографии отмечается более низкая чувствительность диагностики дольковых карцином (57–89%), чем при неспецифицированных формах, с ложноотрицательными показателями до 19% [5]. Ультразвуковое исследование является более чувствительным (78–95%), хотя размер опухоли может быть недооценён [5]. МРТ-исследования более информативны при мультифокальных поражениях молочной железы, но они могут привести к ложноположительным результатам и завышению размера опухоли. Наиболее информативны морфологические исследования.

Этиология заболевания имеет многофакторный характер, включая особенности стиля жизни, гормональные и генетические расстройства. Наследственная дольковая карцинома возникает как опухоль у пациентов с семейным синдромом наследственного диффузного рака желудка, вызванного мутациями в гене *CDH7*. Частота обнаружения мутаций в гене *CDH1* колеблется от 12 до 83% [6]. Женщины-носители мутации *CDH7* имеют пожизненный риск развития дольковой карциномы молочной железы 42% [7]. Несколько дополнительных молекулярных факторов, а именно гены *TP53*, *PIK3CA*, *FOXA1*, *ZNF703*, *FGFR1* и *BCAR4*, определяют развитие дольковой карциномы или перехода её *in situ* в инвазивный рак [6].

Дольковые карциномы отличаются относительно благоприятным течением, связаны с лучшим прогнозом по сравнению с неспецифицированными формами. Карциномы негативны на рецептор HER2, в 95% наблюдений

имеют положительную реакцию на эстрогеновые рецепторы (ЭР) и до 70% случаев — позитивную реакцию на рецепторы к прогестерону (ПР) [8–12]. Для сравнения, только 60–70% неспецифицированных карцином экспрессируют как ЭР, так и ПР. Инвазивная дольковая карцинома практически всегда ЭР+, ПР+, HER2–, исключение — плеоморфный вариант. Данный факт обеспечивает эффективный ответ на эндокринную терапию, которая является оптимальным выбором при лечении дольковой карциномы [13, 14]. Использование летрозолола, вероятно, обеспечивает лучшую общую выживаемость по сравнению с тамоксифеном [15].

Дольковая карцинома отличается от карциномы неспецифицированной по своим морфологическим характеристикам и особенностям клинического течения, а также имеет другие клинические и рентгенологические особенности. Как правило, дольковая карцинома характеризуется более высокой степенью дифференцировки, низкой степенью злокачественности. Её гистологические формы определяют классический (57%), солидный (11%), альвеолярный (19%), тубулярный, плеоморфный и смешанный типы (в совокупности 13%) [15]. При иммуногистохимическом исследовании отличительной особенностью дольковой карциномы является потеря молекулы межклеточной адгезии E-кадгерина, низкие уровни опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов. Биологические характеристики, которые связаны с плохими клиническими исходами, обнаруживаются редко. Исключением является плеоморфный тип дольковой карциномы, при котором отмечается отсутствие экспрессии ER и PR, позитивная реакция на HER2. У пациентов с плеоморфной дольковой карциномой в четыре раза чаще диагностируется рецидив, чем у пациентов с классическим вариантом рака [15].

К клиническим особенностям дольковой карциномы относится высокая частота мультицентрического, мультифокального роста. Билатеральный характер поражения при таком типе опухоли выше, чем при неспецифицированной протоковой карциноме (20,9 и 11,2% соответственно) [16]. Локализация метастазов также отличается при дольковой карциноме. Кроме типичных для карцином молочной железы метастазов в кости, печень, лёгкие, мягкие ткани, встречаются метастазы в органы желудочно-кишечного тракта, по брюшине, в яичниках [17–19]. Дольковая карцинома молочной железы среди всех злокачественных новообразований занимает первое место по частоте метастазирования в органы желудочно-кишечного тракта (27,9%), при этом карцинома лёгкого — 23,8%, пищевода — 19,1%, почечно-клеточная — 7,6%, меланома — 7% [20].

Лечение дольковой карциномы до настоящего времени нередко проводится по стандартам неспецифицированных протоковых карцином и имеет примерно одинаковые показатели общей и безрецидивной выживаемости при наличии более благоприятных прогностических факторов [18, 19]. Эта опухоль практически нечувствительна к неоадьювантной

и адъювантной химиотерапии, при которой лечебный ответ составляет от 0 до 11% [6, 21, 22]. Положительные края резекции после операции по сохранению груди встречаются относительно часто. В 17–65% случаев проводится повторное хирургическое вмешательство [6].

