DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2026-9-1-28-36

CC BY 4.0

ОСОБЕННОСТИ ОТДАЛЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ДОЛЬКОВОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Кущ Д. С.[1, 2], Горбань Н. А.[3], Сетдикова Г. Р.[1]

[1]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;
[3]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Дарья Сергеевна Кущ *dr.kushchds@gmail.com*

Инвазивный дольковый рак (ИДР) составляет до 15 % всех типов рака молочной железы. В отличие от протокового рака, ИДР часто метастазирует в органы желудочно-кишечного тракта, забрюшинное пространство и органы мочеполовой системы, а также в глаз и область глазницы, а метастазы могут выявляться спустя 10–15 лет после лечения первичной опухоли молочной железы. Чаще метастазируют плеоморфный, альвеолярный и солидный подтипы ИДР.
В связи со схожей морфологической картиной ИДР и первичных опухолей с низкой клеточной адгезией дифференциальная диагностика без дополнительных методов исследования крайне затруднительна.
В статье приведены ключевые признаки отдаленных метастазов ИДР в различные органы и системы, а также представлены минимальные панели антител для проведения дифференциальной диагностики с первичными опухолями.

Ключевые слова: рак молочной железы, инвазивный дольковый рак, метастаз, отдаленный метастаз, вторичная опухоль

Для цитирования: Кущ Д. С., Горбань Н. А., Сетдикова Г. Р. Особенности отдаленного метастазирования дольковой железы: обзор литературы. Онкопатология 2026;9(1):28–36.
DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2026-9-1-28-36

Distant metastases of lobular breast cancer: literature review

Kushch D. S.[1, 2], Gorban N. A.[3], Setdikova G. R.[1]

[1]M.F. Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;
[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;
[3]A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Daria Sergeevna Kushch *dr.kushchds@gmail.com*

Invasive lobular carcinoma (ILC) comprises up to 15 % of all breast cancers. In contrast to ductal carcinoma, ILC frequently metastasizes into gastrointestinal organs, retroperitoneal space, and urogenital organs, as well as the eye and orbit, and metastases can be diagnosed 10–15 years after treatment of primary breast tumor. Pleomorphic, alveolar, and solid ILC subtypes are the most prone to metastases.
Due to similar morphological picture between ILC and primary tumors with low cell adhesion, differential diagnosis without additional examination methods can be difficult.
The article presents the key signs of distant ILC metastases into various organs and systems, as well as minimal antibody panels for differential diagnosis with primary tumors.

Keywords: breast cancer, invasive lobular carcinoma, metastasis, distant metastasis, secondary tumor

For citation: Kushch D. S., Gorban N. A., Setdikova G. R. Distant metastases of lobular breast cancer: literature review. Onkopatologiya = Oncopathology 2026;9(1):28–36. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2026-9-1-28-36

ВВЕДЕНИЕ

Инвазивный дольковый рак (ИДР) – 2-й по распространенности гистологический тип инфильтративного рака молочной железы (РМЖ), составляющий около 15 % всех случаев. ИДР обычно диагностируется в позднем возрасте (в среднем в 57–62 года), характеризуется, как правило, более низкой степенью злокачественности, чем протоковый рак, а также высокой частотой билатерального и мультицентрического роста.

Особенности долькового рака – мутация в гене *CDH1* и нарушение функции белка клеточной адгезии Е-кадгерина, приводящее к потере межклеточного сцепления, формированию опухолью цепочек клеток и распространению в виде изолированных опухолевых клеток. Такой тип роста определяет характерную макроскопическую картину – опухоль зачастую представлена в виде участка фиброза с нечеткими границами, без формирования плотного звездчатого узла, что затрудняет диагностику при пальпации и/или маммографии [1]. В связи с высокой частотой (до 19 %) ложноотрицательных результатов скрининга новообразование выявляют у пациенток на поздних стадиях (III–IV), что обусловливает более высокий риск метастазирования и диссеминированного распространения по сравнению с инвазивным протоковым раком (ИПР) [2].

