

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-10-17>

# МЕТАПЛАСТИЧЕСКАЯ КАРЦИНОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ПОДХОДЫ К МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Шаманова А. Ю.<sup>1,2</sup>, Казачков Е. Л.<sup>2</sup>, Ярина Л. В.<sup>1,2</sup>, Власова В. М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГАОУ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42Б;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64

**Контакты:** Шаманова Анна Юрьевна [anna-sha@bk.ru](mailto:anna-sha@bk.ru)

Метапластическая карцинома (МПК) молочной железы впервые описана в 1973 г. А.Г. Huvos и соавт. и определена как карцинома молочной железы с эпителиальным и мезенхимальным компонентами. На сегодняшний день частота встречаемости МПК составляет от 0,25 до 1 % всех случаев рака молочной железы, диагностируемых ежегодно. Это гетерогенная группа инвазивных карцином, которые состоят из 2 и более типов клеток, представляющих собой обычно смесь эпителиального и мезенхимального компонентов. Из-за низкой частоты возникновения и морфологической вариабельности МПК клинические характеристики, прогностическая значимость и оптимальные методы лечения неясны и противоречивы. В современной литературе существует несколько исследований и работ, описывающих симптомы пациентов и клинико-патологические параметры. В целом МПК рассматриваются как более агрессивные злокачественные новообразования с худшими клиническими исходами даже по сравнению с трижды негативным раком молочной железы. Однако данные о подтипах МПК и результатах лечения малочисленные. В настоящей статье на основе данных литературы представлен краткий обзор морфологических, иммуногистохимических и молекулярных особенностей МПК, ассоциированных с прогнозом заболевания.

**Ключевые слова:** метапластическая карцинома, рак молочной железы, карциносаркома

**Для цитирования:** Шаманова А. Ю., Казачков Е. Л., Ярина Л. В., Власова В. М. Метапластическая карцинома молочной железы. Подходы к морфологической диагностике. Обзор литературы. Онкопатология 2024;7(2):10–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-10-17>

## Metaplastic breast carcinoma. Approaches to morphological diagnostics. Literature review

Shamanova A. Yu.<sup>1,2</sup>, Kazachkov E. L.<sup>2</sup>, Yarina L. V.<sup>1,2</sup>, Vlasova V. M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42B Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

<sup>2</sup>South-Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia

**Contacts:** Shamanova Anna Yuryevna [anna-sha@bk.ru](mailto:anna-sha@bk.ru)

Metaplastic breast carcinoma (MBC) was first described in 1973 by A.G. Huvos et al. and was defined as breast carcinoma with mixed epithelial and mesenchymal components. To date, the incidence of MBC ranges from 0.25 to 1 % of all breast cancer cases diagnosed annually, and is a heterogeneous group of invasive carcinomas consisting of 2 or more cell types, usually a mixture of epithelial and mesenchymal components. Due to the low frequency of its occurrence and morphological variability, clinical characteristics, prognostic significance and optimal treatment methods are unclear and contradictory. In the modern literature, there are several studies and case reports describing patients' symptoms and clinical and pathological parameters. In general, MBC is considered to be more aggressive with poorer clinical outcomes even compared to triple negative breast cancer. However, data on treatment options, especially for this type of breast cancer, as well as treatment outcomes are scarce. In this article, we provide a brief overview of the existing literature on morphological, immunohistochemical and molecular features of MBC associated with the prognosis of the disease.

**Keywords:** metaplastic carcinoma, breast cancer, carcinosarcoma

**For citation:** Shamanova A. Yu., Kazachkov E. L., Yarina L. V., Vlasova V. M. Metaplastic breast carcinoma. Approaches to morphological diagnostics. Literature review. Onkopatologiya = Oncopathology 2024;7(2):10–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-10-17>

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО) у женщин с высокими показателями смертности во всем мире [1]. В течение последних десятилетий программы скрининга РМЖ стали широко доступными для значительной части населения. В то же время молекулярно-генетические подтипы РМЖ определяются главным образом на основании гистологического типа, экспрессии рецепторов гормонов и экспрессии рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2, HER2). Подтипы РМЖ различаются прогнозом и ответом на лечение, что связано с гетерогенностью данной группы опухолей [2].

Одновременно были разработаны новые таргетные препараты, меняющие подходы к лечению РМЖ и позволяющие предлагать пациентам различные индивидуальные варианты терапии [3–5]. Однако, даже если показатели смертности от РМЖ имеют тенденцию к снижению, он остается серьезной проблемой здравоохранения. Так, по прогнозам Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), у женщин всех возрастных групп в мире число ежегодно выявляемых случаев РМЖ к 2040 г. превысит одноименный показатель 2020 г. на 33,8 % (увеличившись с 2 261 419 до 3 025 471 случаев в год) [6].

Метапластическая карцинома (МПК) молочной железы – необычный гистологический подтип РМЖ, который был впервые описан в 1973 г. [7], а официально введен в качестве отдельного подтипа РМЖ лишь в 2000 г. На его долю приходится примерно 0,25–1 % всех случаев РМЖ [8, 9].