Изучение особенностей данного типа карцином вызывает большой интерес и в определении точности морфологической диагностики, в том числе возможностей цитологической диагностики, проводимой в амбулаторных условиях. Цитологическая диагностика дольковой карциномы в материале тонкоигольной аспирационной биопсии отличается наибольшими трудностями по сравнению с другими типами карцином молочной железы. По данным работ [23–25], неэффективные цитологические исследования отмечаются в 4,0–39,5% случаев. Точность цитологической диагностики с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии при установлении злокачественного процесса отмечается в 63,0–94,8% всех случаев карцином молочной железы (медиана — 84%) в зависимости от уровня знаний и опыта врача-цитолога [23]. Такой показатель объясняется прежде всего диагностикой неспецифицированной протоковой карциномы, которая является наиболее распространённым типом рака молочной железы, чувствительность метода ниже для некоторых других типов, включая дольковую карциному [23].

В последнее время значительно возросло количество исследований, посвящённых изучению дольковой карциномы, включая диагностику, определение молекулярного статуса, лечение, а также определение нескольких потенциальных терапевтических направлений [26–28]. Научных работ, посвящённых цитологической диагностике дольковых карцином, в литературных источниках немного.

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Наблюдательное одномоментное одноцентровое ретроспективное сплошное исследование.

Критерии соответствия, условия проведения и продолжительность исследования

Работа выполнена в Алтайском краевом онкологическом диспансере (Барнаул). В исследование вошли 2152 пациентки, у которых на амбулаторном этапе обследования проведены тонкоигольные аспирационные биопсии для первичного верифицирования процесса в молочной железе.

Методы

Клеточные признаки карцином изучали при световой микроскопии на препаратах, окрашенных по методу Паппенгейма и Папаниколау. В некоторых случаях помимо традиционного цитологического исследования использовали метод жидкостной цитологии с применением процессора ThinPrep 5000 (Hologic, США). Приготовленные на процессоре препараты использовали для проведения иммуноцитохимических реакций. Применяли стандартный протокол проведения иммуноцитохимических реакций. Определили группу пациенток с дольковой карциномой.

Оценили и проанализировали результаты цитологического исследования дольковых карцином молочной железы, сопоставили их с данными гистологического исследования операционного материала и информацией из канцер-регистра диспансера. Ретроспективно провели пересмотр препаратов с оценкой принадлежности клеток опухоли к дольковой карциноме.

Статистический анализ

В связи с тем, что обнаружено небольшое количество наблюдений дольковых карцином, использована статистическая обработка с помощью прикладной программы Microsoft Office Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Карциномы молочной железы на амбулаторном этапе обследования при цитологическом исследовании установлены у 444 женщин (20,6%) (табл. 1). Дольковая карцинома установлена у 15 пациенток (3,34% всех карцином молочной железы). Возраст пациенток с дольковой карциномой составил от 44 до 77 лет (медиана — 62,13±10,47).

Таблица 1. Количество пациенток с карциномой молочной железы, установленной цитологическим методом

Table 1. The number of patients with cytologically verified breast carcinoma

Тонкоигольная аспирационная биопсия, количество пациенток	Установлена карцинома, абс. число	В том числе «дольковая», абс. число	Доля дольковой карциномы от общего числа, %
Проведена в Алтайском краевом онкологическом диспансере (n=1962)	311	10	3,21
Пересмотр направленного цитологического материала из других лечебно-профилактических учреждений (n=190)	133	5	3,76
Всего пациенток (n=2156)	444	15	3,34

Мультицентризм опухоли отмечен у семи пациенток (46,7%). Метастазы на момент обращения в онкологический диспансер диагностированы у девяти женщин (60%), у одной из которых кроме метастазов в лимфатические узлы обнаружены метастазы в кости.

Основанием принадлежности клеток опухоли к морфологическому типу дольковой карциномы было гистологическое исследование операционного материала с определением прогностических маркеров. При иммуногистохимическом исследовании во всех наблюдениях отмечены позитивная реакция на ЭР, которая составляла 8 баллов; ПР-позитивная — от 3 до 8 баллов; негативная реакция на HER2/neu; Ki67 — 12–34% (табл. 2). Отличительной особенностью дольковой карциномы явилась потеря молекулы межклеточной адгезии E-кадгерина, низкие уровни опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов — 10%. Люминальный подтип А отмечен у 11 пациенток (73%), люминальный подтип В — у 4 (27%).

При цитологическом исследовании препаратов на амбулаторном этапе обследования пациенток в 9 случаях из 15 (60%) было дано заключение «дольковая карцинома», в 6 наблюдениях (40%) — карцинома без дополнительного уточнения. В гистологическом материале данных пациенток в четырёх наблюдениях отмечена дольковая карцинома, в двух — смешанная: неспецифицированная с участками дольковой карциномы. В связи с данным фактом препараты этих наблюдений взяты в настоящее исследование. Их ретроспективно пересматривали, оценивая клеточный состав.

Помимо диагностики злокачественного процесса нам важно было попытаться определить морфологический тип дольковых карцином. Цитологические критерии не являются полностью специфичными для дольковой карциномы, поскольку могут наблюдаться при других типах карцином молочной железы, прежде

всего при неспецифицированной протоковой карциноме. Характеристики дольковой карциномы представлены несколькими гистологическими вариантами, в основе которых имеются либо цитологические признаки, либо особенности характера роста опухоли.

