



**Научно-практическая конференция  
«Рак молочной железы»**

**ПАПИЛЛЯРНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Редькина Наталья Анатольевна**, врач-патологоанатом  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика  
В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ  
23 октября 2021



Папиллярные новообразования молочной железы составляют неоднородную группу, включают доброкачественные и злокачественные опухоли.

Эти поражения имеют общую картину роста, характеризующуюся наличием листовидных, ветвящихся сосочков разной длины и толщины, которые состоят из фиброваскулярной основы, покрытой эпителием.

## Классификация ВОЗ 2018

Внутрипротоковая папиллома (8503/0)  
внутрипротоковая папиллома с ADH/DCIS  
(не рекомендуется термин «папилломатоз»)

Протоковая папиллярная карцинома in situ (DCIS, papillary) 8503/2

Инкапсулированная папиллярная карцинома in situ (8504/2),  
с инвазией (8504/3)  
(не рекомендуется термин «внутрикистозный папиллярный рак»)

Солидная папиллярная карцинома in situ (8509/2),  
с инвазией (8509/3)

Инвазивная папиллярная карцинома (8503/3)

## Общие принципы диагностики

1. Правильное макроскопическое исследование, которое включает тщательное продольное вскрытие пораженного протока до опухоли.
2. Не рекомендуется использовать замороженные срезы при подозрении на папиллярное поражение, так как различить доброкачественное и злокачественное образование может быть чрезвычайно сложно, кроме того, заморозка образца может привести к искажению тканей и появлению артефактов, которые могут помешать окончательной диагностике.
3. Оценка наличия и распределения клеток миоэпителия в опухоли.
4. Более важно тщательное исследование окружающих тканей молочной железы на обнаружение очагов протокового рака in situ.

## Гистологическая характеристика неинвазивных форм

образование	расположение	архитектоника	Эпителиальные клетки
Внутрипротоковая папиллома	Одиночная центральная или множественные	Четкое сосочковое строение	Гетерогенные клетки: люминальные, обычная протоковая гиперплазия, апокринизация
Папиллома с ADH/DCIS	Одиночная (центральная) или множественные	Четкое сосочковое строение	Фокусы со структурой и клеточными особенностями ADH/DCIS
Папиллярный DCIS	Мультифокальное поражение	Тонкие сосочки, иногда ветвистые	Тонкие сосочки, иногда ветвистые
Инкапсулированная папиллярная карцинома	Одиночная	Многочисленные тонкие сосочки, выражена капсула	Атипия клеток как при DCIS любой градации криброзное и солидное строение
Солидная папиллярная карцинома	Одиночное или множественное поражение	Солидное строение с тонкими фибро-васкулярными перегородками	Веретенклеточный компонент, нейроэндокринная дифференцировка, интра- и экстрацеллюлярный муцин

## Миоэпителиальные клетки в папиллярных образованиях

	Миоэпителий в сосочках	Миоэпителий по периферии
Внутрипротоковая папиллома	присутствует	присутствует
Папиллома с ADH/DCIS	Резко снижено количество в атипичных участках	присутствует
Папиллярный DCIS	отсутствует в сосочках	присутствует
Инкапсулированная папиллярная карцинома	отсутствует	отсутствует
Солидная папиллярная карцинома	отсутствует	Может присутствовать

## Иммуногистохимические маркеры для дифференциальной диагностики

- Маркеры миоэпителиальных клеток: p63, SMA, SMMHC, calponin
- Цитокератины HMW (CK5/6, CK14)
- Гормоны: ER/PR
- Другие: ChromograninA, Synaptophysin

## Внутрипротоковая папиллома

5% всех доброкачественных опухолей.

Чаще всего возникает в возрасте 30-50 лет.

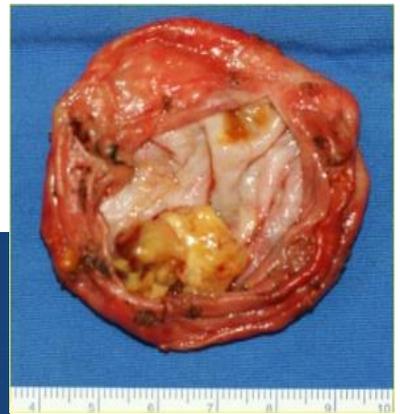
Встречается у женщин и у мужчин.

Развивается в крупных и мелких протоках.

Размеры от нескольких миллиметров до 3-5 см, редко больше.

