

9. Trailin A.V., Levada O.A. Protein S100V: neuroscience, value for neurological and psychiatric diseases. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal*. 2009; (1): 166—75. (in Russian)
10. Arumugam T., Simeone D.M., Schmidt A.M., Logsdon C.D. S100P stimulates cell proliferation and survival via receptor for activated glycation end products (RAGE). *J. Biol. Chem.* 2004; 279(7): 5059—65.
11. Kanner A.A., Marchi N., Fazio V., Mayberg M.R., Koltz M.T., Siomin V. et al. Serum S100p. A noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer*. 2003; 97(11): 2806—13.
12. Lima J.E., Takayanagui O.M., Garcia L.V., Leite J.P. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2004; 37(1): 19—26.
13. Hamed S.A., Hamed E.A., Zakary M.M. Oxidative stress and S-100B protein in children with bacterial meningitis. *BMC Neurol.* 2009; 9: 51.
14. Unden J., Christensson B., Bellner J., Ailing C., Romner B. Serum S100B levels in patients with cerebral and extracerebral infectious disease. *Scand. J. Infect. Dis.* 2004; 36(1): 10—3.
15. Zhang L.Y., Li Y., Jin M.F. Diagnostic values of neopterin and S100b for central nervous system infections in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014; 16(4): 380—3.
16. Shihara T., Miyake T., Izumi S., Sugihara S., Watanabe M., Takashi J. et al. Serum and CSF biomarkers in acute pediatric neurological disorders. *Brain Dev.* 2014; 36(6): 489—95.
17. Infante J.R., Martinez A., Ochoa J., Canadillas F., Torres-Avisbal M., Vallejo J.A. et al. Level of S-100 and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid from subjects with neurological pathologies. *Rev. Esp. Med. Nucl.* 2003; 22(4): 238—43.
18. Lisiany N.I., Cheren'ko T.M., Komissarenko S.V. Determination neurospecific proteins in the blood of patients with closed craniocerebral injury and their diagnostic value. *Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 1993; 93(2): 50—3. (in Russian)
19. Hu J., Ferreira A., Van Eldik L.J. S100 beta induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes. *J. Neurochem.* 1997; 69(6): 2294—301.
20. Barger S.W., Basile A.S. Activation of microglia by secreted amyloid precursor protein evokes release of glutamate by cystine exchange and attenuates synaptic function. *J. Neurochem.* 2001; 76(3): 846—54.
21. Adami C., Sorci G., Blasi E. et al. S100B Expression in and effects on microglia. *Glia*. 2001; 33(2): 131—42.
22. Nishiyama H., Knopfel T., Endo S., Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99(6): 4037—42.
23. Lam A.G., Koppal T., Akama K.T., Guo L., Craft J.M., Samy B. et al. Mechanism of glial activation by S100B: involvement of the transcription factor NFκB. *Neurobiol. Aging*. 2001; 22(5): 765—72.
24. Li Y., Barger S.W., Liu L., Mrak R.E., Griffin W.S. S100p induction of the proinflammatory cytokine interleukin-6 in neurons. *J. Neurochem.* 2000; 74(1): 143—50.
25. Liu L., Li Y., Van Eldik L.J., Griffin W.S., Barger S.W. S100B-induced microglial and neuronal IL-1 expression is mediated by cell type-specific transcription factors. *J. Neurochem.* 2005; 92(3): 546—53.
26. Molochnyy V.P., Makarova T.E., Golovkova N.F., Obukhova G.G. Neuron specific enolase and protein gliofibrillary acidic blood and cerebrospinal fluid as a marker of tissue damage in the brain bacterial purulent meningitis in children. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2012; (2): 48—51. (in Russian)
27. Kupa L. Evaluation of cerebrospinal fluid and plasma neuron-specific enolase (NSE) concentration in patients with purulent, bacterial meningitis. *Przegl. Epidemiol.* 2009; 63(1): 23—8.
28. Kupa L., Oczko-Grzesik B. Evaluation of cerebrospinal fluid S100B protein concentration in patients with purulent, bacterial meningitis — own observations. *Przegl. Epidemiol.* 2013; 67(3): 415—9, 525—8.
29. Sumlivaya O.N., Vorob'eva N.N., Karakulova Yu.V. Evaluation of informativity determining neuron specific enolase in serum and cerebrospinal fluid in patients with acute encephalitis. *Zdorov'e sem'i — 21 vek*. 2012; 3(3): 19—26. Available at: <http://th-21.perm.ru/download/2012-3-19.pdf>. (in Russian)
30. Park J.W., Suh G.I., Shin H.E. Association between cerebrospinal fluid S100B protein and neuronal damage in patients with central nervous system infections. *Yonsei. Med. J.* 2013; 54(3): 567—71.

Поступила 15.11.16

Принята к печати 29.11.16

## ЦИТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 618.19-076.5

Волченко Н.Н., Борисова О.В., Ермолаева А.Г., Мельникова В.Ю., Петров А.Н.

### ТРУДНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА МАТЕРИАЛЕ ТРЕПАНОБИПСИЙ

Московский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 125284, Москва

В статье на основании литературы и собственных данных проанализированы причины ошибочных цитологических заключений на материале трепанобиопсий молочной железы. Наиболее распространенные доброкачественные поражения, при которых наиболее часто отмечают цитологическую гипердиагностику рака, — фиброаденома с пролиферацией эпителия и склерозирующий аденоз. В то же время некоторые варианты долькового рака молочной железы, тубулярный, папиллярный рак, а также высокодифференцированную инвазивную карциному неспецифического типа из клеток с невыраженной ядерной атипией иногда крайне сложно диагностировать на клеточном уровне. Чувствительность цитологической диагностики патологии молочной железы по материалу трепанобиопсий, по данным нашего института, составляет 97,5%, специфичность — 98,5%. Число ложноположительных цитологических заключений о наличии злокачественной опухоли составляет 0,6%, ложноотрицательных — 1,5%. Достоверность цитологического исследования составляет 97,4%, эффективность — 96,3%.

Ключевые слова: CNB-биопсия; молочная железа; цитологическое исследование.

Для корреспонденции: Борисова Олеся Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела онкоморфологии, e-mail: borisova07@bk.ru

**Для цитирования:** Волченко Н.Н., Борисова О.В., Ермолаева А.Г., Мельникова В.Ю., Петров А.Н. Трудности цитологической диагностики заболеваний молочной железы на материале трепанобиопсий. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (4): 210-215. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-4-210-215>

Volchenko N.N., Borisova O.V., Ermolaeva A.G., Melnikova V.Yu., Petrov A.N.

#### THE DIFFICULTIES OF CYTOLOGIC DIAGNOSTIC OF BREAST DISEASES BASED ON TREPANOBIOPSY SAMPLES

The P.A. Herzen Moskovskii` oncological institute-the branch of the National medical research radiologic center of Minzdrav of Russia, 125284 Moscow, Russia

*The article analyses, on the basis of scientific publications and original data, the causes of erroneous cytological conclusion concerning samples of trepanobiopsies of mammary gland. The most prevalent benign affections that are characterized by most frequent hyper diagnostic of cancer are fibro-adenoma with proliferation of epithelium and sclerosing adenosis. At the same time, certain modifications of lobular carcinoma of mammary gland, tubular, papillary cancer as well as highly differentiated invasive carcinoma of nonspecific type from cells with ulterior nuclear atypism sometimes it is difficult to diagnose at the cellular level. The sensitivity of cytological diagnostic of pathology of mammary gland using samples of trepanobiopsies makes up 97.5%, specificity - 98.5%. The number of false positive cytological conclusions about presence of malignant tumor makes up to 0.6%, false negative - 1.5%. The reliability of cytological analysis makes up to 97.4%, efficiency - 96.3%.*

**Key words:** CNB-biopsy; mammary gland; cytological analysis.

**For citation:** Volchenko N.N., Borisova O.V., Ermolaeva A.G., Melnikova V.Yu., Petrov A.N. The difficulties of cytologic diagnostic of breast diseases based on trepanobiopsy samples. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (4): 210-215. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-4-210-215>

**For correspondence:** Borisova O.V., candidate of medical sciences, senior researcher of the department of oncomorphology. e-mail: [borisova07@bk.ru](mailto:borisova07@bk.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 21.10.2016  
Accepted 29.11.2016

Благодаря широкому внедрению маммографического скрининга и трепанобиопсий (CNB-core needle biopsy) образований молочной железы (МЖ) значительно возросла диагностика рака на ранних стадиях, а также различных патологических процессов, в том числе атипической протоковой и дольковой гиперплазии, протоковой и дольковой карциномы *in situ*, аденоза и пр. Все эти поражения связаны с повышенным риском рака МЖ (РМЖ) и значительно повышают риск нахождения рака в операционном материале.

За последнее десятилетие CNB образований МЖ постепенно заменяет тонкоигольную аспирационную биопсию. Вместе с тем одновременное исследование мазков-отпечатков и CNB повышает эффективность морфологической диагностики.

Наиболее распространенные доброкачественные поражения, при которых часто отмечают цитологическую гипердиагностику рака, — фиброаденома (ФА) с пролиферацией эпителия и склерозирующий аденоз. В то же время некоторые варианты долькового РМЖ, тубулярный, папиллярный рак, а также высокодифференцированную инвазивную карциному неспецифического типа, т. е. опухоли из клеток с невыраженной ядерной атипией, иногда крайне сложно диагностировать.

В данной работе на основании нашего опыта и данных литературы мы рассмотрим трудности при цитологическом исследовании мазков-отпечатков CNB МЖ, характерные морфологические особенности различных поражений, что позволит повысить точность цитологических заключений.

Цель исследования — повышение точности цитологической диагностики путем анализа ошибочных цитологических заключений на материале мазков-отпечатков CNB при различной патологии МЖ.

**Материал и методы.** Исследован материал мазков-отпечатков CNB МЖ у 1799 женщин с различной патологией МЖ, оперированных в МНИОИ им. П.А. Герцена с 2013 по 2016 г. Мазки для цитологического исследования окрашивали азур-эозином по Паппенгейму. Гистологические препараты готовили стандартной гистологической техникой с приготовлением парафиновых блоков с последующей окраской гематоксилин-эозином. Сравнивали цитологическое и

гистологическое заключения биопсийного материала, а также данные планового операционного морфологического исследования.