Ретроспективно нами оценены клеточные признаки, по которым 7 наблюдений дольковой карциномы определены как принадлежащие к классическому варианту, 5 — к солидному, 1 — к тубулярному и 2 — к смешанной карциноме с компонентом дольковой. Во всех наблюдениях отмечалась высокая клеточность. Альвеолярный и плеоморфный подтипы дольковой карциномы в данной работе не наблюдали.

Цитологические характеристики классического варианта дольковой карциномы различались клеточностью в зависимости от степени дифференцировки: в одном наблюдении определили высокую дифференцировку (в гистологическом исследовании соответствие G1), в пяти — умеренную (GII) и в одном — низкую (GIII).

Для классического подтипа дольковой карциномы G1 характерны небольшие мономорфные клетки с незначительной атипией. Клетки имели округлую форму, нередко — перстневидный вид. Размер опухолевых клеток — 12–24 мкм. Отмечен специфический признак: в части клеток опухоли с эксцентрическими бобовидными ядрами цитоплазма — в виде вакуоли с мишеневидным включением (вероятно, каплей муцина) (рис. 1). Клетки изолированы, а также формируют небольшие рыхлые скопления с клеточным просветом между ними, располагаются образованиями в виде одно-клеточных цепочек. Митозы отмечаются редко.

Классический подтип GII отличается от описанного варианта клетками более крупного размера — 25–34 мкм. Клеточные скопления сохраняют признаки, подобные признакам подтипа G1. Клеточный состав классического

Таблица 2. Некоторые сравнительные характеристики пациенток с дольковой карциномой

Table 2. Comparative characteristics of patients with lobular carcinoma

Оцениваемый признак дольковых карцином	Классическая	Солидная	Тубулярная	Смешанная карцинома с компонентом
Количество пациенток	7	5	1	2
Доля от числа дольковых карцином, %	46,7	33,3	6,7	13,3
Мультицентризм опухоли, абс. число	5		2	0
Метастазирование в лимфатические узлы, абс. число	5		2	2
Метастазы в другие органы, абс. число	0		0	1
Иммуногистохимическая реакция на ЭР, среднее значение, M±m	7,73±0,37		7,80±0,40	7,73±0,45
Иммуногистохимическая реакция на ПР, среднее значение, M±m	6,80±0,75		6,90±1,03	5,36±2,84
Иммуногистохимическая реакция на HER2/neu, %	0		0	2,9
Показатель пролиферативного индекса Ki-67, среднее значение, M±m	12,80±8,11		16,40±9,23	26,82±19,45

Примечание: ЭР — рецепторы к эстрогенам; ПР — рецепторы к прогестерону.

Note: ER — estrogen receptors; PR — progesterone receptors.

подтипа GIII определяется выраженным клеточным полиморфизмом. Размеры клеток варьируют от мелких (12 мкм) до крупных (более 40 мкм). Отмечаются анаплазированные бесформенные крупные голоядерные элементы, а также фрагменты самостоятельно лежащих вакуолей с мишеневидным включением. В сохранных клетках цитоплазма имеет чёткий базофильный ободок.

При использовании метода жидкостной цитологии при классической дольковой карциноме клеточные признаки сохраняются: клетки имеют округлую форму, нередко — перстневидный вид. Отмечается также специфический признак: в части клеток опухоли с эксцентрическими бобовидными ядрами цитоплазма — в виде вакуоли с мишеневидным включением (рис. 2).

Цитологические характеристики солидного варианта дольковой карциномы отличаются от классического типа

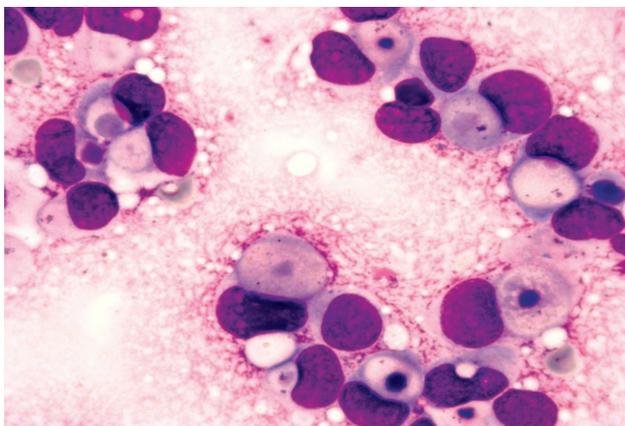


Рис. 1. Дольковая карцинома молочной железы, классический вариант. В цитоплазме клеток опухоли отмечаются вакуоли с мишеневидным включением. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 1000$.
Fig. 1. Lobular carcinoma of the breast, classical type. There are vacuoles with a target-like inclusion in the cytoplasm of tumor cells. Papanheim staining. $\times 1000$.