Основные факторы риска развития отдаленных метастазов при ИДР:

- стадия: большой размер первичной опухоли и поздние стадии (III и IV) [3];
- наличие регионарных метастазов: количество пораженных регионарных лимфатических узлов [4];
- гистологический подтип: плеоморфный, альвеолярный и солидный подтипы метастазируют чаще классического [5];
- степень злокачественности опухоли: опухоли G3 чаще имеют отдаленные метастазы;
- молекулярный подтип: трижды негативные и HER-2-положительные опухоли имеют более агрессивное течение [6].

В отличие от протокового рака, ИДР характеризуется широким спектром нетипичного (не включая печень, кости и головной мозг) метастатического распространения: органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), забрюшинное пространство и органы мочеполовой системы. Также описаны случаи распространения в мозговые оболочки и область глазницы.

ОСОБЕННОСТИ ОТДАЛЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПОВ ДОЛЬКОВОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Согласно 5-му изданию классификации Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день выделяют следующие подтипы ИДР [7]:

- классический;
- плеоморфный;
- альвеолярный;
- солидный;
- тубуло-лобулярный;
- смешанный.

Классический подтип – самый распространенный среди всех подтипов ИДР. Для него характерно формирование однорядных тяжей и цепочек из округлых клеток с узким ободком эозинофильной цитоплазмы, овоидными ядрами с низким или умеренным ядерным полиморфизмом. Митотическая активность низкая. Цепочки и единичные опухолевые клетки часто окружают протоки, формируя структуры в виде мишени. Лимфоваскулярная инвазия встречается редко. Для таких опухолей характерны экспрессия рецепторов к эстрогену, отсутствие экспрессии c-erbB-2/HER-2 и низкий индекс пролиферативной активности.

Считается, что классический дольковый рак имеет лучший прогноз и более низкий риск развития отдаленных метастазов в сравнении с другими подтипами [2].

Плеоморфный дольковый рак сохраняет характерный для классического подтипа тип роста – формирование цепочек и тяжей опухолевых клеток. Однако, в отличие от классического подтипа, клетки плеоморфного долькового рака обладают более выраженным ядерным полиморфизмом и высокой митотической активностью. Плеоморфный подтип может иметь апокриновую, гистиоцитоподобную и перстневидноклеточную дифференцировку.

Плеоморфный ИДР среди всех подтипов имеет самый неблагоприятный прогноз. Это связано не только с выраженностью ядерного полиморфизма, но и с особенностями иммунофенотипа: высоким индексом пролиферативной активности Ki-67, отсутствием или слабой экспрессией гормональных рецепторов, сверхэкспрессией c-erbB2/HER-2 и мутацией в гене *PIK3CA* [5].

Альвеолярный подтип – редкий подтип долькового рака, характеризующийся формированием скоплений

из более чем 20 клеток с умеренным ядерным полиморфизмом, окруженных фиброзными прослойками, и морфологически напоминающий дольковую карциному *in situ* при отсутствии миоэпителиального слоя. Несмотря на то что в ранних исследованиях высказывалось мнение, согласно которому альвеолярный подтип обладает таким же прогнозом и исходом, что и классический, в настоящее время высказывается предположение о его неблагоприятном течении [4].

Солидный подтип. Для солидного долькового рака характерен инвазивный рост в виде солидных пластов. Этот подтип имеет агрессивное течение и плохой прогноз [8].

Тубуло-лобулярный подтип характеризуется формированием тубулярных структур овальной или каплевидной формы и цепочек из клеток со слабовыраженным ядерным полиморфизмом [8]. Такая морфология часто становится предметом дискуссий относительно его принадлежности к тому или иному типу РМЖ. Прогноз и исход тубуло-лобулярного рака также остаются малоизученными в связи с малым количеством публикаций, однако предполагается, что он чаще, чем другие подтипы, метастазирует в органы ЖКТ [4].

Смешанный подтип. Нередко ИДР имеет смешанный характер строения, часто с наличием классического подтипа. Прогноз и течение зависят от подтипов, входящих в состав новообразования, и их соотношения.

Комбинированный рак. Комбинированный инвазивный протоково-дольковый рак – самый малоизученный РМЖ. Он представляет собой опухоль с морфологическими признаками как протокового, так и долькового рака. Часто такие опухоли экспрессируют рецепторы эстрогена и прогестерона, реже имеют сверхэкспрессию c-erbB-2/HER-2, что характерно для ИДР и ИПР. В отличие от ИПР, комбинированный РМЖ имеет больший размер узла и чаще встречается у молодых пациенток, в отличие от ИДР. В исследовании A. Nasrazadani и соавт. показано, что помимо типичных локализаций отдаленных метастазов (кости, легкие, печень и центральная нервная система) такой рак также метастазировал как ИДР – в перикард, яичники, матку и глазницу. По сравнению с ИПР инвазивный протоково-дольковый рак статистически значимо чаще поражал брюшину [9].

