

ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**М.В. Савостикова, В.К. Соколова, А.Г. Кудайбергенова,
Е.Ю. Фурминская, Е.С. Федосеева**

ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Цель: оценить возможность цитологического метода в диагностике рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. В лаборатории клинической цитологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина было проведено 1503 цитоморфологических исследований доброкачественной и злокачественной патологии молочной железы, 1065 (69%) из них составили карциномы молочной железы. Из 1036 наблюдений РМЖ материал для цитологического исследования был получен путем тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) в 1030 случаях, путем соскоба с образования околососковой зоны в четырех случаях и в двух — из выделений сосков. Консультативный материал из других лечебных учреждений составил 359 наблюдений (43,7%).

Результаты. Цитоморфологические критерии разных гистотипов РМЖ, разработанные путем идентификации и анализа клеток опухоли в мазках и гистологических препаратах, позволили диагностировать РМЖ с достоверностью 96,2% наблюдений, уточнить гистологическую форму опухоли в 71,4% наблюдений. Неинформативный материал имел место в 2,1% наблюдений. Гипо- и гипердиагностика были отмечены в 1,7% наблюдений. Процент совпадений степени дифференцировки при цитологическом и гистологическом исследованиях достаточно высокий и составил 90,1% при низкой степени дифференцировки, 92,4% при умеренной и 74,7% при высокой.

Выводы. Цитологическая диагностика РМЖ не вызывает трудностей у опытного цитолога. Высокая достоверность цитоморфологического метода в диагностике новообразований молочных желез позволяет определить доброкачественный или злокачественный характер опухолевого процесса, предположить гистологический тип опухоли и ее дифференцировку, оценить степень распространения новообразования и наличие фоновых изменений в молочной железе, отметить выраженность лечебного патоморфоза, проконтролировать радикальность оперативного вмешательства.

Ключевые слова: рак молочной железы, цитологическая диагностика, тонкоигольная аспирационная биопсия.

CYTOMORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF BREAST CANCER

M.V. Savostikova, V.K. Sokolova, A.G. Kudaibergenova, E.Y. Furminskaya, E.S. Fedoseeva

Federal State Budget Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

Objective: to assess the possibility of cytological method in the diagnosis of breast cancer.

Materials and Methods. 1503 cytomorphological examinations of benign and malignant diseases of the breast were conducted in the laboratory of clinical cytology of Federal State Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», 1065 (60%) of them made up breast carcinomas. The material for cytological examination from 1036 observations was obtained in fine needle aspiration biopsy in 1030 cases, by scraping from tumor tissue of areola of the breast — in 4 cases and from nipple discharge — in 2 cases. Material submitted from other hospitals for consultation made up 359 observations (43,7%).

Results. Cytomorphological criteria for different histotypes of breast cancer, developed by identification and analysis of tumor cells in smears and histological samples, permitted the diagnosis of breast cancer with a high level of accuracy in 96,2% of observations, and to verify the histological type of tumor in 71,4% of observations. Uninformative material was obtained in 2,1% of samples. Hypo- and hyper diagnosis occurred in 1,7% of cases. Coincidence rate of the degree of differentiation in cytological and histological examination is rather high and constituted 90,1% in cases of poorly differentiated tumors, 92,4% — of moderately differentiated tumors and 74,7% — of well differentiated tumors.

Conclusions. Cytological diagnosis of breast cancer does not pose any challenges for an experienced cytologist. High degree of accuracy of cytomorphological method in the diagnosis of breast tumors allows to determine whether a neoplasm is benign or malignant, to suggest a histological type of tumor and a degree of tumor differentiation, to assess a degree of tumor dissemination and the presence of underlying changes in breast, to indicate the severity of therapeutic pathomorphosis, to measure radicalness of surgical intervention.

Key words: breast cancer, cytological diagnosis, fine needle aspiration biopsy.

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее частая опухоль у женщин, составляет 23% всех карцином. Среди комплексных методов предоперационной диагностики РМЖ цитологический метод занимает одно из ведущих мест. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) — часть первичного обследования женщин с опухолями в молочной железе и именно она отвечает на ключевой вопрос: «Является ли эта опухоль доброкачественной или злокачественной?» Осложнения при проведении ТАБ, как правило, редки и малозначительны. Крайне важны для постановки цитоморфологического диагноза правильное выполнение ТАБ, качество цитологического препарата, высокий профессиональный уровень цитопатолога и, что не менее важно, клиническая информация, включающая весь относящийся к данной пациентке анамнез, а также результаты клинических и радиологических исследований [4].

В 2002 году Young N.A., Mody D.R., Davey D.D. представили обзор 60 статей, опубликованных между 1983 и 1996 годами (в исследовании входило более 70 750 пациенток). Авторы отметили, что средняя чувствительность цитологического метода (ЦМ) образований МЖ (ТАБ) составила 84% (61–98%), специфичность 97% (56–100%) и точность 92,7% (50–98,5%) [31]. Другой мета-анализ, включавший 25 исследований, опубликованных после 1990 года, показывает, что диагностическая точность ЦМ при исследовании образований МЖ (ТАБ) при сравнении с данными, опубликованными до 1990 года, улучшилась, что, в первую очередь, связано с усовершенствованием диагностических инструментов, развитием ультразвуковой и радиологической диагностики, используемых в течение многих лет [5, 12].

Ложно-негативные результаты цитологической диагностики РМЖ варьируют в пределах от 0 до 10%, но в целом составляют 0,2% [17, 21]. Большинство ложно-негативных результатов связано с проблемами при заборе материала, но встречаются и ошибки интерпретации, особенно в случаях карцином низкой степени злокачественности. Неудача при адекватном заборе материала, например, ошибка с локализацией процесса — наиболее частая причина ложно-негативных результатов [20, 28, 32]. Опухоль молочной железы иногда располагает-

ся глубже, чем она определяется при пальпации (феномен «принцессы на горошине»). В целом небольшие опухоли, менее 1 см, чаще бывают пропущены, либо дают небольшое число диагностических клеток в мазке [14, 18, 24, 28].

Парадоксально, но факт, что крупные опухоли более 4 см также ассоциированы с увеличением числа ложно-негативных ответов из-за наличия в опухоли фиброза, некрозов и так далее [16, 19]. Выраженный фиброз, такой, как при скirroзной протоковой карциноме или инфилттрирующей дольковой карциноме, может редуцировать клеточность препарата и приводить к ложно-негативным результатам [25].

Существуют две подсказки. Первая: при более плотной опухоли, более подозрительной на наличие карциномы, необходимо проводить аспирацию по периферии, которая обычно более клеточная, чем в центре образования, и вторая: использование меньшего диаметра иглы (25 или 27 размер) парадоксальным образом увеличивает клеточность препарата и количество эпителиальных клеток из фиброзных опухолей. Тем не менее количество карцином, которое увеличивает ложно-негативные результаты при тонкоигольной биопсии, невелико, к ним относят высокодифференцированные карциномы, которые характеризуются медленным ростом и хорошим прогнозом. Принципиален факт: отрицательные результаты биопсии не могут полностью исключить вероятность развития злокачественной опухоли [22].