Цель данной работы – выполнить обзор отечественной и зарубежной научной литературы о МПК молочной железы. Путем поиска ключевых слов «метапластическая», «молочная железа», «рак», «карцинома» в базе данных PubMed, системе Google Scholar, Кокрановской библиотеке были определены подходящие статьи, вышедшие за период с 1 января 2010 г. по 1 августа 2023 г. Были изучены описания клинических случаев МПК, клиника, диагностика, гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) особенности, а также связь данных показателей с прогнозом.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

По определению, МПК (код ICD-O – 8575/3) содержат 1 или несколько клеточных популяций, которые подверглись метапластической дифференцировке [8]. Эти метапластические изменения включают эпителиальные (плоскоклеточные) и мезенхимальные элементы, в том числе костную, хондронидную и веретенообразную морфологию [9, 10]. Согласно гистологической классификации ВОЗ 2019 г. было идентифицировано несколько вариантов МПК: плос-

коклеточная карцинома, аденосквамозная карцинома низкой степени злокачественности, веретенообразно-клеточная карцинома, фиброматозоподобная карцинома, МПК с гетерологичной мезенхимальной дифференцировкой и смешанная МПК [9]. Учитывая гетерогенность МПК, редакционный совет Международной классификации онкологических заболеваний поддерживает описательную систему классификации, основанную на типе метапластических элементов.

Метапластические карциномы могут быть монофазными (только с 1 метапластическим компонентом) или двухфазными (с 2 или более компонентами). Если идентифицировано более 1 компонента, предлагается отметить каждый компонент и его приблизительное процентное содержание в опухоли. На основании гистологической картины МПК также могут быть классифицированы на эпителиальные (с аденосквамозной, или «чистой», плоскоклеточной дифференцировкой) и мезенхимальные карциномы, а также смешанные или двухфазные карциномы [9].

Клинические особенности МПК сходны с таковыми при трижды негативном РМЖ (ТНРМЖ), однако МПК чаще проявляются на поздних стадиях [11]. В большинстве случаев наблюдается пальпируемое уплотнение, которое обнаруживается как объемное образование при ультразвуковом исследовании или маммографии. Кальцинаты встречаются в 17 % случаев и часто связаны с протоковой карциномой *in situ* и/или костной дифференцировкой в МПК [9].

## ПРОИСХОЖДЕНИЕ

Происхождение МПК на протяжении многих лет остается темой для дискуссии. На данный момент существуют три гипотезы, объясняющие, почему МПК являются двухфазными опухолями, т.е. состоящими как из мезенхимальных, так и эпителиальных компонентов. **Теория «столкновения»** предполагает, что эпителиальные и саркоматозные элементы происходят из различных клеток-предшественников [12]. А согласно **«комбинированной» теории** моноклонального происхождения, за возникновение как мезенхимальных, так и эпителиальных клеток ответственна общая мультипотентная клетка-предшественница. **Теория «конверсии»**, или «метапластики», предполагает, что мезенхимальные компоненты происходят из эпителиального компонента посредством метапластического процесса. Доказательства в поддержку метапластической теории получены из данных, которые показали, что как эпителиальные, так и мезенхимальные компоненты опухоли демонстрируют положительную экспрессию цитокератина, S-100 и виментина [13]. Кроме того, было высказано предположение, что МПК может происходить из миоэпителиальных клеток, поскольку опухоли часто дают положительный

ответ на миоэпителиальные маркеры, включая CD10, p63 и гладкомышечный актин [14].

Н.С. Lien [15] и соавт. и D. Sarríó и соавт. [16] впервые сообщили об эпителиально-мезенхимальном переходе при МПК, продемонстрировав с помощью ИГХ-исследования потерю экспрессии Е-кадгерина в метапластическом мезенхимальном компоненте (веретенообразных клетках, хондронной и костной дифференцировке) и сохранение экспрессии в эпителиальном компоненте, о чем впоследствии сообщалось и в других работах [17, 18]. Поскольку большинство МПК являются ТНРМЖ, экспрессия Р-кадгерина также часто наблюдалась в эпителиальном компоненте. Как Е-кадгерин, так и Р-кадгерин экспрессировался в плоскоклеточном компоненте МПК, что указывало на сохранение эпителиального фенотипа. В отличие от Е- и Р-кадгерина, N-кадгерин и кадгерин-11, которые не экспрессировались в эпителиальном компоненте МПК, экспрессировались в мезенхимальном компоненте в большинстве опухолей. Этот процесс переключения кадгерина сопровождался измененной экспрессией катенинов. В результате потери Е-кадгерина также терялись  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -катенины, тогда как в цитоплазме происходило накопление p120-катенина. Цитозольный p120-катенин контролировал рост и выживаемость опухоли посредством регуляции Rho GTPase [19].

#### ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

В большинстве случаев МПК (>90 %) отсутствует экспрессия ER, PR и ERBB2 (HER2) [9, 20, 21]. Идентификация эпителиальной дифференцировки в МПК молочной железы требует использования панели ИГХ-маркеров. Обычными маркерами являются кератины, в частности AE1/AE3 и MNF116 (положительные у 75–85 % пациентов), 34 $\beta$ E12, CK5/6 и CK14 (у 70–75 %) и p63 (у 77 %). Низкомолекулярные цитокератины, такие как CK8/18, CK7 и CK19, положительны в меньшей части случаев (36–61 %) [9]. Миоэпителиальные Р-маркеры, включая SMA, CD10 и maspin, также часто положительны (в 50–70 % случаев) [8, 21]. МПК не экспрессируют CD34 (в 100 % случаев), часто лишены экспрессии десмина (в 18 %) и тяжелой цепи гладкомышечного миозина (SMMHC) (в 11 %) [9].

В настоящее время не существует специфической патогномоничной мутации для МПК, и неизвестно, вызывают ли соматические мутации дифференцировку, которая допускает подтипы МПК [22]. Однако в МПК были описаны мутации, включая мутации в генах *TP53* и *PIK3CA*. Мутации *PIK3CA* с большей вероятностью обнаруживаются при гормон-рецептор-положительном и HER2/неу-положительном РМЖ, но они чаще встречаются при МПК, чем при других видах ТНРМЖ [22]. МПК молочной железы аналогич-

ным образом демонстрирует положительную реакцию на CD44 и отрицательную на CD24, что позволяет предположить сходство со стволовыми клетками [23]. Другие заслуживающие внимания генетические аномалии, такие как потеря PTEN и ингибитора циклин-зависимой киназы 2A, неоднократно обнаруживались в МПК [24]. Сообщалось о сверхэкспрессии гена рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) у МПК с плоскоклеточной метаплазией и морфологией веретенообразных клеток [25]. Кроме того, МПК являются частью рецептор-негативных подгрупп, характеризующихся низкой экспрессией генов, регулируемых GATA3, и генов, которые отвечают за межклеточную адгезию, а также за переход от эпителия к мезенхиме и за сходство со стволовыми клетками. Это говорит о том, что МПК возникает из эпителиального предшественника молочной железы, относительно химиорезистентного. Данный факт не только добавляет уникальности этим опухолям, но и указывает на необходимость поиска новых методов лечения МПК [25].

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Макроскопический вид МПК часто не имеет отличительных особенностей. Опухоль может представлять собой узел с четкими границами или иметь нечеткие, неровные контуры. Может встречаться кистозная дегенерация, особенно при МПК с плоскоклеточным компонентом. По сравнению с протоковой и дольковой карциномой МПК, как правило, крупнее, со средним размером 3,9 см, в диапазоне от 2 до 10 см и более [26].

**Аденосквамозная карцинома низкой степени злокачественности.** При микроскопическом исследовании определяются хорошо развитые железистые и тубулярные железы, которые тесно перемешаны с плотными гнездами атипичных эпителиоцитов на веретеноклеточном фоне [27]. Эпителиальный компонент характеризуется небольшими железистыми структурами (с округлыми контурами) и солидными тяжами эпителиальных клеток, которые могут содержать клетки плоскоклеточной дифференцировки, «роговые жемчужины» или плоскоклеточные кистозные образования [27, 28]. Дифференциальный диагноз следует проводить с высокодифференцированной аденосквамозной карциномой и доброкачественными поражениями, такими как сириноматозная аденома соска [29, 30], и ранней клеточной фазой радиального рубца/комплексного склерозирующего поражения [9, 27].

**Фиброматозоподобная МПК.** Данная опухоль состоит из веретеновидных клеток с бледной эозинофильной цитоплазмой, тонкими ядрами с заостренными краями и тонко распределенным хроматином, погруженных в строму различной степени коллагенизации, занимающих более 95 % площади опухоли. Клетки характеризуются легкой ядерной атипией [30, 31]. Веретенообразные клетки часто располагаются волнистыми, переплетающимися пучками или

образуют длинные пучки с пальцевидными отростками, инфильтрирующими прилежащую паренхиму молочной железы. Также встречаются тяжи и кластеры скоплений веретенновидных и эпителиоидных клеток с периваскулярным муфтообразным расположением [32]. Дифференциальный диагноз следует проводить с фиброматозом, миофибробластомой и псевдоангиоматозной гиперплазией стромы [9, 30].