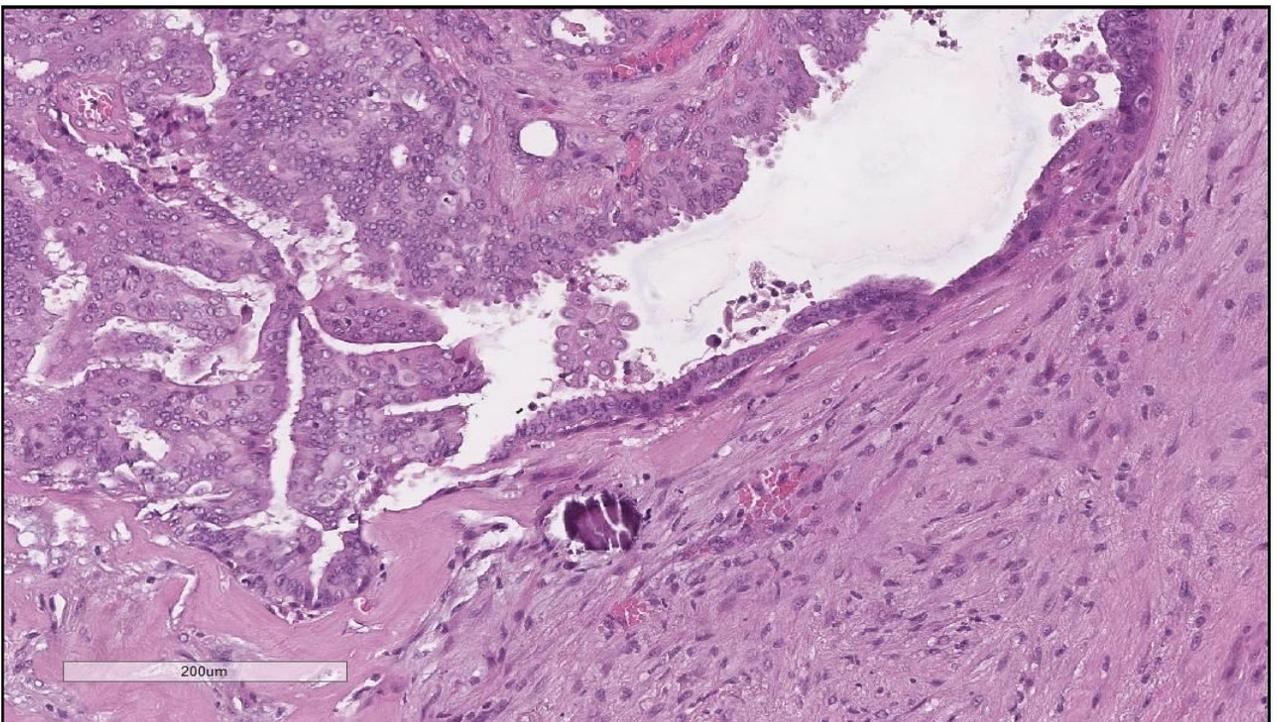
Одиночное образование (в 90% случаев), возникает из крупных протоков, располагается субареоларно, клинически проявляется кровянистыми выделениями из соска.

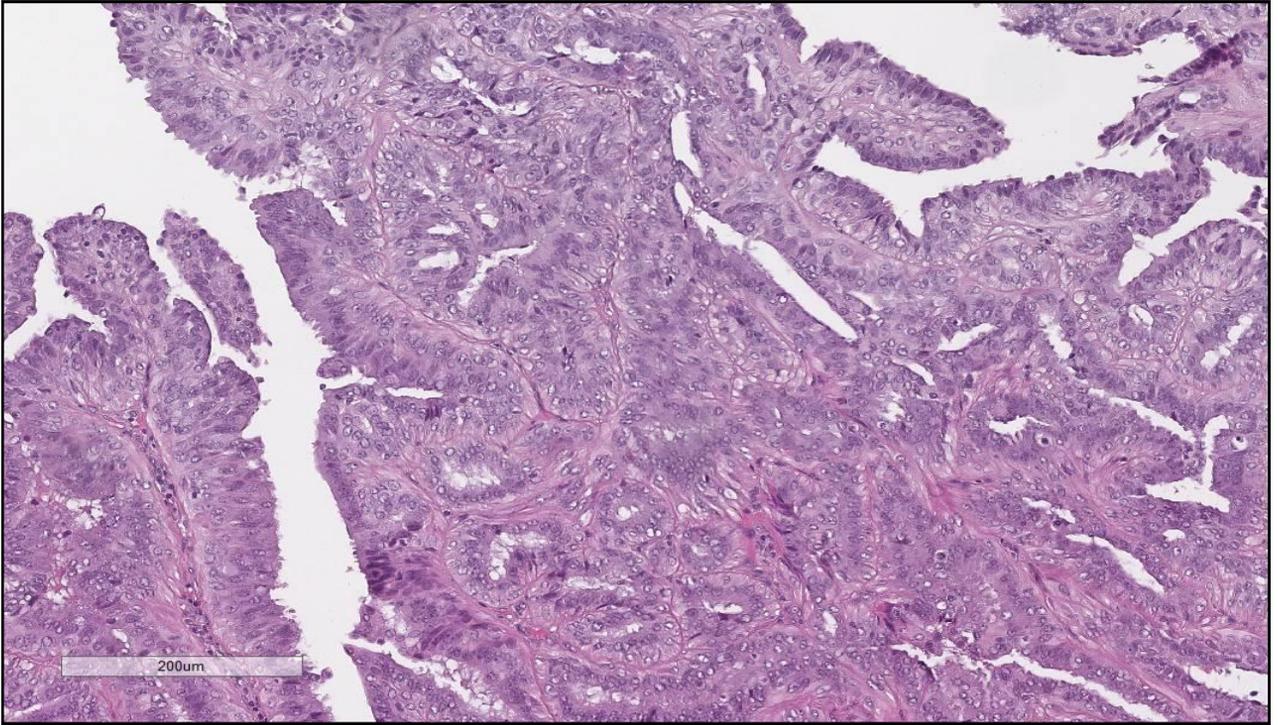
Множественное (у пациенток несколько моложе и не проявляется выделениями из соска, может быть двусторонним), расположение по периферии, выше риск развития рака.