**Результаты и обсуждение.** Мазки-отпечатки с CNB МЖ отличаются от материала тонкоигольной аспирационной биопсии наличием в препаратах большого количества клеточного материала с образованием разнообразных структур. Опухолевые клетки сочетаются с неопухолевыми, полученными из окружающей ткани. Как правило, в большой степени представлен неэпителиальный компонент, о котором всегда сложно судить, является ли он компонентом опухоли или также получен из окружающей ткани.

Морфологическая диагностика образований МЖ многогранна и таит много подводных камней, особенно при сложных поражениях, таких как многокомпонентные образования, пролиферативные поражения, тубулярные, папиллярные, муцинозные и карциномы из клеток с невыраженной ядерной атипией.

Двухфазные опухоли (ФА, филоидная опухоль и аденомиоэпителиома). ФА с выраженной, в некоторых случаях атипической пролиферацией эпителия — наиболее частая причина ложнопозитивных цитологических заключений о высокодифференцированном РМЖ неспецифического типа. Классическая ФА представлена тремя компонентами: кораллоподобными ветвящимися однослойными пластами клеток эпителия протоков, среди которых находятся миоэпителиальные клетки, большим количеством рассыпанных в виде «голых» ядер биполярных клеток и стромальных клеток, расположенных в миксоидной соединительнотканной строме (фибромиксоидная строма). Эпителиальные клетки протоков могут быть с различной степенью пролиферации, встречаются ядрышки. Иногда при ФА имеется атипическая пролиферация эпителия. Необходимо обращать внимание, что полярность ядер в эпителиальных пластах сохраняется в ФА, в то время как при раке теряется. Миоэпителиальные клетки — признак доброкачественного процесса, поэтому важно их наличие в виде голых ядер и в ассоциации с клетками эпителия протоков. Миоэпителиальные клетки — мелкие, овальные и темнее окрашиваются. В эпителиальных пластах они находятся в

## ЦИТОЛОГИЯ

несколько иной плоскости по сравнению с протоковым эпителием, перемежаются с ним. «Голые» ядра клеток ФА мноморфны, овальные, при карциноме они крупнее, более полиморфны и напоминают ядра окружающих опухолевых клеток. Стромальный компонент ФА может изменяться от миксоидного (миксоидная ФА) до плотной фиброзной или гиалинизированной ткани. Чаще у молодых пациентов ФА миксоидная, и в цитологические препараты попадает стромальный компонент, у пожилых пациентов чаще гиалинизированные, с минимальными фрагментами плотной волокнистой ткани, которые могут полностью отсутствовать в цитологических препаратах. В редких случаях обширная миксоидная дегенерация стромы может имитировать внеклеточный муцин [1—4].

В нашей работе в 4 наблюдениях имелась гипердиагностика рака при ФА вследствие выраженной пролиферации эпителиального компонента, не было классических однослойных пластов, а клетки в скоплениях располагались более плотно, отдельно лежащие миеоэпителиальные клетки были с признаками атипичности, стромальный компонент отсутствовал.

Увеличение количества стромального компонента, наличие кровеносных сосудов в стромальных фрагментах характерно для филоидной опухоли, но встречается и в ФА. Наличие отдельных стромальных клеток с длинными вытянутыми ядрами более характерно для филоидной опухоли. Если таких клеток более 10%, то вероятность филоидной опухоли высока. Для филоидной опухоли также характерны небольшие монослойные пласты клеток типа фибробластов. Значительное увеличение стромального компонента, ядерная атипичность стромальных клеток — признаки филоидной саркомы. В некоторых случаях, пролиферация эпителия в филоидной опухоли может быть настолько выраженной, что также имитирует рак, что было причиной цитологической ошибки в одном наблюдении при нашем исследовании. Цитологически диагностирован умереннодифференцированный РМЖ неспецифического типа, а гистологически — филоидная ФА. При пересмотре цитологических препаратов имелась атипичная пролиферация эпителия на отдельных участках, неотличимая от рака, при этом был достаточно выражен стромальный компонент в опухоли (рис. 1 а, б, см. обложку). Следует быть осторожным при диагностике рака в присутствии большого количества элементов стромы. В двух наблюдениях цитологически выставлен диагноз «филоидная опухоль», а гистологически — «листовидные саркомы». При пересмотре цитопрепаратов материал представлен преимущественно неэпителиальным компонентом — в одном препарате с признаками атипичности на отдельных участках (рис. 2, см. обложку), в другом признаки атипичности выражены не были, и поставить цитологически листовидную саркому было невозможно.

CNB также имеет ограничения при двухфазных опухолях, особенно при диагностике филоидных опухолей, которые характеризуются неоднородностью структуры. На разных участках может быть разная пролиферация эпителиального и стромального компонентов, на отдельных участках с озлокачествлением, что может быть диагностировано только при плановом гистологическом исследовании.