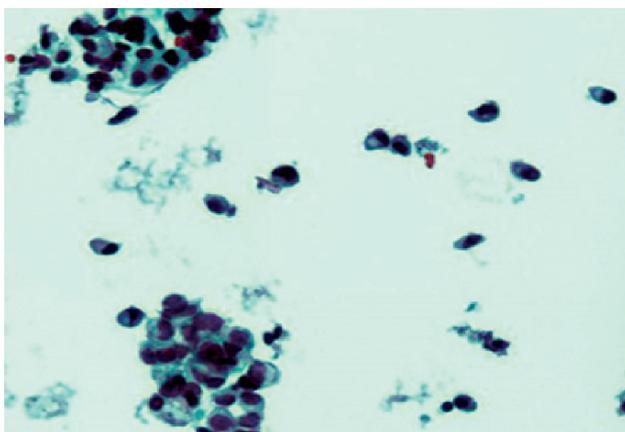


Рис. 2. Дольковая карцинома молочной железы, классический вариант. Жидкостная цитология. Окрашивание по Папаниколау. $\times 200$.
Fig. 2. Lobular carcinoma of the breast, classic type. Liquid-based cytology. Papanicolaou staining. $\times 200$.

тем, что формируют большие сплошные поля преимущественно раздельно лежащих опухолевых клеток (рис. 3) размером от 24 до 40 мкм. Они характеризуются «зернистым» хроматином ядер, которые располагаются преимущественно эксцентрично. Цитоплазма сохранный, чаще видна с одного края клетки. Присутствуют единичные клетки со специфическим признаком вакуоли с мишеневидным включением, в этом типе их значительно меньше. Митозы отмечаются чаще, чем при классическом типе. При данном подтипе отсутствуют клеточные комплексы, характерные для практически всех карцином, в связи с чем при недостаточном опыте врача-цитолога подобные опухолевые клетки ошибочно могут быть приняты за другие опухоли или цитологическое заключение будет носить лишь предположение о принадлежности клеток к карциноме.

Тубулярный тип дольковой карциномы (одно наблюдение) отличался от других типов присутствием тубулярных структур из клеток размером 25–34 мкм (рис. 4). Ядра гиперхромные, нуклеолы не просматривались, цитоплазма отмечена во всех клетках.

Смешанная карцинома с компонентом дольковой карциномы в цитологических препаратах характеризовалась признаками неспецифицированной карциномы, в связи с этим цитологически лишь констатировали факт принадлежности клеток опухоли к карциноме. В одной из двух смешанных карцином отмечен признак мелкогранулированной цитоплазмы, который характерен для опухоли с нейроэндокринной дифференцировкой (рис. 5).

При использовании метода жидкостной цитологии в четырёх наблюдениях при установлении принадлежности клеток к карциноме клеточные признаки напоминали классическую дольковую карциноме. В ходе иммуноцитохимической реакции с использованием Е-кадгерина реакция оказалась позитивной, что выявило неспецифицированную протоковую карциноме (рис. 6).

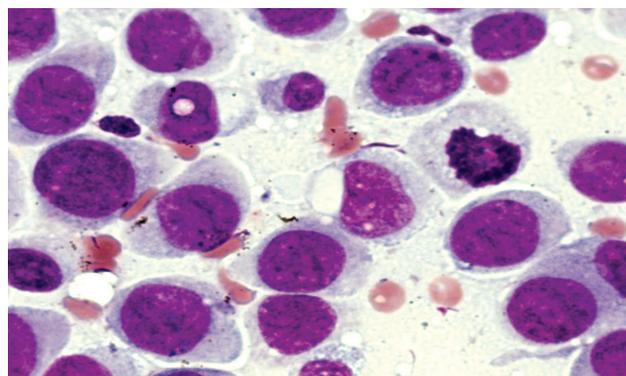


Рис. 3. Дольковая карцинома молочной железы, солидный вариант. Раздельно лежащие опухолевые клетки, не формирующие комплексов. В одной клетке отмечен митоз. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 1000$.
Fig. 3. Lobular carcinoma of the breast, solid type. Separately situated tumor cells, that don't forming complexes. Mitosis was noted in one cell. Papanheim staining. $\times 1000$.

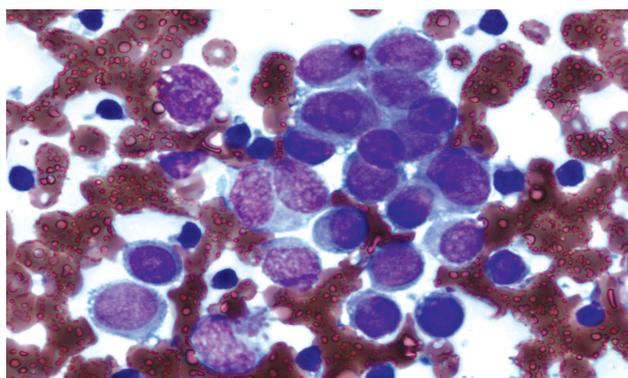


Рис 4. Дольковая карцинома молочной железы, тубулярный вариант. Отмечена тубулярная структура. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 1000$.