Ложно-позитивная (ложно-подозрительная) цитологическая оценка РМЖ обычно встречается из-за ошибок интерпретации при фиброаденомах с атипическими чертами, эпителиальных пролифератах, включая лактацию, протоковую или дольковую гиперплазию, папиллому, аденому, радиальный рубец, гинекомастию, филоидную опухоль, а также воспалительные изменения, жировой некроз, разорванные кисты и репарация, атипические апокриновые клетки и постлучевые изменения [13, 17]. Ложно-позитивные результаты, по данным литературы, варьируют в пределах от 0 до 44% и в среднем составляют 5–20% [7]. Некоторые опухоли легче диагностировать по ТАБ (например, опухоли высокой степени злокачественности, включая медуллярную карциному), некоторые тяжелее (это мелкоклеточные опухоли низкой степени

злокачественности, включая дольковые карциномы, тубулярные карциномы, папиллярные, мелкоклеточные протоковые карциномы и карциномы *in situ*) [6, 14].

Точность ЦМ при тонкоигольной биопсии возрастает с количеством аспирационных манипуляций: оптимальным считается проведение трех-четырёх проколов на расстоянии друг от друга. Правильное приготовление цитологического мазка критически важно при оценке биоптата. Плохо подготовленные препараты могут стать проблемой при интерпретации или, что еще хуже, стать причиной неправильного диагноза. Адекватность оценки должна учитывать такие факторы, как «уверенность» расположения иглы при заборе материала, правильное приготовление мазка, клинические и радиологические корреляции. Неинформативный материал варьирует в широком диапазоне в зависимости от опыта цитопатолога, составляя по данным литературы от 0 до 50% [11, 32, 33].

Неинформативный материал чаще встречается при доброкачественных изменениях, чем при злокачественной опухоли, и при диффузных заболеваниях молочной железы, чем при наличии одного доминантного узла. Основная причина неинформативного материала состоит в низкой клеточности препарата. Эпителиальные клетки обычно присутствуют в аспиратах молочной железы у пременопаузальных женщин, но могут быть единичными или отсутствовать у женщин в постменопаузе из-за атрофии [30]. Различные формы дегенерации (кисты, геморрагии, некрозы) могут приводить к снижению числа диагностических клеток. Saxe A., Phillips E., Orfanou P., et al отмечают, что большая часть неинформативных или бесклеточных тонкоигольных биоптатов (часто описывается более 75% случаев) происходит из гистологически доказанных доброкачественных опухолей молочной железы [15, 26].

Материал, полученный с помощью ТАБ, может быть подготовлен в виде традиционного мазка, на центрифуге Cytospin или с помощью других жидкостных технологий, и затем окрашен по Паппаниколу, по Романовскому и т.д. Также этот материал может быть использован для широкого спектра дополнительных исследований, включая специальное окрашивание, иммуноцитохимию, оценку рецепторного статуса, проточ-

ную цитометрию, анализ изображений и электронную микроскопию. Иностранные коллеги для иммуноцитохимии рекомендуют использовать cell-блоки. При использовании этих технологий может быть определена природа опухоли и прогноз заболевания. Цитология (отпечатки, соскобы и смывы) могут быть полезным дополнением при интерпретации срочной интраоперационной морфологической диагностики замороженных срезов или core-биопсии [8, 9, 23].

Доминирующими морфологическими факторами прогноза при РМЖ являются гистотип и степень дифференцировки опухоли, что обусловлено особенностями клинического течения заболевания. По данным литературы, в 70–80% случаев РМЖ не имеет признаков специфичности и описывается как инвазивный рак неспецифического типа; 10–17% всех злокачественных опухолей МЖ — это комбинированные варианты и 10–15% — редкие формы рака (коллоидный, аденокистозный, секреторный, апокриновый, липидсекретирующий, рак Педжета и т.д.) [3].

Цитологическая диагностика различных гистологических форм карцином молочной железы основывается на гистологической классификации ВОЗ (WHO 2012) [3].

Гистологическая классификация рака молочной железы (WHO 2012)

Эпителиальные опухоли

Микроинвазивный рак

Инвазивный рак

Инвазивный рак неспецифического типа

Плеоморфный рак

Рак с гигантскими остеокластоподобными стромальными клетками

Рак с трофобластической дифференцировкой

Рак с меланомоподобными участками

Инвазивный дольковый рак

Классический вариант

Солидный вариант

Альвеолярный вариант

Плеоморфный вариант

Тубулярный вариант

Смешанный вариант

Тубулярный рак

Крибриформный рак

Муцинозный рак

Рак с медуллярными признаками

Медуллярный рак

Атипичный медуллярный рак
 Инвазивный рак неспецифического типа с медуллярными признаками
 Рак с апокриновой дифференцировкой
 Рак с перстневидноклеточной дифференцировкой
 Инвазивный микропапиллярный рак
 Метапластический рак неспецифического типа
 Аденоплоскоклеточный рак низкой степени злокачественности
 Фиброматозоподобный рак
 Плоскоклеточный рак
 Веретенчатый рак
 Рак с мезенхимальной дифференцировкой
 Хондральной
 Остеоидной
 Других видов
 Смешанный метапластический рак
 Миоэпителиальный рак

Редкие типы

Рак с нейроэндокринной дифференцировкой
 Высокодифференцированный
 Низкодифференцированный (мелкоклеточный рак)
 Рак с нейроэндокринной дифференцировкой
 Секреторный рак
 Инвазивный папиллярный рак
 Актинический рак
 Мукоэпидермоидный рак
 Полиморфный рак
 Онкоцитарный рак
 Липидсодержащий рак
 Гликогенсодержащий светлоклеточный рак
 Рак с сальной дифференцировкой (Sebaceous)

Эпителиально-миоэпителиальные опухоли

Аденомиоэпителиома с карциномой
 Аденокистозный рак

Опухоли соска

Болезнь Педжета
 Воспалительный рак

При сопоставлении цитологических и гистологических данных показано, что не все факторы, от которых зависит гистологическая форма рака, могут быть учтены при изучении цитологических препаратов [29]. По ТАБ трудно определить инфильтративный или не инфильтративный характер роста, есть микроинвазия или ее нет, не всегда можно судить о соотношении паренхимы и стромы и т. д. При установлении гистологической формы РМЖ следует учитывать, что у трети больных комбинация разных гистотипов рака в пределах одного опухолевого узла [1, 2].