В некоторых наблюдениях фиброзно-кистозные изменения цитологически сложно дифференцировать с ФА, особенно гиалинизированной, где стромальный компонент в цитологических препаратах может отсутствовать.

При внутрипротоковом раке и инвазивной высокодифференцированной карциноме неспецифического типа могут присутствовать элементы стромы и «голые» ядра опухолевых клеток, что имитирует ФА.

Аденомиоэпителиома — редкое доброкачественное новообразование МЖ с двухфазной пролиферацией эпителиальных и миеоэпителиальных клеток. Клетки миеоэпителия иногда трудно распознать в цитологических препаратах. Они могут быть

веретеновидной, эпителиоидной формы, иметь вакуолизированную цитоплазму, с характерными внутриядерными цитоплазматическими включениями, а также быть по типу плазмочитов. Умеренная ядерная атипичность не редкость, поэтому часто цитологически диагностируется как филоидная опухоль. Для подтверждения миеоэпителиальной природы клеток проводят иммуноцитохимическое исследование с антителом р63 и гладкомышечным актином, экспрессия которых положительная [5].

Фиброзно-кистозные изменения определяют как совокупность дистрофических изменений ткани МЖ, фиброза, кистозных, метапластических и гиперпластических процессов. Фиброзно-кистозные изменения — широкая категория, которая включает в себя спектр неопролиферирующих (простых кист, апокринные метаплазии, эктазия протоков) и пролиферативных поражений (склерозирующий аденоз, столбчатая метаплазия клеток, простая и атипичная протоковая гиперплазия, протоковая *carcinoma in situ* (DCIS)). Непролиферирующие поражения составляют более 60% наблюдений, пролиферативные без атипичности — 30%, с атипичностью — 4% [6].

Внутрипротоковые пролиферативные поражения — вторая наиболее распространенная причина гипердиагностики рака. Простая внутрипротоковая гиперплазия увеличивает риск рака минимально — в 1,5 раза, тогда как атипичная гиперплазия — в 3—5, DCIS — в 8—10 раз [7].

Простая внутрипротоковая гиперплазия характеризуется наличием скоплений клеток эпителия протоков по типу пластов и отсутствием ядерной атипичности. Клетки могут различаться по размеру и форме, с нежным рисунком хроматина. Цитолог, как правило, дает описательный ответ. Внутрипротоковую гиперплазию с атипичностью трудно установить по цитологическим препаратам, тем более ее сложно дифференцировать с раком. Это отражает те же трудности, которые возникают и при гистологическом исследовании [8].

Столбчатые поражения гистологически представляют собой увеличенные расширенные ацинусы, выстланные столбчатыми клетками. Чаще они оказываются случайной находкой и сочетаются с микрокальцинатами. В цитологических препаратах они напоминают апокринную метаплазию. Столбчатые клетки — с крупными округлыми или овальными ядрами, умеренно выраженной мелкозернистой цитоплазмой в отличие от обильной цитоплазмы при апокринной метаплазии. Клеточные элементы располагаются в пластах с небольшим количеством миеоэпителиальных клеток. Цитологическая атипичность может быть от минимальной до выраженной [9, 10].

Диагноз DCIS проблематичен при цитологическом исследовании, так как цитологически невозможно определить инвазию опухоли. Для DCIS характерна умеренная или высокая клеточность, мноморфная картина, опухолевые клетки образуют солидные или микропапиллярные структуры. При умеренно- и низкодифференцированной DCIS цитологически дают заключение о наличии РМЖ неспецифического типа. Дифференциальная диагностика между высокодифференцированной инвазивной карциномой и DCIS на цитологическом материале невозможна. Можно использовать термин «атипичное внутрипротоковое пролиферативное поражение» в качестве альтернативы, и окончательный диагноз может быть выставлен только после оценки хирургического образца. CNB — точный метод диагностики так называемых внутрипротоковых пролиферативных поражений. Около 20% пациентов с диагнозом «DCIS» на материале CNB в операционном материале оказываются больными инвазивными раками [11].

В нашей работе в одном наблюдении цитологически выставлен диагноз «рак неспецифического типа», а гистологически имела место пролиферативная мастопатия с очагами тяжелой дисплазии; в трех наблюдениях цитологически дан описательный ответ с указанием выраженной пролиферации эпителия, а гистологически — внутрипротоковый рак.

*Доброкачественные пролиферации эпителия.* Склерозирующий аденоз (СА) и радиальный рубец — как правило, небольшие участки уплотнений, выявляемые при маммографии. Сочетание аномальной архитектоники и пролиферативных процессов клеток эпителия долек можно принять за инвазивный рак как цитологически, так и гистологически. Отмечено, что РМЖ иногда сочетается с СА, который служит предсказателем мультицентричного роста. Цитологические особенности СА характеризуются различной клеточностью, могут быть мелкие и более крупные группы эпителиальных клеток с различной степенью пролиферации. Эпителиальные клетки могут лежать в виде пластов или ацинарных структур. Плотные, шарообразные группы пролиферирующих клеток смешиваются с обрывками плотной соединительной ткани. Эпителиальные клетки могут проявлять умеренную цитологическую атипичию, но наличие многочисленных миоэпителиальных клеток указывает на доброкачественный характер процесса. Стромальный компонент состоит из небольших плотных, гиалинизированных, волокнистых фрагментов, которые иногда тесно связаны с эпителиальными пластами. Некоторые клетки образуют структуры по типу трубочек, имитируя тубулярную карциному. Трудности диагностики возникают при ядерной атипичии клеток эпителия. Иммуноморфологическое исследование демонстрирует наличие миоэпителиальных клеток среди клеток эпителия протоков, в гистологических препаратах имеется наружный слой миоэпителиальных клеток, что помогает в дифференциальной диагностике.