## Гистологические особенности

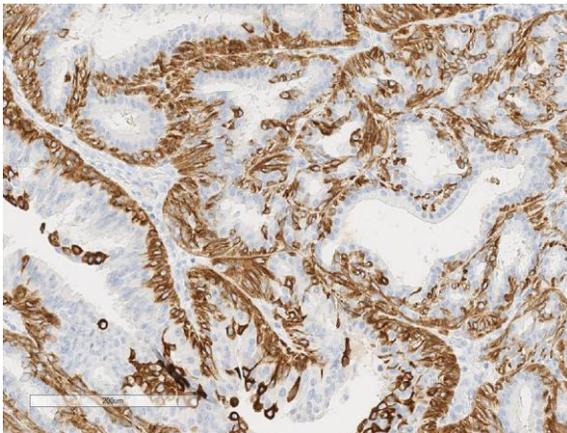
- 1) вариабельные фиброзные и фиброваскулярные сосочки покрытые эпителиальными и миоэпителиальными клетками, имеют одну или несколько ножек, соединенных с капсулой или стенкой протока;
- 2) эпителий кубический или цилиндрический, может содержать обычную протоковую гиперплазию, атипическую протоковую гиперплазию, протоковый рак in situ;
- 3) эпителий может быть с апокриновой метаплазией и/или плоскоклеточной метаплазией, что часто ассоциировано с инфарктами.



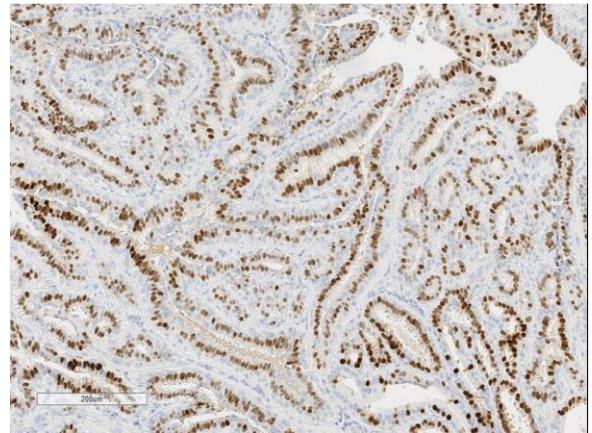


## Иммуногистохимическая характеристика внутрипротоковой папилломы

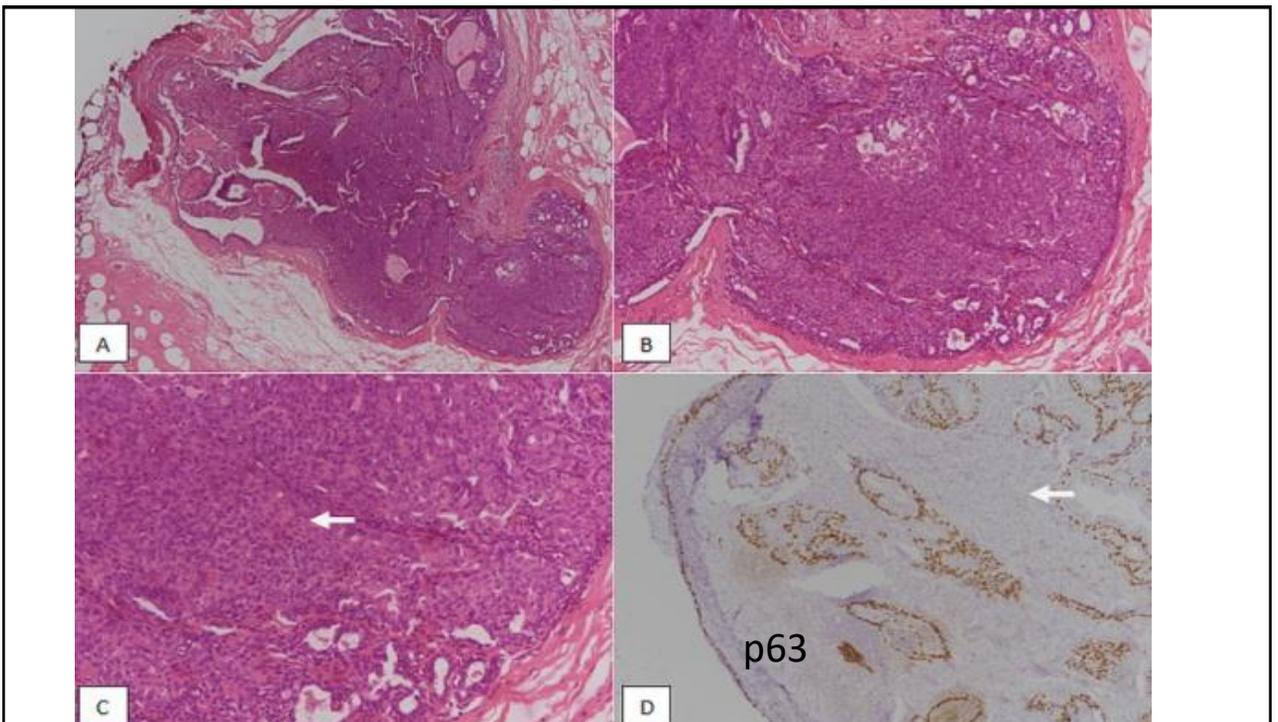
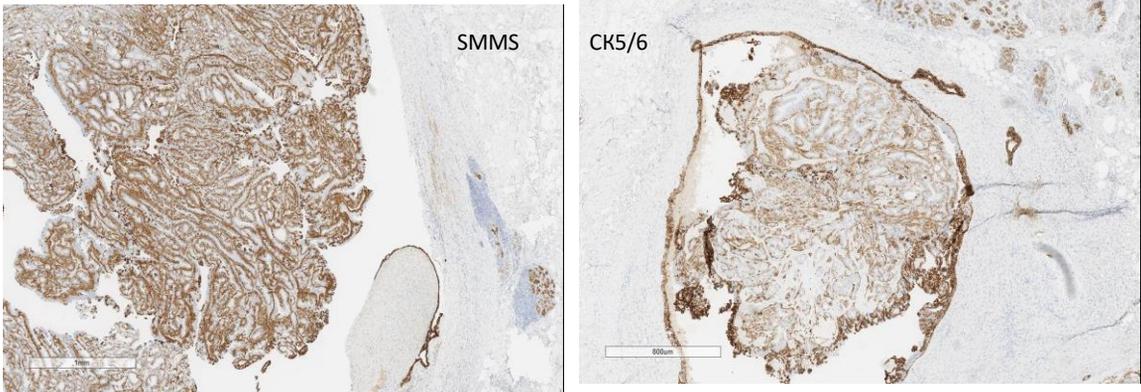
CK5/6