Выделение редких гистологических форм обусловлено характерной морфологической

картиной и особенностями клинического течения опухолевого процесса. Например, при муцинозном, тубулярном и медуллярном раке большинство исследователей отмечают относительно благоприятное течение болезни, что позволяет проводить органосохраняющее лечение. Другие формы рака (низкодифференцированный протоковый рак, перстневидноклеточный, липидсекретирующий) имеют плохой прогноз, поэтому уже на ранних стадиях заболевания, видимо, необходима дополнительная терапия. Редкие гистологические типы рака хорошо видны и в цитологических мазках. И если в зарубежной литературе приводятся описания цитологических картин различных вариантов РМЖ, то подобные отечественные работы — единичные [10, 27]. Во многом это объясняется, во-первых, редкой встречаемостью специфических карцином, наличием комбинированных форм опухолей, а во-вторых, отсутствием интереса со стороны клиницистов, то есть, цитологическая формулировка «Рак, БДУ» рассматривается как вполне удовлетворительная.

В лаборатории клинической цитологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2013 году было проведено 1503 цитоморфологических исследований доброкачественной и злокачественной патологии молочной железы, 1065 (69%) из них — РМЖ. Цитологическое исследование по поводу РМЖ проводили в 1036 наблюдениях: в 1030 из них материал был получен путем ТАБ, в четырех — путем соскоба с образования околососковой зоны и в двух — из выделений соска. В 214 случаях (ТАБ) — цитограммы имели формулировку, как подозрительные в отношении рака. В 29 (3,5%) наблюдениях цитологически выявлен рецидив рака в послеоперационном рубце. Консультативный материал из других лечебных учреждений составил 43,7% (359 наблюдений) (табл. 1).

Большую часть цитологических исследований составили **карциномы неспецифического типа** 79% (670 наблюдений). В цитопрепаратах РМЖ характеризуется четко выраженными клеточными признаками злокачественности, благодаря чему при достаточном количестве клеток диагноз «рак» может быть правильно установлен у всех без исключения больных. Типичная картина рака в цитологических препаратах представлена большим количеством полиморфных

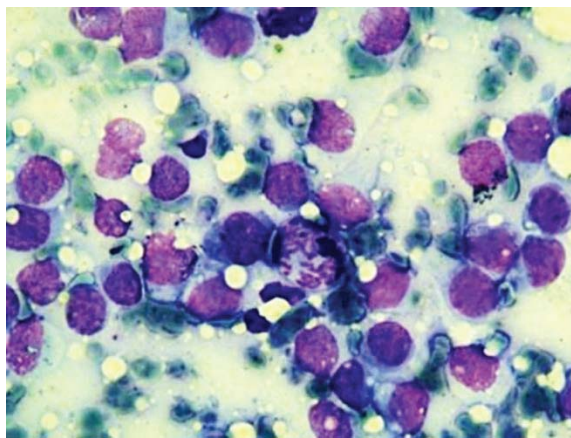
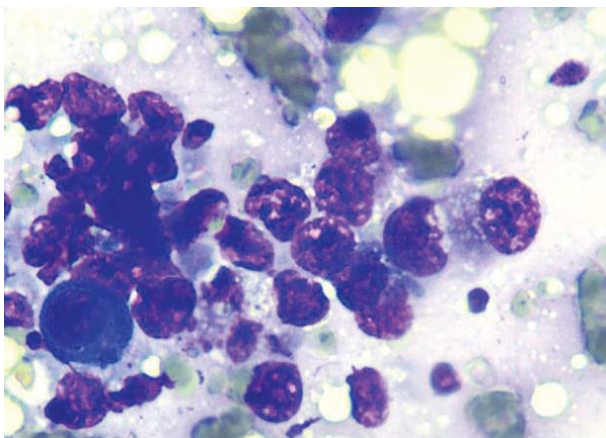


Рис. 1. Цитограмма РМЖ неспецифического типа. Окраска по Лейшману. (X400)

клеток, расположенных скоплениями, группами, иногда железистоподобными структурами и разрозненно (рис. 1). Именно отсутствие характерных специфических морфологических признаков в данном гистотипе рака позволило ввести термин «рак неспецифического типа». По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, достоверность цитологической диагностики неспецифической формы РМЖ составила 93,8%.

В связи с разнообразным морфологическим строением, разной степенью дифференцировки опухолей, нередко сочетаемостью нескольких гистотипов карцином, определение гистологической формы опухоли по цитологическим препаратам создает определенные трудности. Однако в 123 наблюдениях (17,5%) цитологический диагноз указывал на специфический вариант РМЖ (табл. 2).

Дольковый РМЖ. Эта форма рака представляет определенные трудности для цитологиче-

ской диагностики, в связи с чем нередко цитологическое заключение о наличии дольковой карциномы дается в предположительной форме. Выделяют несколько вариантов дольковой карциномы: классический, солидный, альвеолярный, плеоморфный, тубулярный, смешанный (рис. 2). Тубулярный, классический, маститоподобный варианты характеризуются мелкими, округлыми практически без морфологических признаков злокачественности клетками, чаще с наличием тубулярных структур, поэтому их иногда принимают за фиброзно-кистозную болезнь (рис. 3Б). Цитограмма солидного варианта долькового рака нередко напоминает лимфому (рис. 3А).

При анализе результатов только в 44,6% наблюдений цитологически диагностированный дольковый вариант рака подтвердился и гистологически. В 12,7% цитограмм было выявлено лишь малое количество дистрофически измененных клеток опухоли, в 6% наблюдений

Таблица 1

Цитологическая диагностика патологии молочной железы (2013 г.)

Цитологическое заключение	Материал РОНЦ	Консультативный материал	Всего, %
Не информативный	26	27	53 (3,52%)
Доброкачественные образования	274	37	311 (20,72%)
Выделения из соска	82	13	95 (6,32%)
Suspicio cancer	115	99	214 (14,2%)
Рак	463	359	822 (54,71%)
Опухоли другого генеза (ангиосаркома, меланома –2, ЗФГ, лимфома)	5	3	8 (0,53%)
Всего	1503 цитологических исследований		

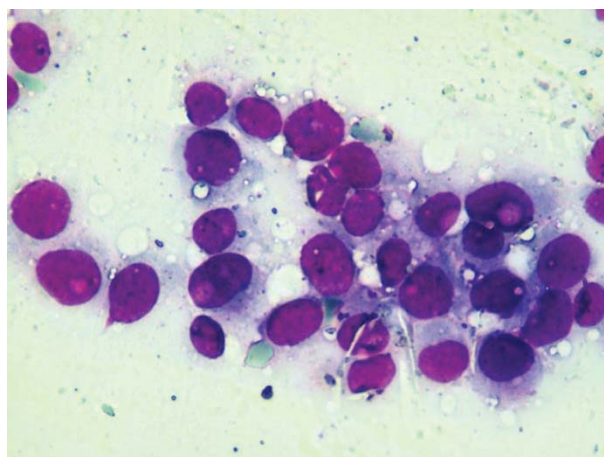
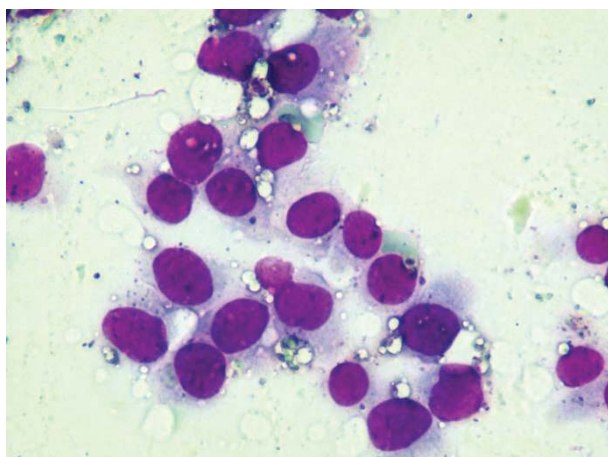


Рис. 2. Цитограмма тубулярного РМЖ. Окраска по Лейшману. (Х400)

дольковой карциномы немногочисленные клетки рака описывали на фоне цитоморфологических признаков фиброзно-кистозной болезни.