ИММУНОФЕНОТИП ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ ИНВАЗИВНОГО ДОЛЬКОВОГО РАКА

Как и в первичной опухоли, в отдаленных метастазах при ИДР теряется экспрессия E-кадгерина, а реакция с p120-катенином может быть как цитоплазматической, так и ядерной [10]. При этом остается спорным вопрос гетерогенной экспрессии данных белков в первичной и метастатической опухолях, в связи с чем необходимо дальнейшее изучение.

В большинстве случаев первичная и метастатическая опухоли имеют схожий иммунофенотип: чаще всего метастазы оказываются гормонположительными и HER-2-отрицательными. Метастазы плеоморфного долькового рака, как и первичная опухоль, обычно гормоноотрицательные и имеют сверхэкспрессию c-erbB2/HER-2, что значительно затрудняет проведение дифференциальной диагностики с первичными опухолями органов ЖКТ.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В ОРГАНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПАНКРЕАТО-БИЛИАРНОЙ ЗОНЫ

Органы ЖКТ занимают 1-е место среди других локализаций по частоте встречаемости метастазов ИДР. Причем такие очаги могут быть изолированными, без поражения других органов [11]. Z. Kioleoglou и соавт. провели анализ мировой литературы, согласно которому метастазы долькового рака наиболее часто встречаются в желудке, толстой и прямой кишках [12].

При гистологическом исследовании любого диагностического материала обязателен анализ клинических и анамнестических данных пациента. У пациенток с анамнезом РМЖ необходимо учитывать возможность метастатического поражения органов ЖКТ. Особое внимание следует уделять случаям, когда лечение первичной опухоли молочной железы было проведено 10–15 лет назад.

Метастазы ИДР в органах ЖКТ обусловливают проблемы дифференциальной диагностики с первичной опухолью. Они могут симулировать карциному с низкой клеточной адгезией, например перстневидноклеточный рак желудка. С учетом схожей морфологической картины в биопсийном материале метастаз зачастую принимают за первичную опухоль ЖКТ, особенно если в направлении не указаны анамнестические данные.

Согласно ретроспективному исследованию S. van Bekkum и соавт., при пересмотре гистологических препаратов от 44 пациенток, имевших в анамнезе РМЖ, у 3 обнаружены метастазы долькового рака в биоптатах слизистой оболочки желудка, при этом 2 из них правильный диагноз поставлен только на материале после гастрэктомии. Авторы подчеркивают важность осведомленности о способности долькового рака метастазировать в желудок и проведения дифференциальной диагностики между РМЖ и первичной опухолью [13].

В другом исследовании авторы обратили внимание, что при метастатическом поражении желудка характерно преобладание инвазивного роста в подслизистом слое с формированием *linitis plastica*, что также характерно для перстневидноклеточного рака. Слизистая оболочка часто эрозирована во всех отделах, но при микроскопическом исследовании покровный эпителий не имел диспластических изменений, в отличие от первичной опухоли, где распространение

начиналось из слизистой оболочки [12]. Помимо инвазивного роста в нижележащие ткани метастазы дольковой рака демонстрируют рост в виде полиповидных структур [14].

Выявить метастатическое распространение РМЖ в толстой и тонкой кишках тоже бывает крайне трудно. Помимо отсутствия специфической клинической картины, эндоскопически ИДР иногда имитирует воспалительные заболевания кишечника за счет выраженного изъязвления слизистой оболочки, а также растет экзофитно или преимущественно в подслизистом слое подобно первичной опухоли ЖКТ, особенно из плохо сцепленных клеток [15].