Fig. 4. Lobular carcinoma of the breast, tubular type. The tubular structure is noted. Pappenheim staining. $\times 1000$.

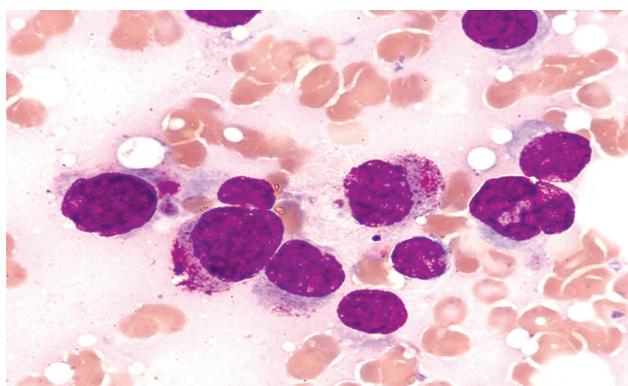


Рис 5. Дольковая карцинома молочной железы, смешанный вариант. Отмечен признак мелкогранулированной цитоплазмы, который характерен для опухоли с нейроэндокринной дифференцировкой. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 1000$.

Fig. 5. Lobular carcinoma of the breast, mixed type. A sign of finely granular cytoplasm was noted, which is characteristic of a tumor with neuroendocrine differentiation. Pappenheim staining. $\times 1000$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведён сравнительный ретроспективный анализ описательной и заключительной части цитологического исследования тонкоигольной аспирационной биопсии молочных желёз с результатами гистологических и иммуногистохимических исследований, а также с клинико-анамнестическими данными 444 пациенток с аденокарциномой, установленной методом световой микроскопии на амбулаторном этапе диагностики. Все цитологические заключения «аденокарцинома» для этих пациенток подтверждены результатами гистологических исследований с учётом принятой точности цитологического определения морфотипа опухоли.

Резюме основного результата исследования

При цитологическом исследовании пункционного материала молочной железы в ходе первичного обследования женщин с аденокарциномой имелись определённые

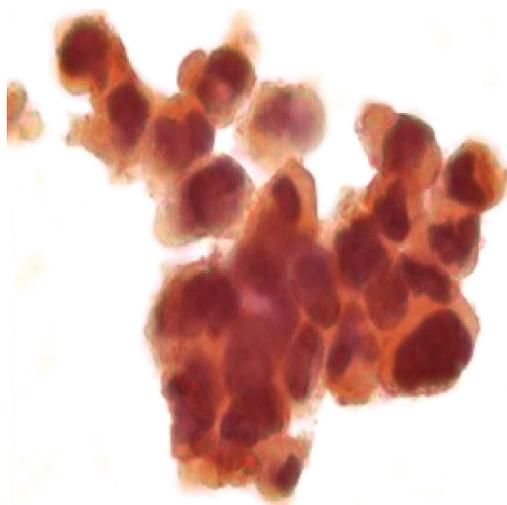


Рис 6. Неспецифицированная карцинома молочной железы. Жидкостная цитология. Позитивная иммуноцитохимическая реакция на E-кадгерин. $\times 400$.

Fig. 6. Unspecified breast carcinoma. Liquid-based cytology. Positive immunocytochemical reaction with E-cadherin. $\times 400$.

признаки, позволяющие во многих случаях предположить дольковую карциному, верифицированную при последующем проведении трепан-биопсии и/или операционного материала. Результаты исследования свидетельствуют о том, что метод цитологической диагностики опухолей молочной железы на амбулаторном этапе обследования является высокоэффективным. Определена частота дольковых карцином: по нашим данным, они составили 3,4% всех карцином молочных желёз.

Обсуждение основного результата исследования

Окончательный диагноз устанавливается на основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов/операционного материала, а также результатов визуализирующих методов обследования. В случае выявления злокачественного новообразования важно уже на первом этапе обследования пациентки определить направление последующей дифференциальной диагностики, тем самым сокращая сроки диагностического процесса. Метод жидкостной цитологии приготовления препаратов вместе с иммуноцитохимическими методиками могут способствовать более чёткому определению неспецифицированных протоковых и дольковых карцином с использованием E-кадгерина.

Ограничения исследования

Учитывая немногочисленность публикаций по цитологической диагностике дольковых карцином, необходимы дальнейшее накопление и систематизация фактов для окончательного формулирования заключений о цитологических особенностях таких карцином, включая альвеолярный и плеоморфный подтипы дольковой карциномы, которых в данной работе не наблюдали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование позволяет заключить, что цитологическая верификация дольковой карциномы сложнее, чем неспецифицированной протоковой карциномы, даже для опытных врачей-цитологов. Определённые цитологические признаки классического, солидного и тубулярного подтипов дольковой карциномы имеют специфические характеристики, позволяющие устанавливать данный тип карциномы. При смешанной карциноме в пункционном материале преобладал компонент неспецифицированной карциномы, в связи с чем дольковая карцинома не предполагалась.