Медулярный рак имеет характерную цитологическую картину: клетки опухоли многочисленные, расположены разрозненно, не образуют структур, иногда видны скопления, нагромождения элементов. Клетки имеют округлую форму, округлое ядро, расположенное центрально или эксцентрически; цитоплазма небольшая, часто в виде узкого ободка, с неровными контурами. Ядра крупные, полиморфные, гипо-, нормохромные, хроматин мелкоклеточный, зернистый и тяжистый, равномерный. Ядрышки обнаруживаются постоянно, крупные единичные или множественные. Митозы многочисленные.

Как правило, присутствуют лимфоциты, редко плазматические клетки, единичные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты. В цитологических препаратах клеточные элементы располагаются не только разрозненно, но и ветвящимися скоплениями. Именно эта форма РМЖ безошибочно определяется цитопатологом. В нашем исследовании медулярный рак был безошибочно диагностирован во всех четырех наблюдениях (в двух — по консультативному материалу и в двух — по материалу РОНЦ) и подтвержден гистологически.

Липидосодержащий рак — встречается менее чем в 1%, не менее 90% клеток содержат в цитоплазме большое количество нейтральных липидов, которые хорошо видны под микроско-

Таблица 2

Цитологическая диагностика различных гистологических вариантов РМЖ (2013 г.)

Карцинома	Материал РОНЦ	Консультативный материал	Всего, %
Наличие клеток рака п/операционном рубце	23	6	3,5% (29)
Слизистый	11	7	2,2% (18)
Липидосодержащий	2	—	0,24% (2)
Онкоцитарный	—	1	0,12% (1)
Рак Педжета	3	1	0,49% (4)
Внутрипротоковый рак	—	2	0,24% (2)
Апокриновый рак	1	2	0,36% (3)
Медулярный	2	2	0,49% (4)
Дольковый рак	38	51	13,3% (89)
Рак неспецифического типа	281 (46,5%)	389 (53,5%)	79% (670)
Всего	822 исследования		

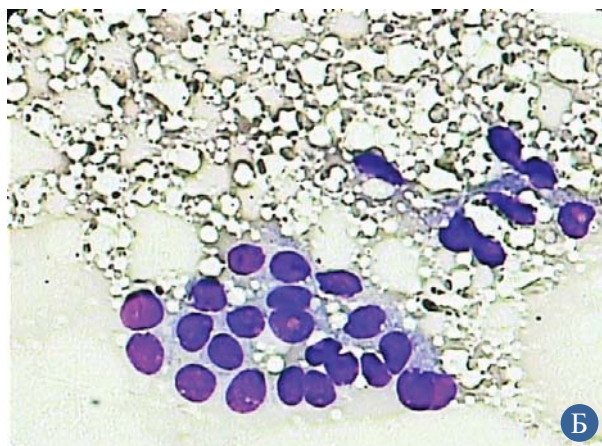
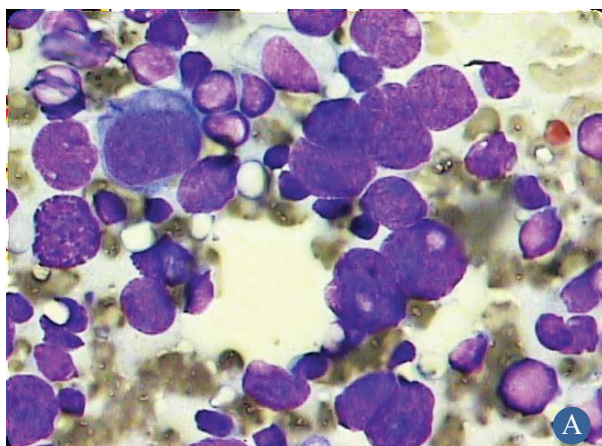


Рис. 3. А. Цитограмма солидного варианта дольчатого РМЖ. Окраска по Лейшману. (X400).

Б. Цитограмма классического варианта дольчатого РМЖ. Окраска по Лейшману. (X400)

пом (рис. 5). Выделяют два типа липидсодержащего рака: богатый гликогеном светлоклеточный и напоминающий рак из сальных желез. При светлоклеточном варианте рака в мазках встречаются разрозненно расположенные клетки с одноморфными гиперхромными крупными с неровным контуром ядрами; цитоплазма хорошо выражена, светлая, при ее тщательном рассмотрении видны жировые вакуоли различной величины.

Второй тип липидсодержащего рака характеризуется образованием солидных и железиноподобных структур из клеток с выраженным полиморфизмом ядер и обильной, содержащей жировые включения цитоплазмой. Прогностически эта форма опухоли отличается агрессивностью (рис. 6).

В двух наблюдениях цитологически диагностированного липидсодержащего РМЖ ги-

стологически был поставлен диагноз «рак неспецифического типа».

Онкоцитарный рак встречается еще реже, диагностируется при наличии в препарате более 70% онкоцитарных клеток. Цитоплазма таких клеток отличается яркой эозинофильной окраской вследствие большого числа митохондрий, которые при ИГХ (иммуногистохимическое исследование) в 70–90% клеток демонстрируют выраженную реакцию с антителами к митохондриям (рис. 6). В нашем исследовании цитограмма онкоцитарного рака с характерной цитоморфологической картиной была отмечена лишь в одном наблюдении консультативного материала. Однако гистологически данный тип опухоли не подтвердился, гистологический вариант опухоли оценили как неспецифический.