Метастатическое поражение поджелудочной железы и желчных протоков наблюдаются крайне редко [16]. На момент выявления метастатического очага у пациенток часто определяются метастазы в других органах, изолированное поражение поджелудочной железы и панкреатических протоков описаны в единичных клинических случаях. Несмотря на то что метастазы РМЖ в основном поражают головку поджелудочной железы и периампулярную область без вовлечения регионарных лимфатических узлов, проведение дифференциальной диагностики крайне затруднительно в связи с неспецифическими клиническими проявлениями и схожей радиологической картиной с первичной опухолью панкреато-билиарной зоны [17, 18].

Морфологически метастазы ИДР (особенно с наличием перстневидных клеток) способны имитировать солидный вариант муцинозной аденокарциномы поджелудочной железы, которая также формирует цепочки или инфильтрирует окружающие ткани отдельными клетками, содержащими в цитоплазме вакуоли, заполненные муцином и оттесняющие ядро к периферии. В этой ситуации окончательный ответ возможно получить только после иммуногистохимического исследования.

Для дифференциальной диагностики следует использовать иммуногистохимические маркеры как РМЖ, так и карциномы ЖКТ и панкреато-билиарной зоны (табл. 1).

Следует отметить, что в некоторых подтипах ИДР отсутствует экспрессия гормональных рецепторов, в то время как опухоли ЖКТ иногда эстроген- и прогестеронположительны, а первичные опухоли поджелудочной железы иногда экспрессируют GATA3. Положительная экспрессия CK7 и отрицательная CK20 характерны как для РМЖ, так и для опухолей верхних отделов ЖКТ. В связи с этим не рекомендуется изолированное использование антител к рецепторам эстрогена и прогестерона, а также CK7/CK20 без дополнительных специфических маркеров [19].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В ОРГАНЫ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Метастатическое поражение органов женской репродуктивной системы при ИДР встречается нечасто, в основном на поздних стадиях [20]. В отличие от первичной опухоли, метастазы поражают оба яичника, имеют небольшой размер и представлены в виде солидных узлов [21–23].

В большинстве случаев метастатический характер поражения яичников очевиден. Однако остается проблемой провести дифференциальную диагностику между метастазом ИДР и перстневидноклеточным раком желудка, который часто сам метастазирует в яичники (метастаз Крукенберга), особенно при отсутствии анамнеза. В трудных случаях для подтверждения

Таблица 1. *Дифференциальная диагностика метастазов инвазивного дольковой рака и аденокарциномы желудочно-кишечного типа или панкреато-билиарной зоны из плохо сцепленных клеток (минимальная панель антител)*

Table 1. *Differential diagnosis of invasive lobular cancer and intestinal-type or pancreatobiliary adenocarcinoma with loosely cohesive cells (minimal antibody panel)*

Маркер Marker	**Метастаз дольковой рака молочной железы** Lobular breast cancer metastasis	**Аденокарцинома желудочно-кишечного типа из плохо сцепленных клеток** Intestinal-type adenocarcinoma with loosely cohesive cells	**Солидный вариант муцинозной аденокарциномы поджелудочной железы** Solid mucinous pancreatic adenocarcinoma
GATA3	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
ER/PR	Обычно положительная Usually positive	Обычно отрицательная Usually negative	Отрицательная реакция Negative reaction
GCDFP-15	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
CDX2	Отрицательная реакция Negative reaction	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
CK19	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Положительная реакция Positive reaction

Таблица 2. *Дифференциальная диагностика метастазов инвазивного долькового рака, рака желудка и первичных опухолей яичника*
Table 2. *Differential diagnosis of invasive lobular carcinoma metastases, gastric cancer, and primary ovarian tumors*

Маркер Marker	Метастаз инвазивного долькового рака Invasive lobular carcinoma metastasis	Метастаз рака желудка Gastric cancer metastasis	Первичная опухоль яичника Primary ovarian tumor
GATA3	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
GCDFP-15	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
PAX-8	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Положительная реакция Positive reaction
WT-1	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Положительная реакция Positive reaction
CDX2	Отрицательная реакция Negative reaction	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
CK20	Отрицательная реакция Negative reaction	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction

метастатического характера и уточнения гистогенеза необходимо применение панели, представленной в табл. 2.

Важно подчеркнуть, что маммоглобин может экспрессироваться в опухолях женской репродуктивной системы, но не в метастазе рака желудка.