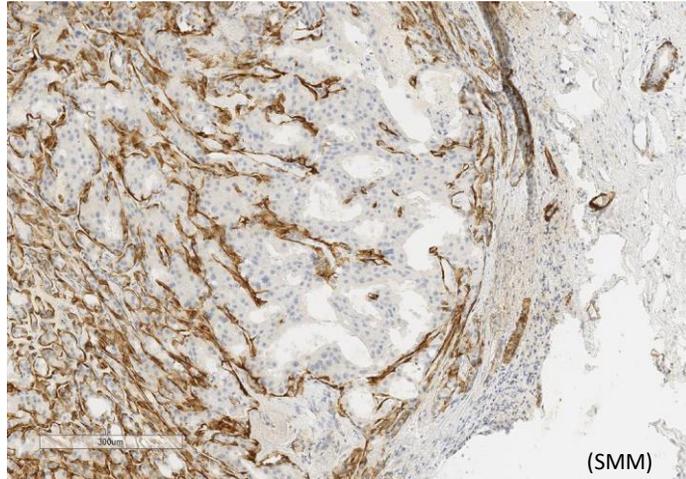
ER



## Иммуногистохимическая характеристика внутрипротоковой папилломы: миоэпителий в папилломе



## Папиллома с атипической пролиферацией и протоковым раком in situ ?



## Критерии постановки диагноза внутрипротоковой папилломы с атипической пролиферацией ADH/DCIS

Группой экспертов ВОЗ установлена **cut off point 3 мм**

ADH: - очаги размером менее 3мм с низкой степенью атипии ядер

DCIS: - очаги 3мм и более ;

- очаги любого размера с умеренной и выраженной атипией ядер

## Клиническое значение ADH/DCIS не определено!

Некоторые авторы сообщают о значительном увеличении риска в 7,5 раз развития в последующем рака молочной железы.

Риск развития рака увеличивается при множественных папилломах с атипической пролиферацией.

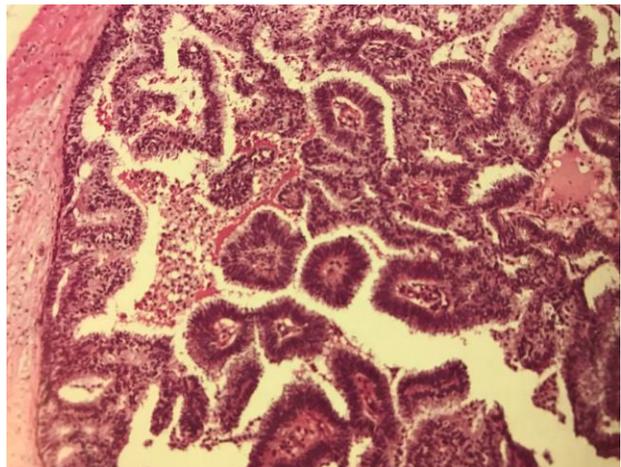
Самым важным фактором, определяющим тактику ведения, является наличие ADH и DCIS в окружающей ткани молочной железы, что более тесно связано с риском рецидива, чем качественные особенности или степень атипии в папилломах!