**Веретенноклеточная карцинома.** Такой подтип МПК характеризуется атипичными веретенновидными клетками, формирующими пучки от длинных в виде «елочки» или переплетающихся узоров до коротких в виде «колеса телеги» [11]. Ядерный плеоморфизм обычно от умеренного до высокого. Могут быть обнаружены области, в которых опухолевые клетки образуют небольшие скопления с более эпителиоидной морфологией или плоскоклеточной дифференцировкой [29]. Следует отметить, что в эту группу опухолей «серой зоны» входят опухоли спектра веретенообразных плоскоклеточных карцином, с одной стороны, и злокачественной миоэпителиомы/миоэпителиальной карциномы – с другой. В настоящее время не существует четких критериев для дифференциации этих двух ЗНО, а также нет данных, позволяющих предположить, что они обладают специфическими клиническими особенностями [33]. Веретенноклеточная МПК всегда должна рассматриваться как основной дифференциальный диагноз атипичной/злокачественноподобной пролиферации веретенообразных клеток молочной железы [9]. Диагноз веретенноклеточной МПК может быть поставлен на основании каких-либо признаков эпителиальной дифференцировки с помощью гистопатологического и/или ИГХ-исследования [9, 29].

**Плоскоклеточная карцинома.** Представлена «чистым» компонентом без каких-либо иных составляющих. Как правило, это кистозное поражение, полость которого выстлана плоскоклеточными клетками с различной степенью ядерной атипичности и полиморфизма. Неопластические клетки инфильтрируют прилежащую строму в виде пластов, тяжей и гнезд с различной степенью дифференцировки и часто вызывают заметную стромальную реакцию, имеют диффузный воспалительный инфильтрат [34, 35]. Можно наблюдать несколько закономерностей. Акантолитическая плоскоклеточная карцинома имеет псевдоглангулярную или псевдоангиосаркоматозную морфологию. Данную гистологическую картину следует дифференцировать с ангиосаркомой [9, 36]. Плоскоклеточная МПК может быть «чистой» либо смешанной с веретенноклеточной или аденоплоскоклеточной карциномой [37, 38]. Для постановки диагноза первичной плоскоклеточной карциномы молочной железы необходимо исключить первичную кожную или метастатическую плоскоклеточную карциному других локализаций (например, легкого и шейки матки) [9, 33].

**МПК с гетерологичной мезенхимальной дифференцировкой.** Часто обнаруживаются мезенхимальные компоненты (в том числе с хондронной, костной, рабдомиоидной и даже нейроглиальной дифференцировкой) с эпителиальными областями (которые могут быть в виде железистых, тубулярных, солидных скоплений и/или очагов плоскоклеточной дифференцировки) [11]. Мезенхимальные компоненты могут варьировать от кажущихся дифференцированными с минимальной атипичностью до выраженных злокачественных признаков, в некоторой степени повторяющих строение истинных сарком мягких тканей [39]. Исторически термин «матриксспродуцирующие карциномы» применялся к подгруппе МПК с мезенхимальными элементами, в которых был обнаружен резкий переход от эпителиальных к мезенхимальным компонентам без присутствия промежуточных веретенообразных клеток [39]. Однако в некоторых случаях фокально обнаруживаются веретенообразные клетки. Несмотря на это, такая гистологическая картина не должна исключать из дифференциального ряда матриксспродуцирующую карциному [9]. В таких опухолях важно наличие истинной хондронной или остеонной дифференцировки с хондронным или остеонным матриксом. Области эпителиальной дифференцировки могут быть легко обнаружены в подавляющем большинстве случаев, но иногда требуется исследование большего количества тканевых фрагментов опухоли из разных участков, чтобы найти эпителиальные области и дифференцировать эти опухоли от сарком костей или мягких тканей [33]. Важно отметить, что ИГХ-анализ также выявляет экспрессию эпителиальных маркеров, обычно высокомолекулярных цитокератинов [9].