В теле матки ИДР распространяется в основном в миометрии, менее часто – в эндометрии, при этом проведение дифференциальной диагностики при микроскопическом исследовании бывает крайне трудным, особенно в материале соскобов. В таких ситуациях необходимо опираться на анамнестические данные и проводить иммуногистохимическое исследование с антителами GATA3 и GCDFP-15, так как лечение первичной опухоли эндометрия и ИДР принципиально разное. Описаны случаи метастазирования в маточные трубы [24].

Метастазы ИДР в шейку матки встречаются крайне редко и составляют 0,8–1,7 % [25]. Для постановки правильного диагноза в первую очередь следует учитывать морфологическую картину: наличие единичных клеток и цепочек должно навести на мысль о метастатическом характере поражения. В трудных случаях можно использовать GATA3 и GCDFP-15 для проведения дифференциальной диагностики.

Метастазирование ИДР в вагину и вульву происходит крайне редко и встречается основном в контексте диссеминированного распространения [26, 27].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В ОРГАНЫ МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

Метастатическое распространение ИДР в органы мочевыводящей системы встречается также крайне редко. При инвазивном росте долькового рака в мочевом пузыре отмечают утолщение его стенки [28, 29]. Метастаз ИДР имеет типичную морфологическую картину и может распространяться на всю толщу стенки мочевого пузыря, при этом уретелий остается интактным. Аналогичная ситуация описана в случаях метастазов долькового рака в мочеточник: в одном из описанных случаев обращало на себя внимание утолщение стенки мочеточника, в другом выявлен периуретеральный рост [30, 31]. Поражение почек при ИДР также исключительно редко.

Дифференциальную диагностику следует проводить с плазмоцитоподобным и перстневидноклеточным типом инвазивного уротелиального рака. Для таких опухолей характерны дискретный тип роста и формирование цепочек, состоящих из клеток с эозинофильной цитоплазмой, крупными ядрами с эозинофильными ядрышками, что не характерно для классического ИДР, но встречается при плеоморфном подтипе.

Для проведения дифференциальной диагностики с помощью иммуногистохимического метода возможно использование панели, представленной в табл. 3.

В ряде случаев уротелиального рака реакция с антителами к CK20 может быть отрицательной, имитируя иммунофенотип РМЖ, что приводит к диагностическим ошибкам. Поэтому при назначении исследования с маркерами CK7 и CK20 необходимо добавить в дифференциальную панель дополнительные специфические маркеры. Экспрессия GATA3 характерна как для уротелиального рака, так и для РМЖ.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В МЯГКИЕ ТКАНИ ГЛАЗНИЦЫ И ГЛАЗНОЕ ЯБЛОКО

Вероятность метастатического поражения глазного яблока и области глазницы при ИДР в 6 раз выше, чем при ИПР [32]. Чаще всего поражаются увеальная ткань (особенно хориоидея), а также мягкие ткани и мышцы периорбитальной области [33]. Пациенты

Таблица 3. *Дифференциальная диагностика метастазов инвазивного дольковой рака и инвазивного уротелиального рака мочевого пузыря*
Table 3. *Differential diagnosis of invasive lobular carcinoma metastases and invasive urothelial bladder cancer*

Маркер Marker	Метастаз дольковой рака молочной железы Lobular breast cancer metastasis	Инвазивный уротелиальный рак Invasive urothelial cancer
p63	Отрицательная реакция Negative reaction	Положительная реакция Positive reaction
ER/PR	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
Mammoglobin	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
GCDFP-15	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction

Таблица 4. *Дифференциальная диагностика метастазов в глаз и периорбитальную область*
Table 4. *Differential diagnosis of metastases into the eye and periorbital region*

Маркер Marker	Инвазивный дольковый рак Invasive lobular cancer	Лимфома Lymphoma	Меланома Melanoma	Рак желудочно-кишечного тракта из плохо сцепленных клеток Gastrointestinal cancer with loosely cohesive cells
ER/PR	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
GCDFP-15	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
CD45	Отрицательная реакция Negative reaction	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
S100/HMB45	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
CDX2	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Положительная реакция Positive reaction

обращаются с жалобами на экзофтальм, отек век и области глазницы, диплопию и птоз. Дифференциальную диагностику в таких случаях следует проводить с идиопатической орбитальной псевдоопухолью, характеризующейся выраженной воспалительной инфильтрацией, а также лимфомой, меланомой и метастазами карциномы ЖКТ из плохо сцепленных клеток (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение отдаленных метастазов – не случайный процесс, оно подчиняется принципам метастатического «органотропизма» [34]. Тропность метастазов РМЖ к тем или иным тканям обусловлена совокупностью биологических свойств опухоли (молекулярный подтип РМЖ и генетический профиль опухолевых клеток), иммунным микроокружением «организма-хозяина», а также сигнальными взаимодействиями с клетками органов-мишеней.