Цитологическая картина радиального рубца характеризуется смешанной клеточной популяцией: биполярные клетки, «голые» ядра, эпителиальные пласты разных размеров, апокриновые клетки, пенистые клетки и стромальные фрагменты с эластическими волокнами. Могут быть папиллярные скопления, тубулярные структуры. Цитологические особенности неспецифичны и диагноз «радиальный рубец» можно лишь предполагать с учетом рентгенологической картины [12, 13]. У нас имеется одно наблюдение цитологической гипердиагностики рака у пациентки с радиальным рубцом (рис. 3, см. обложку). При пересмотре препарата клеточный состав был достаточно разнообразным, что должно было насторожить при первичном просмотре, имелась выраженная пролиферация эпителия, участки миксоматоза. При плановом гистологическом исследовании операционного материала выявлен склерозирующий аденоз с формированием радиального рубца и протоковой гиперплазией, частью папиллярной.

*Муцинозные опухоли и поражения.* Мазки с наличием муцинозных масс могут присутствовать как при доброкачественных, так и злокачественных поражениях МЖ. Муцин присутствует при ФА, мукоцеле, атипичской протоковой гиперплазии, DCIS и коллоидном раке. Мазки при муцинозной (коллоидной) карциноме, как правило, представлены скоплениями, состоящими из мономорфных клеток на фоне обильного внеклеточного муцина. Опухолевые клетки могут быть расположены в трехмерных группах с гладкими, закругленными контурами, однослойными пластами или в виде многочисленных изолированных клеток. Ядра эксцентричны с равномерным везикулярным хроматином. Ядерный полиморфизм минимален. Ядрышки маленькие и незаметные. Обнаружение значительного полиморфизма и некроза указывает на наличие карциномы комбинированного строения. Муцин в препарате имеет розовый цвет, волокнистый внешний вид, располагается в виде озер слизи или шаровидных скоплений. Фибробласты и ветвящиеся тонкостенные кровеносные сосуды часто располагаются среди слизистых масс.

При мукоцеллоподобных поражениях также присутствует обильный внеклеточный муцин. Эти поражения гипоцеллюлярные, могут присутствовать небольшие скопления по типу плоских листов эпителия и несколько разбросанных гистио-

цитов и фибробластов. В отличие от муцинозной карциномы отдельные эпителиальные клетки встречаются редко или вообще отсутствуют. Если в препарате при муцинозной карциноме клеточных элементов мало и отсутствуют признаки цитологической атипичии, то их невозможно отличить от других мукоцеллоподобных поражений [14].

Коллоидный рак часто имитирует миксоидную ФА клинически и цитологически. В отличие от коллоидной карциномы в ФА присутствует строма, группы эпителия протоков и миоэпителиальные клетки.

Мы располагаем одним наблюдением цитологической гипердиагностики коллоидного рака у пациентки с миксоидной ФА. Препараты характеризовались тем, что в них было много изолированно лежащих клеток во внеклеточном муцине, что имитировало коллоидный рак, элементы стромы присутствовали в минимальном количестве. В другом наблюдении имела место гиподиагностика коллоидного рака, расцененного как ФА, препарат отличался слабой атипичией клеточных элементов.

Внеклеточной муцин — всегда ненормальная находка, которая должна настораживать и заставлять думать о возможном наличии коллоидного рака, но важно помнить: он может встречаться при доброкачественных мукоцеллоподобных поражениях и папиллярных новообразованиях, поэтому необходима гистологическая оценка материала эксцизионной биопсии.

*Папиллярные поражения.* К папиллярным поражениям МЖ относят внутрипротоковую папиллому и папиллярную карциному. Папиллярные новообразования составляют менее 3% всех поражений МЖ. Это сложная область в цитологии, особенно на материале мазков-отпечатков CNB.

Характерная черта внутрипротоковой папилломы и цитологически и гистологически — древовидная папиллярная структура из эпителиальных клеток, окружающих фиброваскулярный стержень. Несмотря на это определение, возникает ряд потенциальных проблем. Папиллярные структуры можно увидеть в ряде доброкачественных и злокачественных непапиллярных пролифераций — от ФА до DCIS и инвазивной карциномы неспецифического типа. Отличить истинные папиллярные структуры от папиллярноподобных возможно при наличии истинного фиброваскулярного стержня, покрытого столбчатыми клетками, образующими большие пласты. Имеется относительное обилие миоэпителиальных клеток, голые ядра. При папиллярных поражениях в цитологическом и гистологическом материале трепанобиопсий необходимо рекомендовать хирургическое иссечение.