Муцинозный или слизистый рак — редкая форма, встречается в 3–5% карцином и хорошо

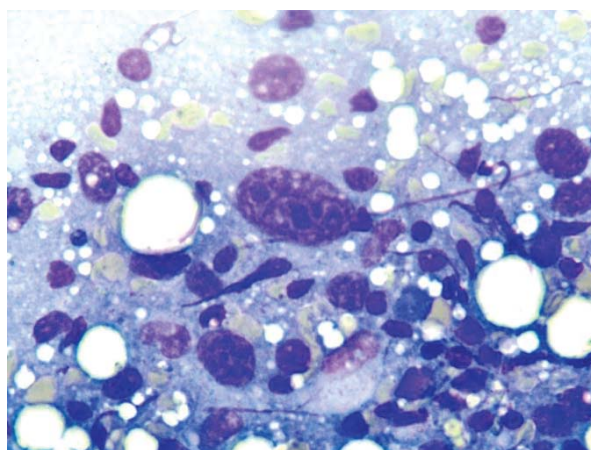
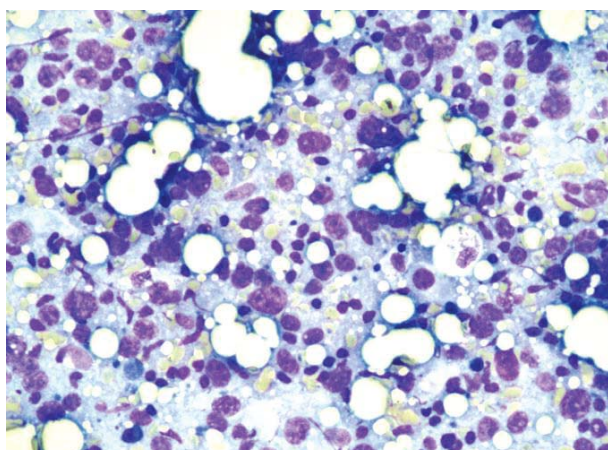


Рис. 4. Цитограмма медуллярного РМЖ. Окраска по Лейшману. (X 100; X400)

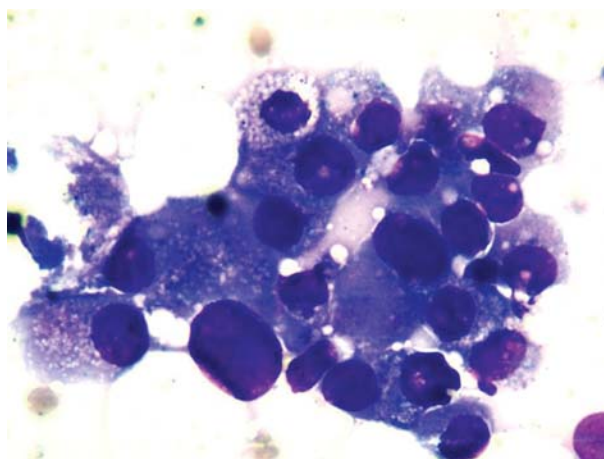
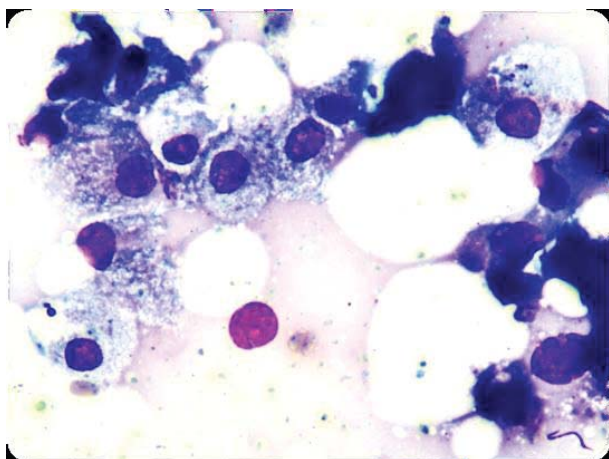


Рис. 5. Цитограмма липидсодержащего РМЖ. Окраска по Лейшману. (Х400)

распознается цитологом по обилию слизевидных масс, наличию крупных и мелких скоплений относительно мономорфных клеток, напоминающих пролиферирующий эпителий (рис. 7). Нередко является вторым компонентом инфильтративного рака неспецифического типа, в чистом виде (при объеме опухоли с наличием слизистого компонента более 90%) имеет благоприятный прогноз. В одном из 18 наблюдений слизистого рака в цитограмме отмечались скудность и мономорфность клеточного материала, отсутствие слизи в мазке, заключение: «Рак. БДУ». Достоверность цитологической диагностики данной формы рака составила 98%.

Рак Педжета — особая разновидность РМЖ, для которой характерно экземоподобное поражение соска с развитием опухоли в молочной железе. Цитологический диагноз «рак Педжета» устанавливается по соскобам с эро-

зированной или язвенной поверхности соска при обнаружении крупных округлых клеток с обильной нежно контурированной светлой цитоплазмой, иногда содержащей пигмент или муцин, секретирующие вакуоли и большим округлым светлым ядром: часто видны ядрышки различных размеров (рис. 9). Может быть не только в соске, но и в протоках. В глубоких отделах рак Педжета может сочетаться с протоковым, тубулярным и другими вариантами карцином. В соскобах с эрозии (язвы) соска фон составляют нейтрофильные лейкоциты, плазматические клетки, лимфоциты, гистиоциты, среди которых обнаруживаются клетки опухоли. При раке Педжета часто обнаруживается внутрипротоковый рак и рак неспецифического типа с формированием узла в молочной железе. Прогноз — благоприятный. В четырех наблюдениях рака Педжета (в трех — по материалу

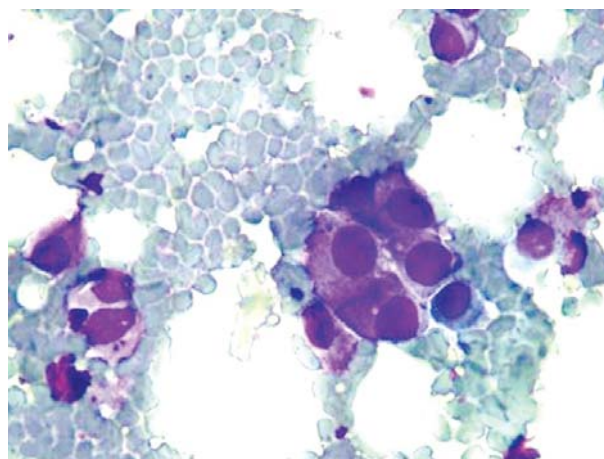
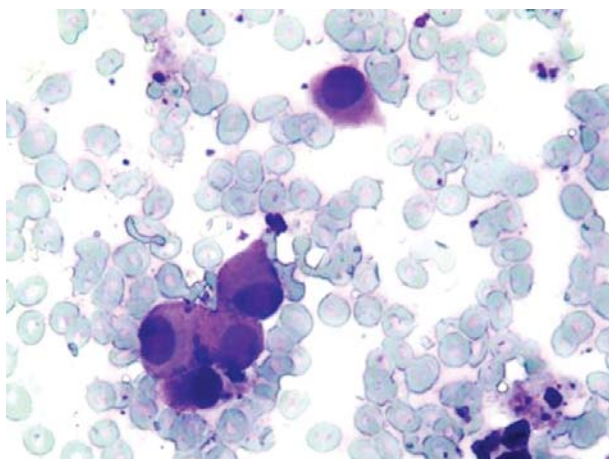


Рис. 6. Цитограмма онкоцитарного РМЖ. Окраска по Лейшману. (Х400)