Важную роль в подготовке к метастазированию играет формирование так называемой опухолевой ниши – специализированного микроокружения в органах-мишенях, которое способствует дальнейшему росту метастатической опухоли. Формирование «опухолевой ниши» происходит благодаря секреции первичной опухолью различных факторов и экзосом, которые модулируют локальный иммунный ответ, рекрутируют клетки-предшественники и изменяют фенотип стромальных клеток «органа-мишени» [35].

Несмотря на то что для РМЖ уже описаны некоторые причины тропности метастазирования в кости, легкие и печень, для отдаленных метастазов ИДР механизмы до сих пор остаются неизученными [36].

Таблица 5. *Минимальная диагностическая панель антител для определения гистогенеза метастатических опухолей с низкой клеточной адгезией без выявленного первичного очага*

Table 5. *Minimal diagnostic antibody panel for determination of histogenesis of metastatic tumors with weak cell adhesion without identified primary lesion*

Маркер Marker	**Инвазивный дольковый рак** Invasive lobular cancer	**Аденокарцинома желудочно-кишечного типа из плохо сцепленных клеток** Intestinal-type adenocarcinoma with loosely cohesive cells	**Солидный вариант муцинозной аденокарциномы поджелудочной железы** Solid mucinous pancreatic adenocarcinoma	**Инвазивный уротелиальный рак (перстневидноклеточный и гистиоцитоподобный типы)** Invasive urothelial cancer (signet ring cell and histiocytoid types)
GATA3	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Положительная реакция Positive reaction
ER/PR	Обычно положительная Usually positive	Обычно отрицательная Usually negative	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
GCDFP-15	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
CDX2	Отрицательная реакция Negative reaction	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
CK19	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Положительная реакция Positive reaction	Отрицательная реакция Negative reaction
p63	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Отрицательная реакция Negative reaction	Положительная реакция Positive reaction

Определение характерных локализаций отдаленных метастазов ИДР в зависимости от подтипа (особенно для опухолей солидного и альвеолярного строения) также вызывает большие трудности в связи с малым количеством описанных в литературе случаев и редкостью самих подтипов.

ВЫВОДЫ

Необходимо помнить о способности долькового рака метастазировать в различные органы и системы, поэтому у женщин при выявлении опухоли с низкой клеточной адгезией любой локализации следует проводить дифференциальный диагноз с метастазом ИДР даже при отсутствии указания о первичном РМЖ в анамнезе.

Проведение дифференциальной диагностики между первичными опухолями из плохо сцепленных клеток и метастазами ИДР крайне затруднительно без использования дополнительных методов исследования. В связи с этим предложена следующая минимальная диагностическая панель антител для уточнения гистогенеза метастатического поражения подобного морфологического строения без выявленного первичного очага (табл. 5).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mouabbi J.A., Hassan A., Lim B. et al. Invasive lobular carcinoma: an understudied emergent subtype of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2022;193(2):253–64. DOI: 10.1007/s10549-022-06572-w
2. Pestalozzi B.C., Zahrieh D., Mallon E. et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. J Clin Oncol 2008;26(18):3006–14. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9336
3. Zhang M., Deng H., Hu R. et al. Patterns and prognostic implications of distant metastasis in breast cancer based on SEER population data. Sci Rep 2025;15:26717. DOI: 10.1038/s41598-025-12883-x
4. Yu B., Yan L., Wang H. et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: metastatic patterns and treatment modalities – a review. Front Oncol 2025;15:1631670. DOI: 10.3389/fonc.2025.1631670
5. Aktas A., Gurleyik M.G., Akkus D. et al. Invasive lobular breast carcinoma variants; clinicopathological features and patient outcomes. Breast Cancer Res Treat 2025;212(2):347–59. DOI: 10.1007/s10549-025-07729-z
6. Yuan M., Yin Y., Chu Z., Yan J. Investigation of risk factors and development and validation of a nomogram for predicting overall survival in breast-invasive lobular carcinoma. Breast Care (Basel) 2025;20(2):118–31. DOI: 10.1159/000543865