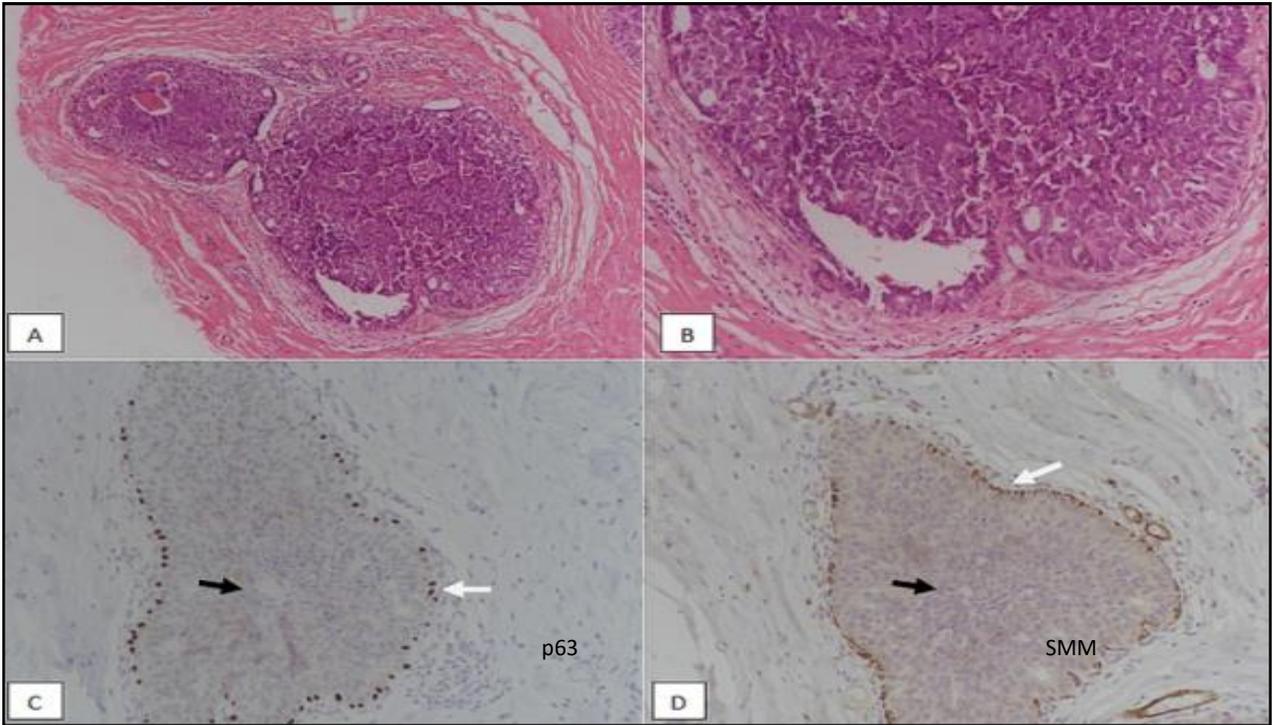
- *Учитывая вышеизложенное, следует оптимальным хирургическое лечение папиллом с ADH и DCIS с последующим наблюдением.*

## Папиллярная протоковая карцинома in situ

### Основные характеристики:

- Тонкие фибро-васкулярные сосочки, покрытые монотонными эпителиальными клетками, часто стратифицированными столбчатыми с низкой и умеренной атипией ядер;
- миоэпителий отсутствует или слабо выражен в сосочках, но окружает проток по периферии;
- пролиферация может принимать криброзные, солидные и микропапиллярные формы роста;
- может наблюдаться диморфная клеточная популяция





## Инкапсулированная папиллярная карцинома

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ:

Пожилый возраст.

0,5% - 1% всех случаев рака молочной железы.

Может быть связано с обычными DCIS или инвазивной карциномой  
Наличие выделений из соска или узловое образование в субареолярной области

### ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ:

Один или несколько узелков, окруженных толстой фиброзной капсулой.

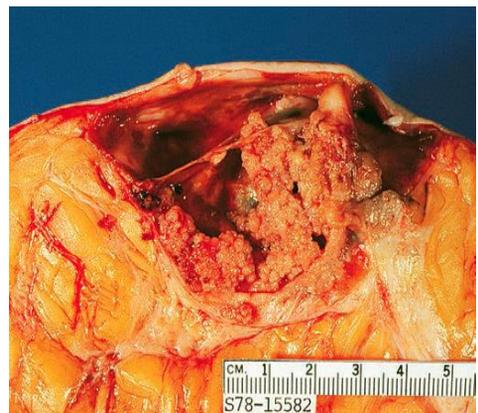
Сосочки нежные со скудной стромой, покрытые однотипными столбчатыми эпителиальными клетками с низкой или умеренной атипией ядер.

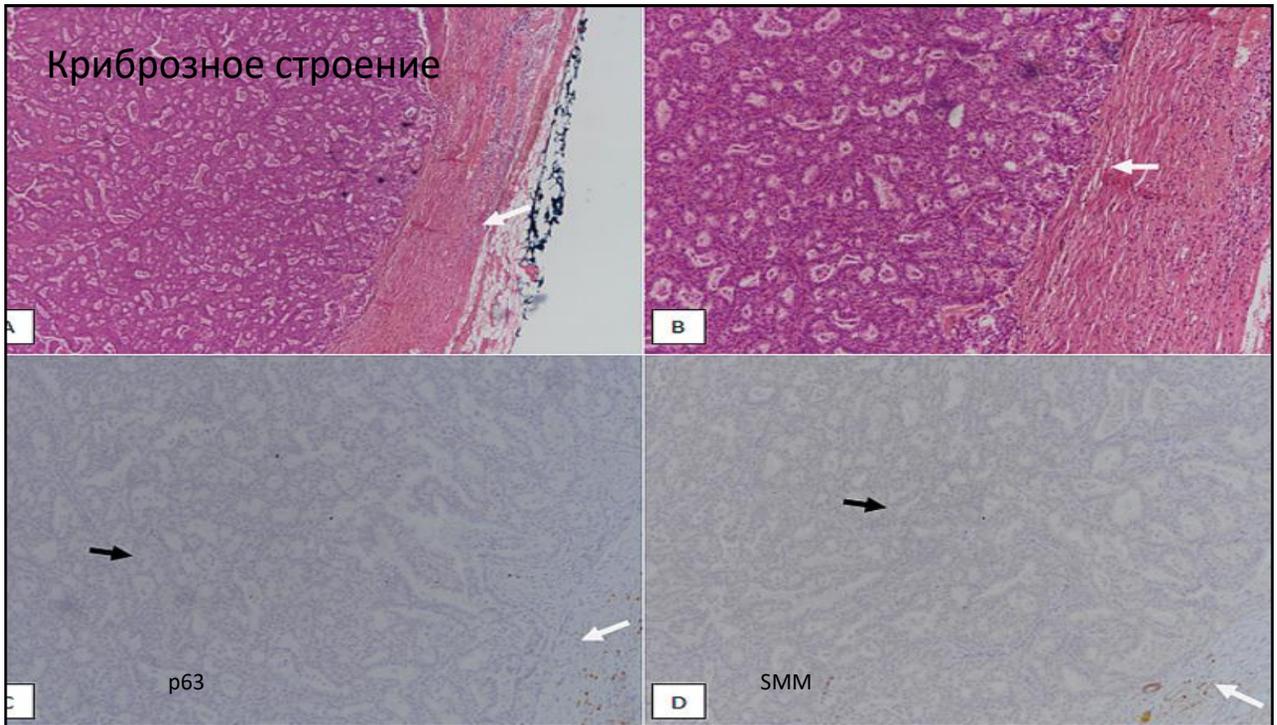
Основные паттерны - сосочковые, крибровые, солидные.  
Миоэпителиальные клетки отсутствуют как внутри, так и по периферии образования