Отличить внутрипротоковую папиллому от атипичной папиллярной пролиферации и папиллярного рака иногда сложно, учитывая значительное перекрытие цитологических признаков. Наиболее значимые дифференциальные признаки в пользу злокачественности: высокая клеточность, тонкие одиночные фиброваскулярные структуры и сложные схемы ветвления, нарушение клеточных структур с различной степенью цитологической атипичии и отсутствие биполярных и апокриновых клеток в фоновом режиме. При папиллярной карциноме встречаются некротические изменения и плоскоклеточная метаплазия. Папиллярные новообразования часто растут в кистозной полости и, как правило, ассоциированы с кровоизлияниями, в препаратах могут быть многочисленные макрофаги с гемосидерином. Трехмерные папиллярные структуры с наличием фиброваскулярного стержня на фоне многочисленных гемосидерофагов — классические признаки папиллярных новообразований. С другой стороны, дегенеративные изменения могут также вызвать выраженную цитологическую атипичию с увеличением и полиморфизмом ядер, выраженными ядрышками. Количество миоэпителиальных клеток часто уменьшается или отсутствует в папиллярных новообразованиях [15].

В нашем исследовании имелись два наблюдения неправильной интерпретации цитологической картины при папиллярных новообразованиях. В двух наблюдениях выставлен диагноз «высокодифференцированный рак молочной железы неспецифического типа», и гистологически — «внутрипротоковая папиллома». В препарате истинные сосочковые структуры отсутствовали, а имелись сосочкоподобные структуры из клеток со слабо выраженным полиморфизмом, что было неправильно расценено. В другом наблюдении диагноз «высокодифференцированная внутрикистозная папиллярная аденокарцинома» не был поставлен ни цитологически, ни гистологически по материалу CNB, а только при плановом гистологическом исследовании. В цитопрепарате имелись скопления из очень мелких гиперхромных несколько вытянутых клеток, плотно прилежащих друг к другу и образующих сосочкоподобные структуры, что цитологически расценено как доброкачественный пролиферативный процесс, а гистологически — как внутрипротоковая папиллома.

Трудности в гистологической диагностике папиллярных поражений в CNB МЖ также известны. Сложно дифференцировать папиллярную карциному *in situ* и папиллomu, особенно если последняя характеризуется выраженной гиперплазией. Можно использовать термин «внутрипротоковая папиллома с атипической пролиферацией», включающий в себя атипические эпителиальные разрастания и протоковую карциному *in situ*, особенно при периферическом расположении внутрипротоковой папилломы. Гистологически внутрипротоковые пролиферативные поражения и DCIS различаются размерами: атипичные эпителиальные пролиферации менее 3 мм относят к внутрипротоковым папилломам, в то время как более крупные атипичные эпителиальные разрастания в пределах папилломы отвечают критериям в внутрипротоковой высокодифференцированной DCIS [16—19].

Воспалительные процессы в МЖ также могут вызывать выраженные реактивные изменения, что приводит к гипердиагностике рака, как и было в одном нашем исследовании (рис. 4, см. обложку).

*РМЖ из клеток с невыраженной ядерной атипией.* К ним относят некоторые формы долькового РМЖ, тубулярный рак, высокодифференцированную карциному неспецифического типа.

Наибольшие трудности при цитологическом исследовании представляет дольковый РМЖ, который составляет до 15% всех наблюдений. Инвазивный дольковый рак представлен следующими вариантами: солидный, альвеолярный, плеоморфный, тубулобулярный и смешанный. По клеточному составу среди них встречаются плеоморфные, гистиоцитарные и перстневидноклеточные подтипы. Наиболее часто определяют инвазивный дольковый рак II степени злокачественности, представленный в основном солидным и плеоморфным подтипами. Классический дольковый рак связан с самым высоким уровнем ложнонегативных цитологических заключений среди всех видов РМЖ. Это обусловлено либо малочисленностью опухолевых клеток вследствие развитой десмопластической стромы, или ошибками интерпретации из-за небольшого размера клеток и невыраженной цитологической атипии. Клетки, как правило, небольшого размера с округлыми или овальными ядрами, располагаются по отдельности или образуют небольшие скопления, иногда по типу дорожек. Характерно эксцентричное расположение ядер и наличие внутриклеточного муцина в некоторых клетках — перстневидные клетки (рис. 5, см. обложку). Наличие внутриклеточного муцина тесно связано с неопластическим процессом. Крайне важно дифференцировать муцин и пустую цитоплазматическую вакуоль. Внутриклеточный муцин выявляют в 20% наблюдений долькового РМЖ. При доброкачественных процессах он встречается редко, менее 1% на-

блюдений, таких как апокринная метаплазия и атипическая дольковая гиперплазия. В дольковом раке цитологическая атипия незначительна, клетки мономорфные. Отсутствие миозепителиальных клеток позволяет с большей уверенностью высказаться о наличии долькового рака. Имеется ряд морфологических вариантов долькового РМЖ, отличающихся цитологическими или архитектурными особенностями. В плеоморфном подтипе долькового РМЖ более выражен клеточный и ядерный полиморфизм, поэтому цитолог, как правило, делает заключение о наличии РМЖ неспецифического типа. Сольный вариант характеризуется классическими клетками долькового рака, которые расположены в пластах и разрозненно; при альвеолярном варианте клетки расположены в скоплениях по типу шаровидных из не менее 20 клеток. Иногда возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики с лимфомами. Беспорядочная скученность клеток в скоплениях и наличие клеток педжетоидного типа характерна для карциномы.