7. WHO Classification of Tumours. Vol 2. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2019.
8. Iorfida M., Maiorano E., Orvieto E. et al. Invasive lobular breast cancer: subtypes and outcome. Breast Cancer Res Treat 2012;133(2):713–23. DOI: 10.1007/s10549-012-2002-z
9. Nasrazadani A., Li Y., Fang Y. et al. Mixed invasive ductal lobular carcinoma is clinically and pathologically more similar to invasive lobular than ductal carcinoma. Br J Cancer 2023;128(6):1030–9. DOI: 10.1038/s41416-022-02131-8
10. Schackmann R.C., van Amersfoort M., Haarhuis J.H. 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
11. Zengel B., Çavdar D., Özdemir Ö. et al. Gastrointestinal tract metastases of invasive lobular carcinoma of the breast: an immunohistochemical survey algorithm. Eur J Breast Health 2022;18(4):375–80. DOI: 10.4274/ejbh.galenos.2022.2022-1-5
12. Kioleoglou Z., Georgaki E., Koufopoulos N. et al. Gastrointestinal metastases from lobular breast carcinoma: a literature review. Cureus 2024;16(7):e65852. DOI: 10.7759/cureus.65852
13. Van Bekkum S., Menke-Pluijmers M.B.E., Westenend P.J. Gastric metastasis of breast cancer: a frequent mimicker of primary gastric cancer in breast cancer patients. JGH Open 2022;6:804–8. DOI: 10.1002/jgh3.12824
14. Тертычный А.С., Селиванова Л.С., Бирг Т.М. и др. Метастатическое поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Онкопатология 2018;1(2):31–8. DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-2-31-38
Tertychny A.S., Selivanova L.S., Birg T.M. et al. Metastatic lesions of the gastrointestinal mucosa. Onkopatologiya = Oncopathology 2018;1(2):31–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-2-31-38
15. Ayeni A., Elemile P., Nwadiokwu J. et al. Atypical presentation of breast cancer metastasis to the bowel: a case report. Cureus 2024;16(2):e53896. DOI: 10.7759/cureus.53896
16. Tang J., Zhao G.X., Deng S.S., Xu M. Rare common bile duct metastasis of breast cancer: a case report and literature review. World J Gastrointest Oncol 2021;13(2):147–56. DOI: 10.4251/wjgo.v13.i2.147
17. Вербовский А.Н., Сетдикова Г.Р., Семенков А.В. и др. Роль хирургического лечения при вторичных опухолях поджелудочной железы. Клиническая и экспериментальная хирургия 2024;12(2):32–40. DOI: 10.33029/2308-1198-2024-12-2-32-40
Verbovskiy A.N., Setdikova G.R., Semenkov A.V. et al. The role of surgical treatment for secondary pancreatic tumors. Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya = Clinical and Experimental Surgery 2024;12(2):32–40. DOI: 10.33029/2308-1198-2024-12-2-32-40
18. Rossi C., Gallotti A., Messina A. et al. Invasive lobular carcinoma metastasis to pancreas mimicking pancreatic signet ring cell carcinoma: a case report and systematic review of the literature. Pathol Res Pract 2024;253:155049. DOI: 10.1016/j.prp.2023.155049
19. Tot T. The role of cytokeratins 20 and 7 and estrogen receptor analysis in separation of metastatic lobular carcinoma of the breast and metastatic signet ring cell carcinoma of the gastrointestinal tract. APMIS 2000;108(6):467–72. DOI: 10.1034/j.1600-0463.2000.d01-84.x
20. Koufopoulos N.I., Pouliakis A., Samaras M.G. et al. Invasive lobular carcinoma metastasis to the female genital tract: a systematic search and review of case reports and case series. Diagnostics (Basel) 2025;15(18):2356. DOI: 10.3390/diagnostics15182356
21. Perrotin F., Marret H., Bouquin R. et al. Incidence, diagnosis and prognosis of ovarian metastasis in breast cancer. Gynecol Obstet Fertil 2001;29:308–15. DOI: 10.1016/S1297-9589(01)00131-X
22. Antila R., Jalkanen J., Heikinheimo O. Comparison of secondary and primary ovarian malignancies reveals differences in their pre- and perioperative characteristics. Gynecol Oncol 2006;101:97–101. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.09.046