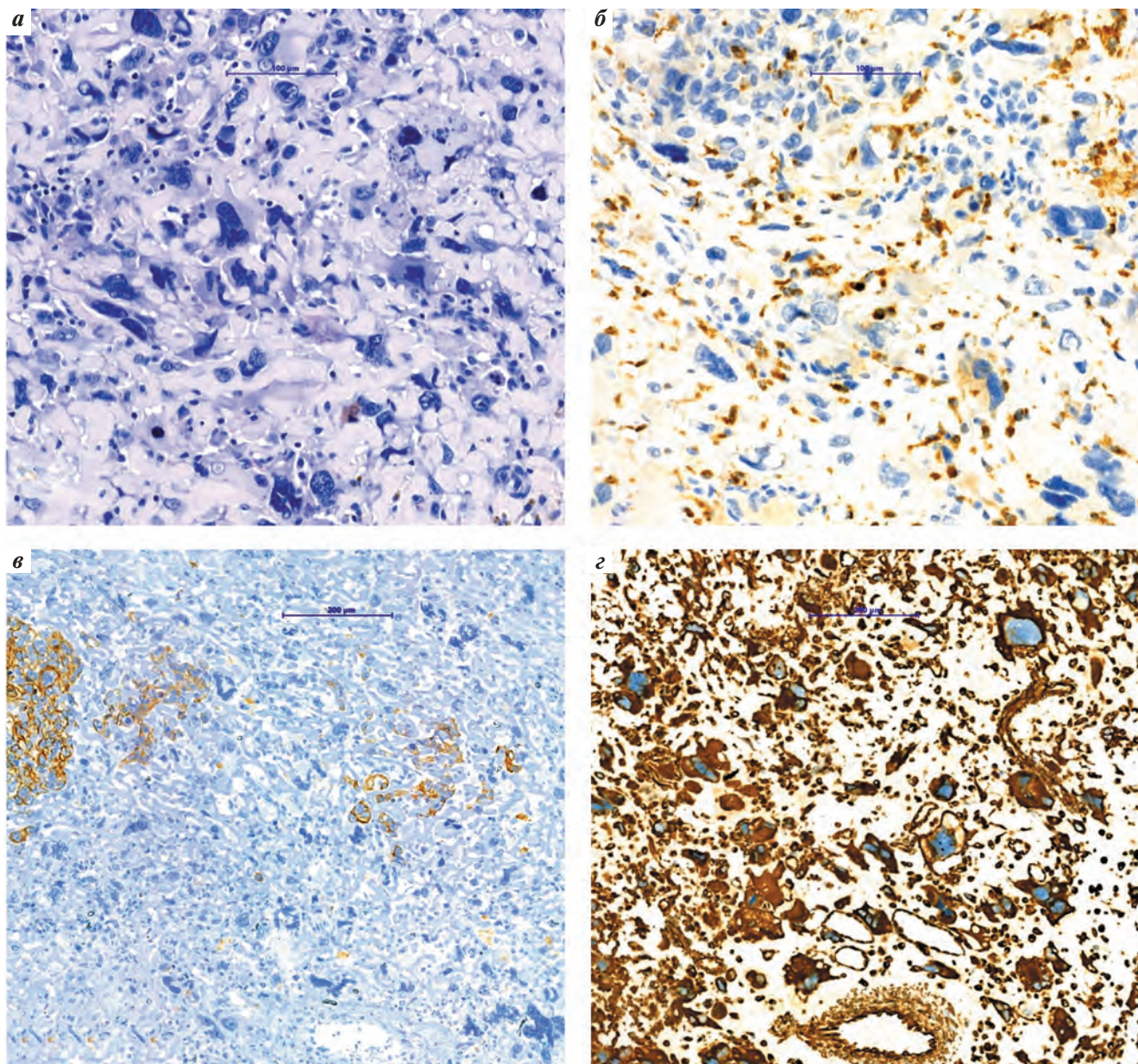
**Смешанные МПК.** При обширной выборке большая часть МПК молочной железы демонстрирует смесь различных метапластических элементов, а также метапластических и обычных аденокарциноматозных элементов. Эти случаи должны быть отнесены к МПК, а отдельные элементы подробно описаны в гистологическом заключении [9].

**Диагностические критерии.** В случаях РМЖ с атипичной плоскоклеточной, веретенообразной и/или мезенхимальной/матриксспродуцирующей дифференцировкой; в МПК, лишенных протоковой карциномы *in situ* или эпителиальных компонентов, необходимо подтвердить эпителиальную дифференцировку с помощью ИГХ-анализа, основанного на экспрессии высокомолекулярных цитокератинов и/или p63 [9].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Пациентка Ж., 61 год,** была направлена в Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины на дообследование с подозрением на ЗНО правой молочной железы по результатам маммографии. На момент обращения в онкоцентр пациентка активных





**Рис. 1.** Гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала: а – окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 20$ ; б – окрашивание с антителом CD68,  $\times 20$ ; в – окрашивание с антителом СК 8/18,  $\times 10$ ; з – окрашивание с антителом к виментину,  $\times 10$

**Fig. 1.** Histological and immunohistochemical examination of the surgical material: a – staining with hematoxylin and eosin,  $\times 20$ ; б – staining with antibody CD68,  $\times 20$ ; в – staining with antibody SC 8/18,  $\times 10$ ; з – staining with antibody to vimentin,  $\times 10$

жалоб не предъявляла. За последний календарный год физикальное обследование без патологических изменений. Лабораторные общеклинические и биохимические показатели крови в пределах возрастного-половой нормы. Проведено ультразвуковое исследование молочной железы, по результатам которого было выявлено объемное образование в верхненаружном квадранте правой молочной железы округлой формы с неровными, местами нечеткими контурами, размерами  $20 \times 20$  мм (BI-RADS 4). Проведена трепан-биопсия образования молочной железы под контролем ультразвукового исследования с последующим гистологическим исследованием. Выявлены

отдельно лежащие группы атипичных полиморфных клеток с гиперхромией и полиморфизмом ядер, окруженные фиброзной тканью, а также патологические митозы. Гистологическое заключение: неспецифическая карцинома правой молочной железы высокой степени злокачественности (grade 3). Пациентке проведена мастэктомия. При макроскопическом исследовании в тканях удаленной молочной железы на разрезе определяется узел  $1,8 \times 1,5 \times 1,0$  см с нечеткими границами, серо-желтого цвета, плотноэластической консистенции. При дальнейшем гистологическом и ИГХ-исследовании операционного материала в опухоли обнаружены морфологически



разнородные участки, представленные сочетанием атипичных умеренно полиморфных клеток с гиперхромными ядрами, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, экспрессирующие маркер СК 8/18 без экспрессии ими виментина (рис. 1). При этом второй компонент опухоли был представлен полиморфными крупными по размерам клетками с «уродливыми» ядрами. Данный опухолевый компонент экспрессировал виментин без экспрессии СК 8/18. В обоих компонентах опухоли отсутствовала ИГХ-экспрессия ER, PrR, C-erbB-2 (HER2/neu). Гистологическая и ИГХ-картины соответствуют МПК правой молочной железы.