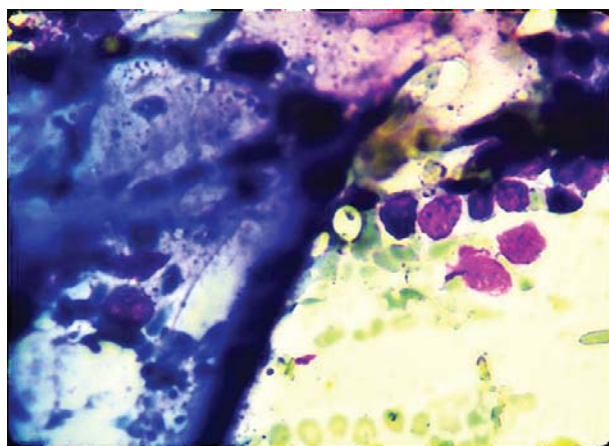
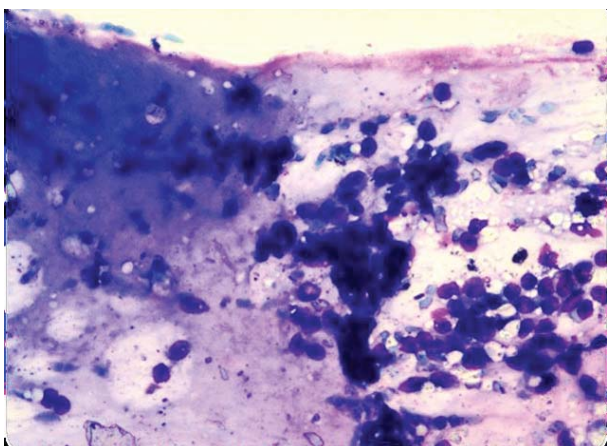


Рис. 7. Цитограмма слизистого РМЖ. Окраска по Лейшману. (Х200;Х400)

РОИЦ и в одном консультативном) с учетом локализации на поверхности соска характерной язвы, диагноз подтвержден и цитологически и гистологически во всех случаях (рис. 8).

Рак с апокриновой дифференцировкой встречается менее чем в 1% наблюдений, апокриновая дифференцировка может наблюдаться в инвазивных карциномах неспецифического типа и других типах. В цитограмме рак часто характеризуется крупными светлыми клетками округлой, призматической и кубической формы с обильной пенистой цитоплазмой светлого, голубого, розового оттенка, которые нередко содержат оксифильные гранулы, расположенные в апикальной части, с наличием крупных ядер и четко определяемыми ядрышками (рис. 9). Не представляет трудности для цитологической диагностики. В трех наблюдениях цитологически диагностированный апокриновый РМЖ (в двух — по консультативному материалу) был также подтвержден гистологически.

Внутрипротоковый рак (ВПР). В нашем исследовании в двух наблюдениях консультативного материала выделений из соска цитологически был диагностирован внутрипротоковый рак. Наряду с обилием элементов крови в мазке также отмечались отдельные сосочкоподобные скопления клеток с признаками атипии, отличающиеся интенсивной окраской, крупными гиперхромными ядрами. Диагнозы были подтверждены и гистологически (рис. 10).

Цитологическая диагностика РМЖ не вызывает трудности у опытного цитолога: цитоморфологические критерии разных гистотипов карцином молочной железы, разработанные путем идентификации и анализа клеток опухоли в мазках и гистологических препаратах, позволили диагностировать РМЖ с достоверностью 96,2%, уточнить гистологическую форму опухоли в 71,4% наблюдений. Неинформативный материал выявлен в 17 наблюдениях (2,1%).

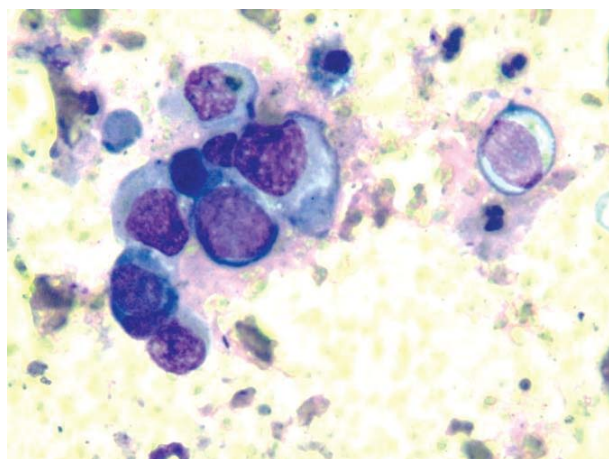
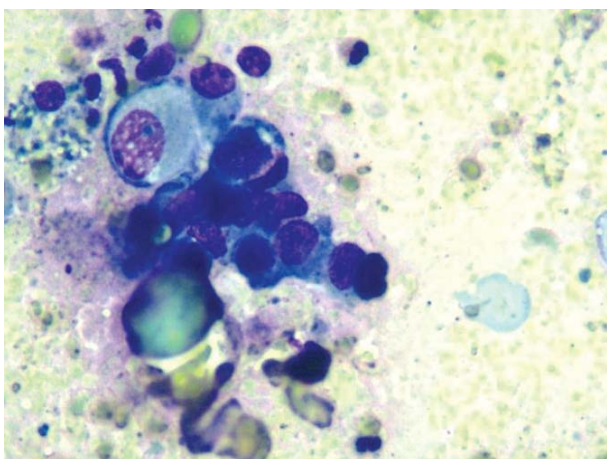


Рис. 8. Цитограмма рака Педжета. Окраска по Лейшману. (Х400)

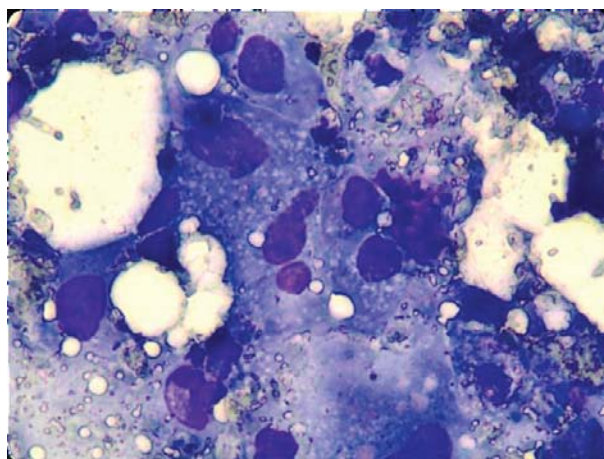
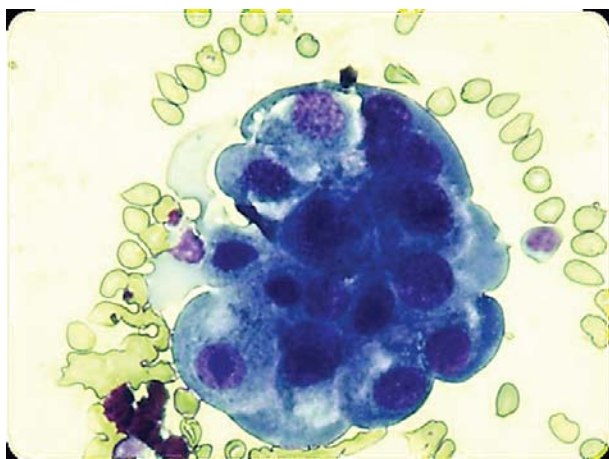


Рис. 9. Цитограмма РМЖ с апокриновой дифференцировкой. Окраска по Лейшману. (X400)

Гипо- и гипердиагностика отмечены в 14 наблюдениях (1,7%).