Могут выявляться в высокодифференцированном инвазивном раке или представлять его форму

Редко наблюдается высокая степень атипии ядер.

В окружающих тканях могут наблюдаться очаги инвазивной карциномы (чаще протоковой)





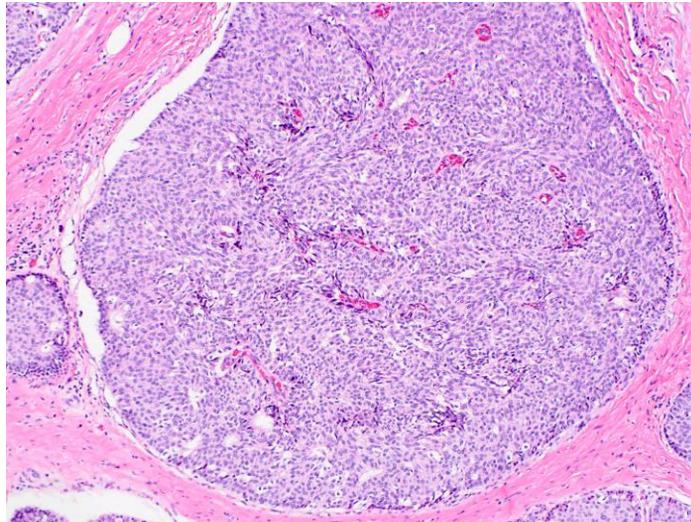
## Прогноз инкапсулированной карциномы

- Благоприятный при адекватном хирургическом лечении.
- В очень редких случаях сообщается о метастазах в лимфоузлы, которые имели типичное папиллярное строение.
- Наличие ассоциированной протоковой карциномы *in situ* в окружающей ткани увеличивает риск рецидива опухоли.

**NB!** Если поражение имеет структуру инкапсулированной карциномы, но с выраженным ядерным полиморфизмом, высокой митотической активностью и/или с тройным негативным или Her2neu-позитивным фенотипом, опухоль должна стадироваться и градироваться как инвазивная карцинома.