### ПРОГНОЗ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

Единая точка зрения на прогноз МПК отсутствует, однако большинство авторов говорит о более худшем течении по сравнению с другими ТНРМЖ. В исследовании Y. Song и соавт. 5-летняя общая выживаемость составляла 54,5 % (МПК) против 73,3 % (ТНРМЖ). Было высказано предположение, что прогноз ЗНО отличается в зависимости от клеточного компонента, присутствующего в МПК [40]. Частота рецидивов МПК почти в 2 раза выше, чем у других ТНРМЖ, также отмечены более низкие показатели общей безрецидивной выживаемости [41].

Некоторые исследования показывают, что подтип МПК не влияет на исход заболевания [42]. Другие исследования и данные ВОЗ (2019) демонстрируют, что фиброматозоподобные опухоли имеют более благоприятный исход [43, 44]. Наихудший прогноз при веретенноклеточной, плоскоклеточной и аденоплоскоклеточной карциномах высокой степени злокачественности, лучший прогноз при карциномах, продуцирующих матрикс [9]. Большее количество компонентов в смешанных МПК коррелирует с худшим исходом [9].

Интересно, что метастазирование МПК в подмышечные лимфатические узлы происходит в 8–40 % случаев [7, 45], в то время как гематогенное метастазирование встречается чаще. МПК демонстрирует тенденцию к раннему гематогенному распространению в отдаленные органы, такие как легкие, печень и кости [46, 47]. Гематогенный путь распространения особенно часто встречается у подтипов с преобладающим мезенхимальным компонентом [47, 48].

Хирургическое вмешательство остается основным методом лечения МПК. Адьювантная лучевая терапия может помочь снизить частоту рецидивов, а также смертность. Некоторые исследования показали, что МПК являются химиорезистентными [49].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метапластическая карцинома относится к редким опухолям молочной железы с клиническими и морфологическими особенностями, которые отличают ее от протоковой карциномы молочной железы. Хотя МПК бывает сложно диагностировать как на клинической, так и на гистопатологической основе, ранняя диагностика имеет решающее значение для достижения лучших результатов лечения. Редкость и специфические характеристики этого новообразования требуют персонализированного подхода, который должен широко обсуждаться многопрофильной командой, а диагноз должен быть подтвержден ИГХ-исследованием. Лучшее понимание молекулярных путей, участвующих в развитии этого типа рака, будет способствовать разработке индивидуальных подходов к его лечению. Однако, поскольку патогенетические данные МПК все еще малочисленны, а пациенты с МПК ввиду редкости обычно не включаются в клинические испытания, существует потребность в международном реестре пациентов с МПК.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21654
2. Yersal O., Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 2014;5(3):412–24. DOI: 10.5306/wjco.v5.i3.412
3. Denduluri N., Somerfield M.R., Chavez-MacGregor M. et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39(6):685–93. DOI: 10.1200/jco.20.02510
4. Giordano S.H., Temin S., Chandarlapaty S. et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(26):2736–40. DOI: 10.1200/jco.2018.79.2697
5. Korde L.A., Somerfield M.R., Carey L.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(13):1485–505. DOI: 10.1200/jco.20.03399
6. Cancer tomorrow / WHO, International Agency for Research on cancer Global cancer observatory: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?types=0>
7. Huvos A.G., Lucas J.C. Jr, Foote F.W. Jr. Metaplastic breast carcinoma: rare form of mammary cancer. *N Y State J Med* 1973;73(9):1078–82.
8. Tray N., Taff J., Adams S. Therapeutic landscape of metaplastic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2019;79:101888. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.08.004
9. Breast tumors. WHO classification of tumors. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019.
10. Yigit S., Pehlivan F.S., Evcim G., Etit D. Clinicopathologic features of the mixed epithelial and mesenchymal type metaplastic breast carcinoma with myoepithelial differentiation in a subset of six cases. *Pathol Res Pract* 2012;208(3):147–50. DOI: 10.1016/j.prp.2011.12.014
11. McMullen E.R., Zoumberos N.A., Kleer C.G. Metaplastic breast carcinoma: Update on histopathology and molecular alterations. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(12):1492–6. DOI: 10.5858/arpa.2019-0396-RA