В нашей работе дольковый РМЖ не был диагностирован в 5 наблюдениях из-за отсутствия описанной цитологической атипии. В некоторых наблюдениях долькового рака в эпителиальных пластах присутствуют клетки по типу миозепителиальных, кроме того, могут быть структуры по типу окошек в эпителиальном пласте, а также попадает стромальный компонент, поэтому его цитологически отличить от ФА практически невозможно (рис. 6, см. обложку).

Отсутствие экспрессии Е-кадгерина в дольковом раке может помочь в уточнении дольковой карциномы и карциномы неспецифического типа, однако надо учитывать, что около 15% дольковых карцином может экспрессировать Е-кадгерин.

Цитологически дифференцировать дольковую CIS (LCIS) и инвазивную дольковую карциному невозможно. Можно использовать термин «дольковая неоплазия», который включает в себя атипичную дольковую гиперплазию и LCIS, которые гистологически характеризуются различным уровнем участия отдельных долек. Атипичная дольковая гиперплазия и LCIS определяют различные относительные риски развития инвазивного рака — от 4 до 5 раз и от 8 до 10 раз соответственно. LCIS состоит из мономорфной популяции клеток обычно мелких, округлых, многоугольных или кубических, с ободком цитоплазмы и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Клетки могут содержать четкие вакуоли с внутриклеточным муцином. Клетки плеоморфного типа LCIS демонстрируют выраженный ядерный полиморфизм, сродни тому, что наблюдают в полноценном DCIS. Атипичная дольковая гиперплазия, дольковая CIS и плеоморфная дольковая CIS часто встречаются совместно в одном образце наряду с другими необлигатными предшественниками, такими как столбчатые поражения, атипичная протоковая гиперплазия и DCIS [20—22].

Диагноз «тубулярный рак молочной железы» сложно диагностировать при цитологическом исследовании. Гистологически для тубулярного рака характерны наличие тубулярных структур с угловой конфигурацией и заостренными концами и невыраженная клеточная атипия. Цитологически тубулярные структуры практически отсутствуют или их сохраняется минимальное количество. Клеточная атипия слабо выражена или отсутствует. Миозепителиальные клетки могут быть многочисленными. Именно наличие многочисленных миозепителиальных клеток и отсутствие значительной цитологической атипии в некоторых случаях приводит к диагностике ФА, а не тубулярного рака.

В двух наших наблюдениях диагноз «тубулярный рак» не был поставлен цитологически, а картина расценена, как аденоз и ФА соответственно. В одном из этих наблюдений диагноз рака подтвержден только при срочном интраоперационном гистологическом исследовании. В нашей текущей

**Морфологическая гипер- и гиподиагностика рака молочной железы, 2013—2016 гг.**

Диагностика	2013	2014	2015	2016	Всего
Цитологическая гиподиагностика	2	9	6	10	27
Цитологическая гипердиагностика	1	1	4	5	11
Неадекватный цитологический материал	3	2	16	8	29
Гистологическая гиподиагностика	1	2	6	2	11
Гистологическая гипердиагностика	1	1	—	—	2
Неадекватный гистологический материал	3	9	2	—	14

работе тубулярный рак встречается и в большинстве случаев цитологически расценивается как высокодифференцированный рак неспецифического типа или дольковый рак (рис. 7, см. обложку).

Высокодифференцированный инвазивный РМЖ неспецифического типа также часто становится причиной ложнонегативных цитологических заключений. Высокодифференцированная карцинома неспецифического типа характеризуется мноморфной популяцией клеток, расположенных отдельно и в группах. Клеточные скопления, как правило, трехмерные, с папиллярными или солидными структурами. Цитологическая картина чаще клеточная. Увеличение размера ядер и атипия клеток минимальны. В отдельных клетках имеются мелкие ядрышки. Наиболее важным признаком, позволяющим отличить высокодифференцированный рак от ФА, служит отсутствие миоэпителиальных клеток и наличие клеточных скоплений в виде беспорядочного расположения клеток.

Наибольшее количество наших ошибок (15) связано с гиподиагностикой РМЖ неспецифического типа высокой степени дифференцировки. Чаще всего это высокодифференцированный РМЖ неспецифического типа тубулярно-трабекулярного строения. Из-за невыраженных признаков атипии клеток эпителия, наличия стромального компонента, структур по типу пластов эпителия, наличия рассыпанных клеток наиболее часто диагностируют ФА. При пересмотре препаратов в некоторых наблюдениях цитологически поставить рак бывает невозможно (рис. 8, см. обложку).