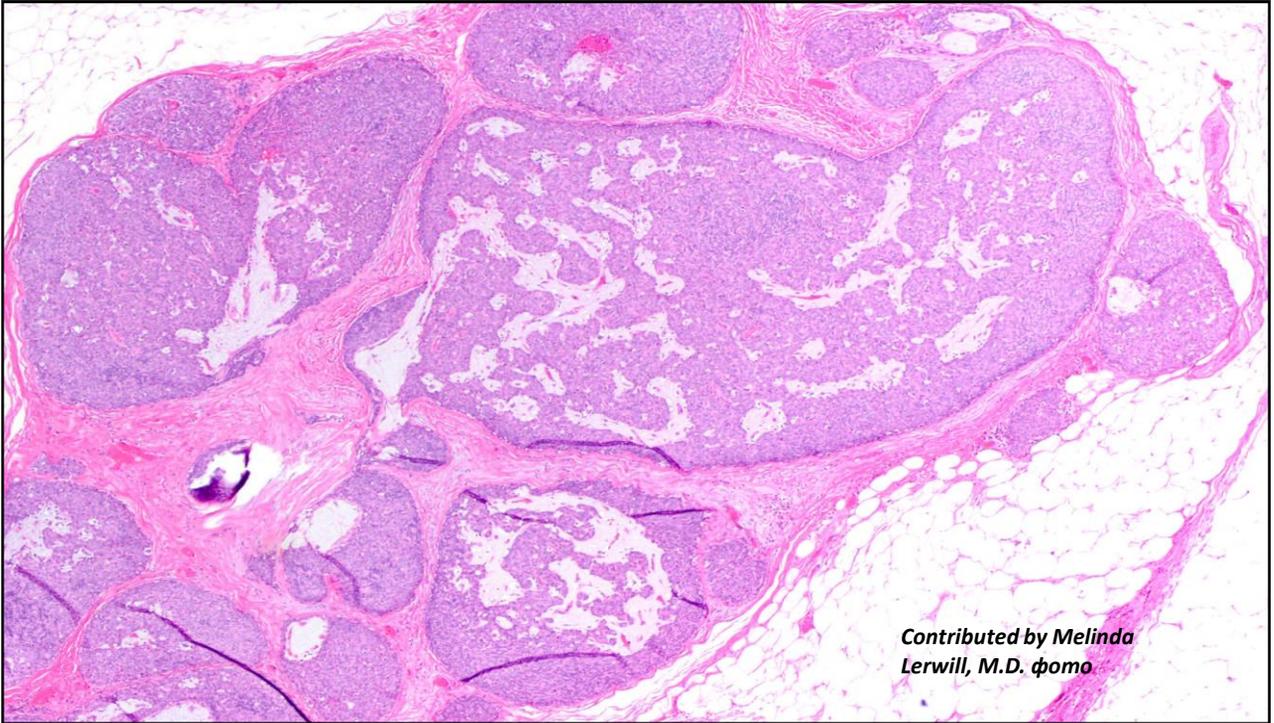
## Солидная папиллярная карцинома

Опухоль, характеризующаяся  
 солидным ростом с тонкими  
 прослойками  
 фиброваскулярной стромы  
 Эпителиальные клетки часто  
 имеют нейроэндокринную  
 дифференцировку  
 Отличается биологической  
 индифферентностью  
 Рассматривается как один из  
 вариантов рака in situ



## Основные характеристики

- **КЛИНИЧЕСКИЕ:**
- Редкая опухоль
- Одиночное или множественное поражение
- Встречается у женщин старческого возраста (7-ой, 8-ой декады жизни)
- **ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ:**
- строма скудная, эпителиальные клетки однотипные, образуют солидные пролифераты, клетки вытянутой или овоидной формы с эозинофильной гранулярной цитоплазмой, слабая и умеренная атипия ядер, митотическая активность переменна
- Может выявляться внутриклеточная и экстрацеллюлярная продукция слизи, ассоциированные участки муцинозной карциномы
- Имеет благоприятный прогноз. Редко может метастазировать при наличии инвазии.