Учитывая различия в прогнозе, на амбулаторном этапе диагностики важно дифференцировать дольковую и неспецифицированную протоковую карциному, так как это имеет решающее значение для выбора стратегии лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов: О.Г. Григорук — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи,

составление таблиц, съёмка; Т.А. Москвина — информационный обзор литературы по данной теме, оформление списка литературы; Л.М. Базулина — информационный обзор литературы по данной теме, оформление списка литературы; Т.В. Синкина — анализ данных о пациентах при амбулаторном обследовании; И.В. Вихлянов — инициирование работы, редактирование текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный равный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution: O.G. Grigoruk — developing the research concept and study design, performing data analysis, writing the article, preparing tables and microphotographs; T.A. Moskvina — reviewing relevant publications, preparing the list of references; L.M. Bazulina — reviewing relevant publications, preparing the list of references; T.V. Sinkina — analyzing data on patients obtained at their outpatient examination; I.V. Vihljanov — initiation of the work, editing of the text. 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 and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Li C.I., Anderson B.O., Daling J.O., Moe R.E. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma // *JAMA*. 2003. Vol. 289, N 11. P. 1421–1424. doi: 10.1001/jama.289.11.1421
- Li C.I., Malone K.E., Porter P.L., et al. Differences in breast cancer hormone receptor status and histology by race and ethnicity among women 50 years of age and older // *JAMA*. 2003. Vol. 289, N 24. P. 3254–3263. doi: 10.1001/jama.289.24.3254
- Daling J.R., Malone K.E., Doody D.R., et al. Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histological types of breast carcinoma // *Cancer*. 2002. Vol. 95, N 12. P. 2455–2464. doi: 10.1002/cncr.10984
- Newcomb P.A., Titus-Ernstoff L., Egan K.M., et al. Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002. Vol. 11, N 7. P. 593–600.
- Breast tumours/edited by WHO Classification of Tumours Editorial Board. Fifth edition. I Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2019. P. 303.
- Christgen M., Steinemann D., Kühnle E., et al. Lobular breast cancer: clinical, molecular and morphological characteristics // *Pathol Res Pract*. 2016. Vol. 212, N 7. P. 583–597.
- Pharoah P.D., Guilford P., Caldas C. The international gastric cancer linkage consortium incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-Cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 121, N 6. P. 1348–1353. doi: 10.1053/gast.2001.29611
- Luveta J., Parks R.M., Heery D.M., et al. Invasive lobular breast cancer as a distinct disease: implications for therapeutic strategy // *Oncol Ther*. 2020. Vol. 8, N 1. P. 1–11. doi: 10.1007/s40487-019-00105-0
- Sastre-Garau X., Jouve M., Asselain B., et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns // *Cancer*. 1996. Vol. 77, N 1. P. 113–120. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960101)77:1<113::AID-CNCR19>3.0.CO;2-8
- Reed A.E., Kutasovic J.R., Lakhani S.R., Simpson P.T. Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics // *Breast Cancer Res*. 2015. Vol. 17, N 1. P. 12. doi: 10.1186/s13058-015-0519-x
- Rakha E.A., Gill M.S., El-Sayed M.E., et al. The biological and clinical characteristics of breast carcinoma with mixed ductal and lobular morphology // *Breast Cancer Res Treat*. 2009. Vol. 114, N 2. P. 243–250. doi: 10.1007/s10549-008-0007-4
- Dixon J.M., Anderson T.J., Page D.L., et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast // *Histopathology*. 1982. Vol. 6, N 2. P. 149–161. doi: 10.1111/j.1365-2559.1982.tb02712.x
- Wilson N., Ironside A., Diana A., Oikonomidou O. Lobular breast cancer: a review // *Front Oncol*. 2021. Vol. 10. P. 591399. doi: 10.3389/fonc.2020.591399
- Luveta J., Parks R.M., Heery D.M., et al. Invasive lobular breast cancer as a distinct disease: implications for therapeutic strategy // *Oncol Ther*. 2020. Vol. 8, N 1. P. 1–11. doi: 10.1007/s40487-019-00105-0