В 13 наблюдениях цитологически диагностирован рак, на материале же CNB рак диагностирован не был. Из них при пересмотре гистологических препаратов CNB в 2 наблюдениях поставлен диагноз «DCIS», в остальных 11 наблюдениях РМЖ установлен при повторных CNB или при срочном интраоперационном гистологическом исследовании.

**Заключение.** Чувствительность цитологической диагностики патологии МЖ по материалу трепанобиопсий, по данным нашего института, составляет 97,5%, специфичность — 98,5%. Число ложноположительных цитологических заключений о наличии злокачественной опухоли — 0,6%, ложноотрицательных — 1,5%. Достоверность цитологического исследования — 97,4%, эффективность — 96,3%. Неинформативный материал при цитологическом исследовании составляет 1,6% (см. таблицу).

Чувствительность цитологического и гистологического методов исследования на материале трепанобиопсий достаточно высока, но CNB имеет и более высокую чувствительность, и специфичность в диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований МЖ. Исследование мазков-отпечатков CNB — дополнительный быстрый и до-

статочно надежный метод морфологической диагностики. Комбинируя CNB и мазок-отпечаток для цитологического исследования, повышают качество и точность морфологической диагностики различных поражений МЖ.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Atkins A.K., Kong C.S. *Practical Breast Pathology: a Diagnostic Approach*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
- Coutant C., Canlorbe G., Bendifallah S., Beltjens F. Benign proliferative breast disease with and without atypia. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2015; 44(10): 980—95.
- Dabbs D.J. *Breast Pathology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
- Sanders M.E., Simpson J.F. *Breast Pathology*. New York: Demos Medical Publishing; 2014.
- Shabb N.S., Boulos F.I., Abdul-Karim F.W. Indeterminate and erroneous fine-needle aspirates of breast with focus on the 'true gray zone': a review. *Acta Cytol.* 2013; 57(4): 316—31.
- Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015; 149(3): 569—75.
- Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P., van de Vijver M.J., eds. *WHO Classification of Tumors of the Breast*. Lyon, France: WHO Press; 2012.
- Said S.M., Visscher D.W., Nassar A., Frank R.D., Vierkant R.A., Frost M.H. et al. Flat epithelial atypia and risk of breast cancer: A Mayo cohort study. *Cancer.* 2015; 121(10): 1548—55.
- Verkooyen H.M., Peterse J.L., Schipper M.E., Buskens E., Hendriks J.H., Pijnappel R.M. et al. Interobserver variability between general and expert pathologists during the histopathological assessment of large-core needle and open biopsies of non-palpable breast lesions. *Eur. J. Cancer.* 2003; 39(15): 2187—91.
- Mitra S., Dey P. Fine-needle aspiration and core biopsy in the diagnosis of breast lesions: A comparison and review of the literature. *Cytojournal.* 2016; 13: 18.
- Socolov D., Anghelache L., Plea C., Socolov R., Carauleanu A. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2015; 119(1): 135—40.
- Oiwa M., Endo T., Ichihara S., Moritani S., Iwakoshi A., Sato Y. et al. Sclerosing adenosis as a predictor of breast cancer bilaterality and multicentricity. *Virchows Arch. Epub.* 2015; 467(1): 71—8.
- Santen R.J. *Benign Breast Disease in Women*. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000—2014 Feb 22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278994/>.
- Shield P.W., Ribu D.L., Cominos D. The significance of extracellular mucin in breast fine needle aspiration specimens. *Cytopathology.* 2016; 27(3): 185—92. Epub 2015 Jun 24.
- Spruill L. Benign mimickers of malignant breast lesions. *Semin. Diagn. Pathol.* 2016; 33(1): 2—12. Epub 2015 Sep 5.
- Elmore J.G., Longton G.M., Carney P.A., Geller B.M., Onega T., Tosteson A.N. et al. Diagnostic concordance among pathologists interpreting breast biopsy specimens. *JAMA.* 2015; 313(11): 1122—32.
- Davidson M.D., Rimm M.D. Expertise vs evidence in assessment of breast biopsies: an atypical science. *JAMA.* 2015; 313(11): 1109—10.
- Reis-Filho J.S., Lakhani S.R. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: genetic alterations in pre-invasive lesions. *Breast Cancer Res.* 2003; 5(6): 313—9. Epub 2003 Oct 9.
- Wang L., Zhang W., Lyu S., Liu X., Zhang T., Liu S. et al. Clinicopathologic characteristics and molecular subtypes of microinvasive carcinoma of the breast. *Tumour Biol.* 2015; 36(4): 2241—8.
- Diviani S.N., Kardasis N.D. Analysis of the cytological features supporting the diagnosis of lobular breast cancer. Factors associated with equivocal diagnoses. *J. Buon.* 2015; 20(1): 40—4.
- McCart 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; 17: 12.
- Mucha Duffloth R., Xavier-Júnior J.C., Moraes Neto F.A., Janot dos Santos K., Schmitt F. Fine needle aspiration cytology of lobular breast carcinoma and its variants. *Acta Cytol.* 2015; 59(1): 37—42.

Поступила 21.10.16

Принята к печати 29.11.16