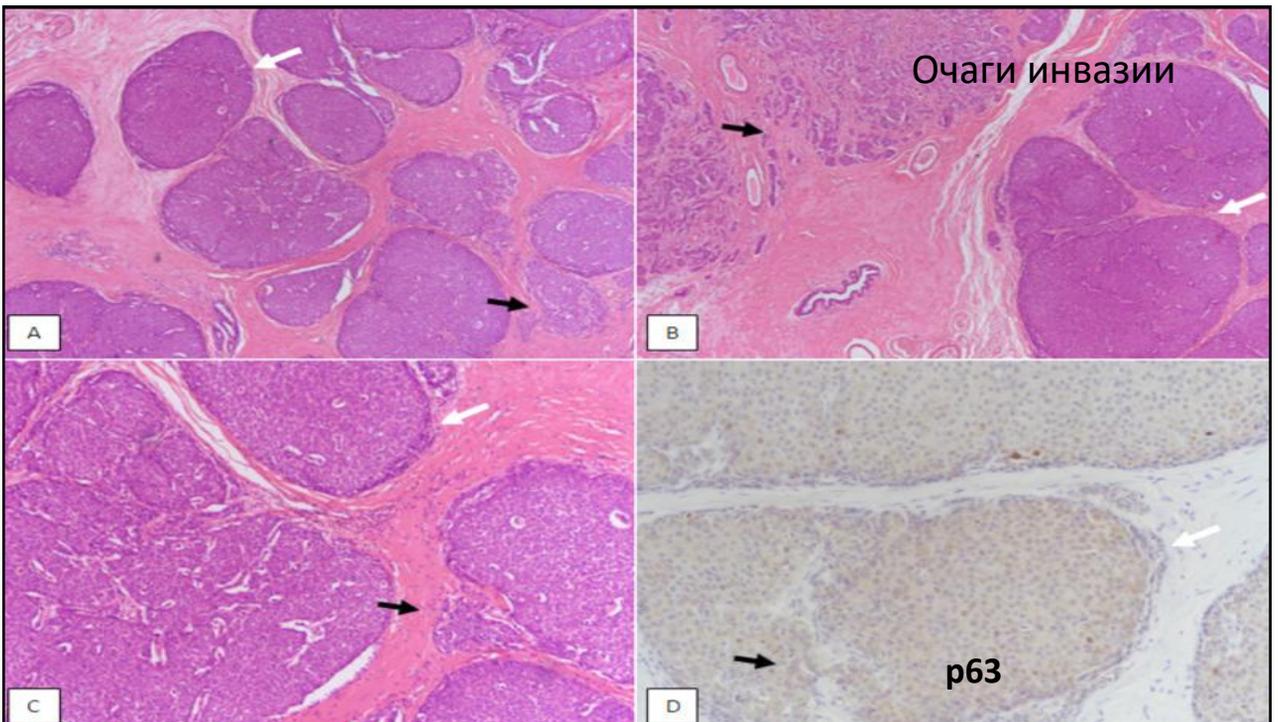
## Иммуногистохимические особенности

### ПОЗИТИВНЫЕ :

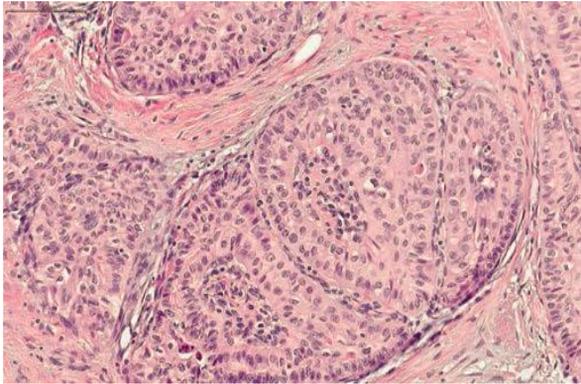
- ER сильно и диффузно
- PR непостоянно ,но часто сильный и диффузный
- **Хромогранин** и **синаптофизин** положительны примерно в половине случаев ([Am J Surg Pathol 2016;40:1334](#))
- **INSM1** положителен в половине случаев, и он может быть положительным в случаях, когда он отрицателен для синаптофизина и хромогранина ([Pathol Int 2021;71:51](#))
- **Ki67** обычно является низким или средним
- **НЕГАТИВНЫ:**
- Высокомолекулярные цитокератины (например, CK5/6, CK14, 34 бета E12) ([Hum Pathol 2006;37:787](#))
- ERBB2 (HER2)

Инвазивная солидная папиллярная карцинома диагностируется, когда солидная папиллярная карцинома демонстрирует признаки деструктивного роста внутри экстралобулярной стромы:

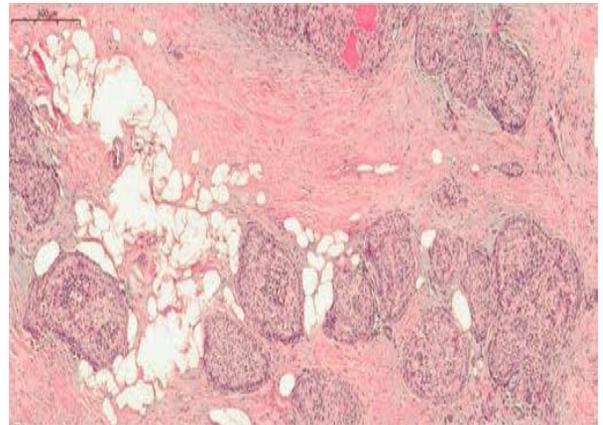
- Гнезда опухоли имеют угловатые или неровные контуры или образуют нерегулярно анастомозирующие островки
- Мозаичный вид
- Десмопластическая строма
- Поглощение нормальных желез
- Сосудистая инвазия



## Солидная папиллярная карцинома с реверсивной полярностью



Solid Papillary Carcinoma With Reverse Polarity (SPCRP)



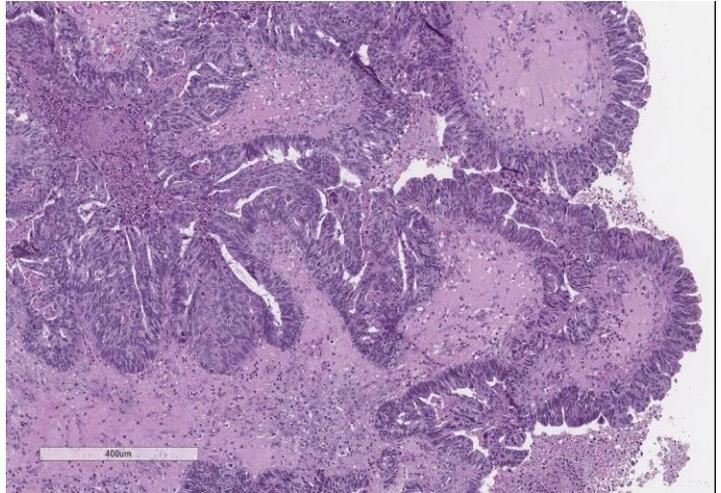
- Редкое папиллярное поражение с неопределенным злокачественным потенциалом
- Отличительная морфология:
  - Столбчатые эпителиальные клетки с апикально расположенным ядром с папиллярной, солидной и фолликулярной архитектурой
- Ядра с просветлением, бороздкой и псевдоинклюзией (напоминают вариант столбчато-клеточного рака щитовидной железы)
- Эти опухоли содержат рецидивизирующие мутации IDH2 R172 или мутации TET2, встречающиеся совместно с мутациями в генах пути PI3K. Fresia Pareja et al. Мод Путь. 2020 Июнь

## Инвазивный папиллярный рак

Составляет около 0,5 - 0,7% всех инвазивных форм рака молочной железы

У женщин в постменопаузе на шестом-восьмом десятилетии жизни

Инвазивная папиллярная карцинома, опухоль, которая характеризуется сосочками, с фиброваскулярной стромой, покрытой злокачественным эпителием (в структуре более 90% сосочков).



- Считается, что эти опухоли ассоциированы с благоприятным прогнозом, но они настолько редки, что необходимо прежде всего исключить вторичный рост, например, опухоль яичников, прежде, чем поставить диагноз первичной папиллярной карциномы молочной железы. Редкий подтип инвазивной протоковой карциномы (IDC) (J Surg Res 2021;261:105)
- Опухоли обычных типов инвазивной карциномы протоковой или муцинозной, которые наблюдаются в сочетании с папиллярными DCIS, инкапсулированной папиллярной карциномой или солидной папиллярной карциномой не должны относиться к категории инвазивной папиллярной карциномы.

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**