15. Orvieto E., Maiorano E., Bottiglieri L., et al. Clinicopathological characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution // *Cancer*. 2008. Vol. 113, N 7. P. 1511–1520. doi: 10.1002/cncr.23811
16. Arpino G., Bardou V.J., Clark G.M., Elledge R.M. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome // *Breast Cancer Res*. 2004. Vol. 6, N 3. R149–R156. doi: 10.1186/bcr767
17. Sledge G.W., Chagpar A., Perou C. Collective wisdom: lobular carcinoma of the breast // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016. Vol. 35. P. 18–21. doi: 10.1200/EDBK_100002
18. Борисова Е.И., Вышинская Г.В., Гуторов С.Л., Степанченко М.В. Особенности клинического течения инвазивного долькового рака молочной железы // *Фарматека*. 2014. № 17. С. 38–42.
19. Филоненко Д.А., Ганьшина И.П., Кондратьева О.Е., и др. Особенности метастазирования долькового рака молочной железы // *Акушерство и гинекология*. 2019. № 10. С. 180–187. doi: 10.18565/aig.2019.10.180-187
20. Namikawa T., Hanazaki K. Clinicopathological features and treatment outcomes of metastatic tumors in the stomach // *Surg Today*. 2014. Т. 44, № 8. С. 1392–1399. doi: 10.1007/s00595-013-0671-9
21. Joh J.E., Esposito N.N., Kiluk J.V., et al. Pathologic tumor response of invasive lobular carcinoma to neo-adjuvant chemotherapy // *Breast J*. 2012. Vol. 18, N 6. P. 569–574. doi: 10.1111/tbj.12006
22. Truin W., Voogd A.C., Vreugdenhil G., et al. Effect of adjuvant chemotherapy in postmenopausal patients with invasive ductal

- versus lobular breast cancer // *Ann Oncol*. 2012. Vol. 23, N 11. P. 2859–2865. doi: 10.1093/annonc/mds180
23. Menet E., Becette V., Briffod M. Cytologic diagnosis of lobular carcinoma of the breast experience with 555 patients in the Rene Huguenin Cancer Center // *Cancer Cytopathology*. 2008. Vol. 114, N 2. P. 111–117. doi: 10.1002/cncr.23347
24. Hwang S., Ioffe O., Lee I., et al. Cytologic diagnosis of invasive lobular carcinoma: factors associated with negative and equivocal diagnoses // *Diagn Cytopathol*. 2004. Vol. 31, N 2. P. 87–93. doi: 10.1002/dc.20084
25. Tan S.M., Behranwala K.A., Trott P.A., et al. A retrospective study comparing the individual modalities of triple assessment in the pre-operative diagnosis of invasive lobular breast carcinoma // *Eur J Surg Oncol*. 2002. Vol. 28, N 3. P. 203–208. doi: 10.1053/ejso.2001.1236
26. McCart Reed A.E., Kalinowski L., Simpson P.T., Lakhani S.R. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype // *Breast Cancer Res*. 2021. Vol. 23, N 1. P. 6. doi: 10.1186/s13058-020-01384-6
27. Mouabbi J.A., Hassan A., Lim B., et al. Invasive lobular carcinoma: an understudied emergent subtype of breast cancer // *Breast Cancer Res Treat*. 2022. Vol. 193, N 2. P. 253–264. doi: 10.1007/s10549-022-06572-w
28. Djerroudi L., Cabel L., Bidard F.C., Vincent-Salomon A. Invasive lobular carcinoma of the breast: toward tailoring therapy? // *J Natl Cancer Inst*. 2022. Vol. 114, N 11. P. 1434–1436. doi: 10.1093/jnci/djac159

REFERENCES

1. Li CI, Anderson BO, Daling JO, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA*. 2003;289(11):1421–1424. doi: 10.1001/jama.289.11.1421
2. Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Differences in breast cancer hormone receptor status and histology by race and ethnicity among women 50 years of age and older. *JAMA*. 2003;289(24):3254–3263. doi: 10.1001/jama.289.24.3254
3. Daling JR, Malone KE, Doody DR, et al. Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histological types of breast carcinoma. *Cancer*. 2002;95(12):2455–2464. doi: 10.1002/cncr.10984
4. Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Egan KM, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(7):593–600.
5. Breast tumours/edited by WHO Classification of Tumours Editorial Board. Fifth edition. I Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. P. 303.
6. Christgen M, Steinemann D, Kühnle E, et al. Lobular breast cancer: clinical, molecular and morphological characteristics. *Pathol Res Pract*. 2016;212(7):583–597.
7. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C, et al. The international gastric cancer linkage consortium incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-Cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*. 2001;121(6):1348–1353. doi: 10.1053/gast.2001.29611
8. Luveta J, Parks RM, Heery DM, et al. Invasive lobular breast cancer as a distinct disease: implications for therapeutic strategy. *Oncol Ther*. 2020;8(1):1–11. doi: 10.1007/s40487-019-00105-0
9. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and meta-