В 214 вариантах (14,2%) ТАБ цитограммы имели формулировку как подозрительные в отношении рака: в 89% отмечены скудный клеточный состав, дистрофия клеток, фоновые элементы воспаления или некроза; 46,2% исследований составил консультативный материал.

Как показали результаты, причинами ошибочных цитологических заключений были плохое качество полученного материала и его неверная оценка. Трудности при получении материала для морфологического исследования могут возникать при небольшом размере опухоли, отечных формах рака, сопутствующем воспалении, отсутствии ультразвукового контроля.

Причины гиподиагностики РМЖ:

- трудность интерпретации цитологических картин при высокодифференцированном раке;

- недостаток опыта и объективные затруднения в оценке цитограмм некоторых редких форм РМЖ: липидсодержащего и других;

- дистрофические изменения клеток при сопутствующем воспалении и некротических процессах;

- малое число клеток в препарате;

- получение материала из фонового процесса.

Ложноположительные ошибки, которые имели характер гипердиагностики, чаще были обусловлены:

- выраженными пролиферативными процессами в эпителии молочной железы с явлениями тяжелой дисплазии при мастопатиях и фиброаденомах, что наиболее часто ошибочно интерпретировали как дольковый рак;

- реактивными изменениями эпителия долек и протоков молочной железы при неспецифическом и туберкулезном гранулематозном мастите.

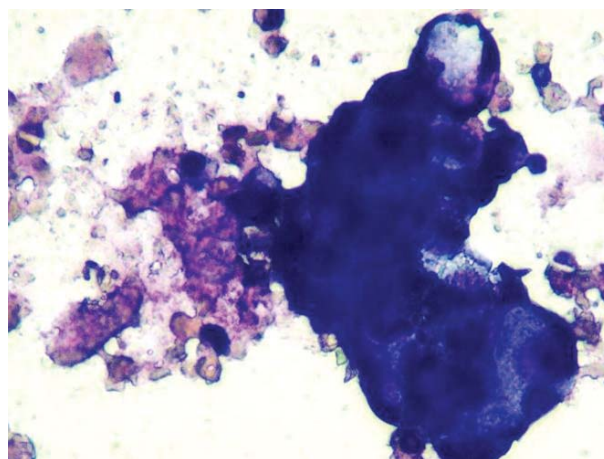
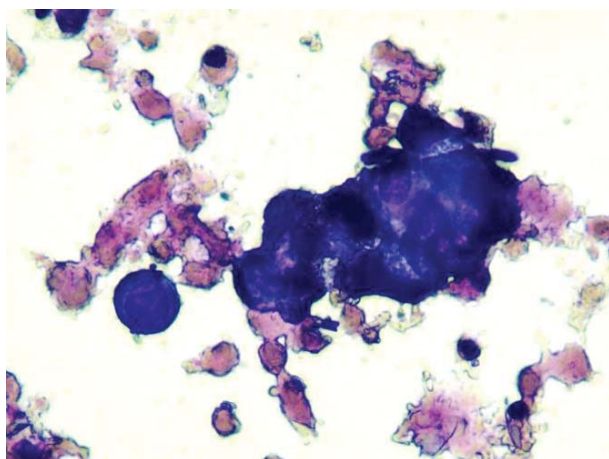


Рис. 10. Выделения из соска. Цитограмма ВПР. Окраска по Лейшману. (X200; X400)

При определении гистологической степени злокачественности опухоли используется **Ноттингемская система градирования**, отражающая следующие признаки: степень полиморфизма клеток, гиперхромия ядер, митотическую активность, способность клеток к образованию различных структур. При адекватном клеточном материале цитопатолог также может оценить эти три признака. Морфологическая структура опухоли (железы, тубулы и т.п.) имеет свое отражение и в цитологическом препарате. Что касается клеточного полиморфизма — это наиболее субъективный признак в гистологической системе градирования, тогда как в цитологии он наиболее выраженный, четкий и истинный:

- при низкодифференцированном раке большинство клеточных элементов не имеет сходства с клетками железистого эпителия и не образует структуры, указывающей на принадлежность к клеткам железистого эпителия. Цитологические разновидности низкодифференцированного рака: полиморфноклеточный и круглоклеточный;

- умеренно-дифференцированные раки выявляются чаще всего; их цитологические признаки разнообразны: выраженный полиморфизм клеток и морфологическое сходство клеток с клетками железистого эпителия, всегда присутствуют комплексы, указывающие на железистую дифференцировку: атипичные ацинарные (железистоподобные) протоковые структуры и ряды, в которых клетки находятся в тесной связи;

- высокодифференцированный рак характеризуется клетками, сохранившими морфологические признаки железистого эпителия: эксцентричное расположение ядер, признаки секреторной активности цитоплазмы (апокринизация), сохранная структурная функция и незначительно выраженный клеточный поли-

морфизм. Клетки располагаются изолированно друг от друга, рядами, железистоподобными и папиллярными структурами.

Практически не разработанный признак — оценка количества митозов, что не позволяет его адекватно использовать. Причем метод определения митотических фигур на количество полей зрения не пригоден для цитологического анализа. В нашей лаборатории были предприняты попытки в определении пороговых значений для каждого из этих признаков в цитологии. Мы предлагаем определять процентное соотношение митотических фигур к общему числу клеток. В дополнение к этому критерию проводим работу по оценке порогового значения уровня Ki-67 (т.е. прогностически значимое значение) (табл. 3).

Признаки различной степени дифференцировки рака были изучены у 153 больных по результатам цитологического и гистологического исследований: у 17 (11%) — низкая степень дифференцировки, у 110 (72%) — умеренная, у 26 (17%) — высокая. Процент совпадений степени дифференцировки опухоли МЖ при цитологическом и гистологическом исследованиях достаточно высокий: 90,1% — низкая, 92,4% — умеренная, 74,7% — высокая степень дифференцировки (табл. 3).

Заключение

Таким образом, использование цитологического метода позволяет определить доброкачественный или злокачественный характер опухолевого процесса, предположить гистологический тип опухоли и ее дифференцировку, оценить степень распространения новообразования и наличие фоновых изменений в молочной железе, отметить выраженность лечебного патоморфоза, проконтролировать радикальность оперативного вмешательства.