23. Bruls J., Simons M., Overbeek L.I. et al. A national population-based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. Virchows Arch 2015;467:79–86. DOI: 10.1007/s00428-015-1771-2
24. Lim L., Wang T.Y., Lam H.B., Chang C.L. Massive metastasis of breast cancer to female genital organs. Taiwan J Obstet Gynecol 2021;60(3):563–6. DOI: 10.1016/j.tjog.2021.03.033
25. Pérez-Montiel D., Serrano-Olvera A., Salazar L.C. et al. Adenocarcinoma metastatic to the uterine cervix: a case series. J Obstet Gynaecol Res 2012;38:541–9. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01747.x
26. Yan Y., Guo T., Zhang M., Cui G. Vaginal metastasis from breast cancer: a case report. Open Life Sci 2023;18:20220623. DOI: 10.1515/biol-2022-0623
27. Gandhi A.K., Roy S., Mridha A.R., Sharma D.N. Vulvar metastasis from carcinoma breast unveiling distant metastasis: exploring an unusual metastatic pattern. J Egypt Natl Canc Inst 2015;27:243–6. DOI: 10.1016/j.jnci.2015.05.005
28. Luczyńska E., Pawlik T., Chwalibóg A. et al. Metastatic breast cancer to the bladder case report and review of literature. J Radiol Case Rep 2010;4(5):19–26. DOI: 10.3941/jrcr.v4i5.395
29. Wang G., Zhou C., Conklin C. et al. Metastatic breast carcinoma to the urinary bladder – a report of 11 cases including a tumor-to-tumor metastasis. Virchows Arch 2019;474(3):333–9. DOI: 10.1007/s00428-018-02515-3
30. Jibiki N., Shimizu Y., Hashimoto K. et al. A case of retroperitoneal metastasis of breast cancer with effective insertion of plural stents. Gan to Kagaku Ryoho 2018;45(13):2220–2. (In Japanese). PMID: 30692337.
31. López-Martínez R.A., Stock J.A., Gump F.E., Rosen J.S. Carcinoma of the breast metastatic to the ureter presenting with flank pain and recurrent urinary tract infection. Am Surg 1996;62(9):748–52. PMID: 8751767.
32. Yousef Y.A., Mohammad M., Khalil H. et al. Ocular and periocular metastasis in breast cancer: clinical characteristics, prognostic factors and treatment outcome. Cancers (Basel) 2024;16(8):1518. DOI: 10.3390/cancers16081518
33. Barbera G., Favero V., Lobbia G., Nocini R. Orbital metastasis or idiopathic orbital pseudotumor? A case report from a patient previously diagnosed with primary breast cancer. Int J Surg Case Rep 2024;120:109845. DOI: 10.1016/j.ijscr.2024.109845
34. Lu X., Kang Y. Organotropism of breast cancer metastasis. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2007;12:153–62. DOI: 10.1007/s10911-007-9047-3
35. Liu Y., Cao X. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche. Cancer Cell 2016;30:668–81. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.09.011
36. Chen W., Hoffmann A.D., Liu H., Liu X. Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis. NPJ Precis Oncol 2018;2(1):4. DOI: 10.1038/s41698-018-0047-0

Вклад авторов
Кущ Д. С.: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи;
Горбань Н. А., Сетдикова Г. Р.: написание и редактирование статьи.
Authors' contributions
Kushch D. S.: study concept and design, collection and processing of data, article writing and editing;
Gorban N. A., Setdikova G. R.: article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Кущ Д. С. / Kushch D. S.: https://orcid.org/0000-0001-7801-9260
Горбань Н. А. / Gorban N. A.: https://orcid.org/0009-0001-2401-1746
Сетдикова Г. Р. / Setdikova G. R.: https://orcid.org/0000-0002-5262-4953

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

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

Статья поступила: 15.02.2026. **Принята к публикации:** 15.03.2026. **Опубликована онлайн:** 07.04.2026.
Article submitted: 15.02.2026. **Accepted for publication:** 15.03.2026. **Published online:** 07.04.2026.