- static patterns. *Cancer*. 1996;77(1):113–120. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960101)77:1<113::AID-CNCR19>3.0.CO;2-8
10. Reed AE, Kutasovic JR, Lakhani SR, Simpson PT. Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):12. doi: 10.1186/s13058-015-0519-x
11. Rakha EA, Gill MS, El-Sayed ME, et al. The biological and clinical characteristics of breast carcinoma with mixed ductal and lobular morphology. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114(2):243–250. doi: 10.1007/s10549-008-0007-4
12. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology*. 1982;6(2):149–161. doi: 10.1111/j.1365-2559.1982.tb02712.x
13. Wilson N, Ironside A, Diana O, Oikonomidou O. Lobular breast cancer: a review. *Front Oncol*. 2021;10:591399. doi: 10.3389/fonc.2020.591399
14. Luveta J, Parks RM, Heery DM, et al. Invasive lobular breast cancer as a distinct disease: implications for therapeutic strategy. *Oncol Ther*. 2020;8(1):1–11. doi: 10.1007/s40487-019-00105-0
15. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L., et al. Clinicopathological characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer*. 2008;113(7):1511–1520. doi: 10.1002/cncr.23811
16. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 2004;6(3):R149–R156. doi: 10.1186/bcr767
17. Sledge GW, Chagpar A, Perou C. Collective wisdom: lobular carcinoma of the breast. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:18–21. doi: 10.1200/EDBK_100002
18. Borisova EI, Vyshinskaja GV, Gutorov SL, Stepanchenko MV. Osobennosti klinicheskogo techenija invazivnogo dol'kovogo raka molochnoj zhelezy. *Farmateka*. 2014;(17):38–42.

- 19.** Filonenko DA, Ganshina IP, Kondratyeva OE. Characteristics of metastatic lobular breast cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2019;10:180–187. doi: 10.18565/aig.2019.10.180-187
- 20.** Namikawa T, Hanazaki K. Clinicopathological features and treatment outcomes of metastatic tumors in the stomach. *Surg Today*. 2014;44(8):1392–1399. doi: 10.1007/s00595-013-0671-9
- 21.** Joh JE, Esposito NN, Kiluk JV, et al. Pathologic tumor response of invasive lobular carcinoma to neo-adjuvant chemotherapy. *Breast J*. 2012;18(6):569–574. doi: 10.1111/tbj.12006
- 22.** Truin W, Voogd AC, Vreugdenhil G, et al. Effect of adjuvant chemotherapy in postmenopausal patients with invasive ductal versus lobular breast cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(11):2859–2865. doi: 10.1093/annonc/mds180
- 23.** Menet E, Becette V, Briffod M. Cytologic diagnosis of lobular carcinoma of the breast experience with 555 patients in the Rene Huguenin Cancer Center. *Cancer Cytopathology*. 2008;114(2):111–117. doi: 10.1002/cncr.23347
- 24.** Hwang S, Ioffe O, Lee I, et al. Cytologic diagnosis of invasive lobular carcinoma: factors associated with negative and equivocal diagnoses. *Diagn Cytopathol*. 2004;31(2):87–93. doi: 10.1002/dc.20084
- 25.** Tan SM, Behranwala KA, Trott PA, et al. A retrospective study comparing the individual modalities of triple assessment in the pre-operative diagnosis of invasive lobular breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28(3):203–208. doi: 10.1053/ejso.2001.1236
- 26.** McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):6. doi: 10.1186/s13058-020-01384-6
- 27.** Mouabbi JA, Hassan A, Lim B, et al. Invasive lobular carcinoma: an understudied emergent subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;193(2):253–264. doi: 10.1007/s10549-022-06572-w
- 28.** Djerroudi L, Cabel L, Bidard FC, Vincent-Salomon A. Invasive lobular carcinoma of the breast: toward tailoring therapy? *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(11):1434–1436. doi: 10.1093/jnci/djac159

ОБ АВТОРАХ

* **Григорук Ольга Григорьевна**, д.б.н., доцент;
адрес: Россия, 656045, Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 110к;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9981-2348>;
eLibrary SPIN: 7250-6259;
e-mail: cytolakod@rambler.ru

Москвина Татьяна Александровна, врач;
e-mail: tanhellita2010@bk.ru

Базулина Лариса Михайловна, врач;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7222-0657>;
e-mail: lardoc69@mail.ru

Синкина Татьяна Владимировна, к.м.н.;
e-mail: tatyanasin@mail.ru

Вихлянов Игорь Владиславович, д.м.н.;
e-mail: akod@zdravalt.ru

AUTHORS' INFO

* **Ol'ga G. Grigoruk**, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor;
address: 110k Zmeinogorskij trakt, 656045 Barnaul, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9981-2348>;
eLibrary SPIN: 7250-6259;
e-mail: cytolakod@rambler.ru

Tat'jana A. Moskvina, MD;
e-mail: tanhellita2010@bk.ru

Larisa M. Bazulina, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7222-0657>;
e-mail: lardoc69@mail.ru

Tat'jana V. Sinkina, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: tatyanasin@mail.ru

Igor' V. Vihljanov, MD, Dr. Sci. (Med.);
e-mail: akod@zdravalt.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author