12. Schwartz T.L., Mogal H., Papageorgiou C. et al. Metaplastic breast cancer: histologic characteristics, prognostic factors and systemic treatment strategies. *Exp Hematol Oncol* 2013;2(1):31. DOI: 10.1186/2162-3619-2-31
13. Chhieng C., Cranor M., Lesser M.E., Rosen P.P. Metaplastic carcinoma of the breast with osteocartilaginous heterologous elements. *Am J Surg Pathol* 1998;22(2):188–94. DOI: 10.1097/0000478-199802000-00006
14. Leibl S., Gogg-Kammerer M., Sommersacher A. et al. Metaplastic breast carcinomas: are they of myoepithelial differentiation?: immunohistochemical profile of the sarcomatoid subtype using novel myoepithelial markers. *Am J Surg Pathol* 2005;29(3):347–53. DOI: 10.1097/01.pas.0000152133.60278.d2
15. Lien H.C., Hsiao Y.H., Lin Y.S. et al. Molecular signatures of metaplastic carcinoma of the breast by large-scale transcriptional profiling: identification of genes potentially related to epithelial-mesenchymal transition. *Oncogene* 2007;26(57):7859–71. DOI: 10.1038/sj.onc.1210593
16. Sarri D., Rodriguez-Pinilla S.M., Hardisson D. et al. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. *Cancer Res* 2008;68(4):989–97. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2017
17. Piscuoglio S., Ng C.K.Y., Geyer F.C. et al. Genomic and transcriptomic heterogeneity in metaplastic carcinomas of the breast. *NPJ Breast Cancer* 2017;3:48. DOI: 10.1038/s41523-017-0048-0
18. Zhang Y., Lv F., Yang Y. et al. Clinicopathological features and prognosis of metaplastic breast carcinoma: experience of a Major Chinese Cancer Center. *PLoS ONE* 2015;10:e0131409. DOI: 10.1371/journal.pone.0131409
19. Schackmann R.C.J., van Amersfoort M., Haarhuis J.H.I. et al. Cytosolic p120-catenin regulates growth of metastatic lobular carcinoma through rock1-mediated anoikis resistance. *J Clin Invest* 2011;121(8):3176–88. DOI: 10.1172/JCI41695
20. Karamouzis M.V., Fida A., Apostolikas N., Rigatos G. A case of Her-2 positive squamous cell breast carcinoma: an unusual presentation of an unusual clinical entity. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(10):1250–1. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.05.008
21. Breuer A., Kandel M., Fisseler-Eckhoff A. et al. BRCA-1 germline mutation in a women with metaplastic squamous cell breast cancer. *Onkologie* 2007;30(6):316–8. DOI: 10.1159/000101515
22. Zhu H., Li K., Dong D.D. et al. Spindle cell metaplastic carcinoma of breast: A clinicopathological and immunohistochemical analysis. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017;13(2):e72–8. DOI: 10.1111/ajco.12322
23. Hennessy B.T., Gonzalez-Angulo A.M., Stemke-Hale K. et al. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer research* 2009;69(10):4116–24. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-3441
24. Weigelt B., Eberle C., Cowell C.F. et al. Metaplastic breast carcinoma: more than a special type. *Nat Rev Cancer* 2014;14:147–8. DOI: 10.1038/nrc3637
25. Reis-Filho J.S., Pinheiro C., Lambros M.B. et al. EGFR amplification and lack of activating mutations in metaplastic breast carcinomas. *J Pathol* 2006;209(4):445–53. DOI:10.1002/path.2004
26. Ong C.T., Campbell B.M., Thomas S.M. et al. Metaplastic breast cancer treatment and outcomes in 2500 patients: a retrospective analysis of a national oncology database. *Ann Surg Oncol* 2018;25(8):2249–60. DOI:10.1245/s10434-018-6533-3
27. Rosen P.P., Ernsberger D. Low-grade adenosquamous carcinoma. A variant of metaplastic mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1987;11(5):351–8. DOI: 10.1097/0000478-198705000-00003
28. Van Hoeven K.H., Drudis T., Cranor M.L. et al. Low-grade adenosquamous carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 32 cases with ultrastructural analysis. *Am J Surg Pathol* 1993;17(3):248–58. DOI: 10.1097/0000478-199303000-00005
29. Gobbi H., Simpson J.F., Jensen R.A. et al. Metaplastic spindle cell breast tumors arising within papillomas, complex sclerosing lesions, and nipple adenomas. *Mod Pathol* 2003;16(9):893–901. DOI: 10.1097/01.MP.0000085027.75201.B5
30. Rungta S., Kleer C.G. Metaplastic carcinomas of the breast: diagnostic challenges and new translational insights. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(8):896–900. DOI: 10.5858/arpa.2012-0166-CR
31. Gobbi H., Simpson J.F., Borowsky A. et al. Metaplastic breast tumors with a dominant fibromatosis-like phenotype have a high risk of local recurrence. *Cancer* 1999;85(10):2170–82. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990515)85:10<2170::aid-cnrc11>3.0.co;2-x
32. Schnitt S.J., Fend F., Decker T. Breast carcinomas of low malignant potential. *Virchows Arch* 2022;480(1):5–19. DOI:10.1007/s00428-021-03163-w
33. Cheah A.L., Billings S.D., Rowe J.J. Mesenchymal tumours of the breast and their mimics: a review with approach to diagnosis. *Pathology* 2016;48(5):406–24. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.05.006
34. Mitra B., Pal M., Debnath S. et al. Primary squamous cell carcinoma of breast with ipsilateral axillary lymph node metastasis: An unusual case. *Int J Case Rep* 2011;(7):194–7. DOI: 10.1016/j.ijscr.2011.06.006
35. Wargotz E.S., Norris H.J. Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. *Cancer* 1990;65(2):272–6. DOI: 10.1002/1097-0142(19900115)65:2<272::aid-cnrc2820650215>3.0.co;2-6
36. Kajo K., Machálek K., Kajo M., Zúbor P. Akantolytický variant skvamózneho karcinómu prsnej žľazy. Kazuistika a prehľad literatúry [Acantholytic variant of squamous carcinoma of the breast. A case report and review of literature]. *Cesk Patol* 2011;47(4):184–8.
37. Mascolo M., Mignogna C., De Ceccio R. et al. Squamous metaplasia of the breast simulating a malignant neoplasm: a case. *Eur J Cancer Care*. 2009;18(6):650–52. DOI:10.1111/j.1365-2354.2008.00929.x
38. Driemel O., Müller-Richter U.D., Hakim S.G. et al. Oral acantholytic squamous cell carcinoma shares clinical and histological features with angiosarcoma. *Head Face Med* 2008;4:17. DOI:10.1186/1746-160X-4-17
39. Salemis N.S. Metaplastic carcinoma of the breast with mesenchymal differentiation (carcinosarcoma). A unique presentation of an aggressive malignancy and literature review. *Breast Dis* 2018;37(3):169–75. DOI: 10.3233/BD-170313
40. Song Y., Liu X., Zhang G. et al. Unique clinicopathological features of metaplastic breast carcinoma compared with invasive ductal carcinoma and poor prognostic indicators. *World J Surg Oncol* 2013;11:129. DOI: 10.1186/1477-7819-11-129.
41. Reddy T.P., Rosato R.R., Li X. et al. A comprehensive overview of metaplastic breast cancer: clinical features and molecular aberrations. *Breast Cancer Res* 2020;22(1):121. DOI: 10.1186/s13058-020-01353-z
42. Luini A., Aguilar M., Gatti G. et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101(3):349–53. DOI: 10.1007/s10549-006-9301-1
43. Davis W.G., Hennessy B., Babiera G. et al. Metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast with absent or minimal overt invasive carcinomatous component: a misnomer. *Am J Surg Pathol* 2005;29(11):1456–63. DOI: 10.1097/01.pas.0000176431.96326.49
44. Carter M.R., Hornick J.L., Lester S., Fletcher C.D. Spindle cell (sarcomatoid) carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30(3):300–9. DOI: 10.1097/01.pas.0000184809.27735.a1
45. Günhan-Bilgen I., Memiş A., Üstün E.E. et al. Metaplastic carcinoma of the breast: clinical, mammographic, and sonographic findings with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(6):1421–5. DOI: 10.2214/ajr.178.6.1781421
46. Bian T., Lin Q., Wu Z. et al. Metaplastic carcinoma of the breast: Imaging and pathological features. *Oncol Lett* 2016;12(5):3975–80. DOI: 10.3892/ol.2016.5177
47. Pezzi C.M., Patel-Parekh L., Cole K. et al. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases

- from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2007;14(1):166–173. DOI: 10.1245/s10434-006-9124-7
48. Anand M., Deshmukh S.D. Metaplastic carcinoma of the breast with rhabdo-myosarcomatous element. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2014;35(1):117–8. DOI: 10.4103/0971-5851.133738
49. Al-Hilli Z., Choong G., Keeney M.G. et al. Metaplastic breast cancer has a poor response to neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176(3):709–16. DOI: 10.1007/s10549-019-05264-2

**Вклад авторов**

Шаманова А. Ю.: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи;  
Казачков Е. Л.: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;  
Ярина Л. В.: сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи;  
Власова В. М.: сбор и обработка материала, написание статьи.

**Contribution of the authors**

Shamanova A. Yu.: concept and design development, data collection and processing of the material, article writing and editing;  
Kazachkov E. L.: concept and design of the study, article editing;  
Yarina L. V.: data collection and processing of the material, article writing and editing;  
Vlasova V. M.: collection and processing of the material, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Шаманова А. Ю. / Shamanova A. Yu.: <https://doi.org/0000-0002-9280-0608>  
Казачков Е. Л. / Kazachkov E. L.: <https://doi.org/0000-0002-4512-3421>  
Ярина Л. В. / Yarina L. V.: <https://doi.org/0000-0002-5162-525X>  
Власова В. М. / Vlasova V. M.: <https://orcid.org/0000-0001-5550-4466>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of her data.