Таблица 3

Цитологическая оценка степени дифференцировки РМЖ

Степень дифференцировки РМЖ	Совпадение степени дифференцировки при цитологическом и гистологическом исследованиях, %
Низкая	90,1
Умеренная	92,4
Высокая	74,7

ЛИТЕРАТУРА

1. Волченко Н.Н., Гладунова З.Д., Савостикова М.В., Славнова Е.Н. Возможности цитологического метода в диагностике дольчатого рака молочной железы // *Новости клинической цитологии России*. — Т.6. — № 3–4. — М., 2003. — С. 13–14.
2. Волченко Н.Н., Славнова Е.Н., Гладунова З.Д., Савостикова М.В. Цитологический метод в диагностике и определении важнейших факторов прогноза при раке молочной железы: Пособие для врачей. — М., 2009. — С. 3–24.
3. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Пожариский К.М., Кудайбергенова А.Г. и др. Рак молочной железы: Практическое руководство для врачей. — М., 2014. — С. 15–24.
4. Abele J.S. Miller T.R., Goodson W.H. et al // Fine needle aspiration of palpable breast masses: a program for staged implementation. // *Arch Surg*. — 1983. 118: 859–863.
5. Akcil M., Karaagaoglu E., Demirhan D. // Accuracy of fine-needle aspiration cytology of palpable 5 breast masses: an SROC curve with fixed and random effects linear meta-regression models. // *Diagn Cytopathol*. — 2008. 36: 303–310.
6. Ariga R. Bloom K., Reddy V.B. et al. // Fine needle aspiration of clinically suspicious palpable breast masses with histopathologic correlation. *Am J Surg*. — 2002. 184: 410–413.
7. Arisio R., Cuccorese C., Accinelli G. et al. // Role of fine needle biopsy in breast lesions: analysis of a series of 4,110 cases. // *Diagn Cytopathol*. — 1998. 18: 462–467.
8. Bofin A.M., Lydersen S., Isaksen C., et al. // Interpretation of fine needle aspiration cytology of the breast: a comparison of cytological, frozen section, and final histological diagnoses. // *Cytopathology*. — 2004. 15: 297–304.
9. De Rosa G., Bosi R., Boscaino A. et al. // Intraoperative cytology in breast cancer diagnosis: comparison between cytologic and frozen section techniques. // *Diagn Cytopathol*. — 1993. 9: 623–631.
10. Greeley F.C., Frost A.R. // Cytologic Features of Ductal and Lobular Carcinoma in Fine Needle Aspirates of the Breast. // *Acta cytological*. — 1997. — v. 41. — P. 333–340.
11. Howell L.P., Gandour-Edwards R., Folkins K. et al. // Adequacy evaluation of fine needle aspiration biopsy in the breast health clinic setting. // *Cancer (Cancer Cytopathology)*. — 2004. 102: 295–01.
12. Ide P. // Contribution of cytology in the detection of preneoplastic lesions and noninvasive breast cancer. // *Eur J Cancer Prevent*. — 1993. 2 (Suppl 3): 23–26.
13. Ishikawa T., Hamaguchi Y., Tanabe M., et al. // False-positive and false-negative cases of fine-needle aspiration cytology for palpable breast lesions. // *Breast Cancer*. — 2007. 14: 388–392.
14. Karimzadeh M., Sauer T. // Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology in histological grade 1 breast carcinomas: are we good enough. // *Cytopathology*. — 2008. 19: 279–286.
15. Kerin M.J., Williams N.N., Cronin K.J., et al. // Stereotactic cytology in a regional breast-screening programme (journal article). // *Br. J. Surg*. — 1994. 81: 221–222.
16. Kim A., Lee J., Choi J.S., et al. // Fine needle aspiration cytology of the breast: experience at an outpatient breast patient. // *Acta Cytol*. — 2000. 44: 361–367.
17. Klijanienko J., Zajdela A., Lussier C. et al. // Critical clinicopathologic analysis of 23 cases of fine needle breast sampling initially recorded as false-positive: the 44-year experience of the Institute Curie. // *Cancer (Cancer Cytopathology)*. — 2001. 93: 132–139.
18. Koss L.G. // Diagnostic cytology of small mammary carcinomas. // *J Cell Biochem*. — 1993. 17G: 89–91.
19. Layfield L.J., Chrisilles E.A., Cohen M.B., et al. // The palpable breast nodule: a cost-effectiveness analysis of alternate diagnostic approaches. // *Cancer*. — 1993. 72: 1642–1651.
20. Monticciolo D.L., Garrison M.H. // Fine needle aspiration biopsy of the breast: importance of benign, nonspecific results. // *Acad Radiol*. — 1998. 5: 56–260.
21. Orell S.R., Farshid G. // False-positive reports in fine needle biopsy of breast lesions. // *Pathology*. — 2001. 33: 428–436.
22. Place R., Velanovich V., Carter P. // Fine needle aspiration in the clinical management of mammary masses. // *Surg Gynec Obstet*. — 1993. 177: 7–11.
23. Prey M.U., Vitale T., Martin S.A. // Guidelines for practical utilization of intraoperative frozen sections. // *Arch Surg*. — 1989. 124: 331–335.
24. Rubenchik I., Sneige N., Edeiken B. et al. // In search of specimen adequacy of fine needle aspirates of nonpalpable breast lesions. // *Am J Clin Pathol*. — 1997. 108: 13–18.
25. Sanchez M.A., Stahl R.E. // Fine needle aspiration biopsy of the breast: obsolete or state of the art? // *Cancer (Cancer Cytopathology)*. — 2008. 114: 65–66.
26. Saxe A., Phillips E., Orfanou P. et al. // Role of sample adequacy in fine needle aspiration biopsy of palpable breast lesions. // *Am J Surg*. — 2001. 182: 369–371.
27. Tahlan Anita, Nijhawan Raje, Joshi Kusum. // Grading of ductal breast carcinoma by cytomorphology and image morphometry with histologic correlation. *Anal. And Quant. Cytol. And Histol*. — 2000. — 22. № 3 — P. 193–198.
28. Tanaka K., Shoji T., Tominaga Y. et al. // Statistical analysis of diagnostic failure of fine needle aspiration cytology (FNAC) in breast cancer. // *J. Surg. Oncol*. — 2001. 76: 100–105.
29. Volchenko N.N., Savostikova M.V., Slavnova E.N. et al. // Differentiated cytomorphometric diagnosis of invasive ductal breast cancer and invasive lobular breast cancer. // 28th European Congress of Cytology. Antwerpen. 2002. P. 88.
30. Wolberg W.H., Tanner M.A., Loh W.Y. // Fine needle aspiration for breast mass diagnosis. // *Arch Surg*. — 1989. 124: 814–818.
31. Young N.A., Mody D.R., Davey D.D. // Diagnosis and subclassification of breast carcinoma by fine needle aspiration biopsy. // *Arch Pathol Lab Med*. — 2002. 126: 1453–1457.
32. Zarbo R.J., Howanitz P.J., Bachner P. // Interinstitutional comparison of performance in breast fine needle aspiration cytology: a q-probe quality indicator study. // *Arch Pathol Lab Med*. — 1991. 115: 743–750.
33. Zemba-Palko V., Klenn P.J., Saminathan T. // Benign breast aspirates: 2 decades of experience. // *Arch Pathol Lab Med*. — 1996. 120: 1056–1060.