

УДК: 616-006.66

DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-1-178-187

МЕТАСТАЗЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СИМУЛИРУЮЩИЕ ПЕРВИЧНУЮ КАРЦИНОМУ ЖЕЛУДКА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ОСОБЕННОСТЕЙ ДИАГНОСТИКИ

METASTASES OF BREAST CARCINOMA SIMULATING THE PRIMARY STOMACH CANCER. A CASE REPORT AND REVIEW OF DIAGNOSTIC PROBLEMS

Н.В. Павлова¹, М.И. Чурносов², А.А. Должиков², Т.С. Мухина³
N.V.Pavlova¹, M.I. Churnosov², A.A. Dolzhikov², T.S. Mukhina³

¹⁾ «Белгородский онкологический диспансер», Россия, 308010, г. Белгород, ул. Куйбышева, 1

²⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

³⁾ Белгородское патологоанатомическое бюро, Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9

¹⁾ Belgorod onkology dispensary, Russia, 308010, Belgorod, Kuibyshev St., 1

²⁾ Belgorod National Research University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

³⁾ Belgorod Pathoanatomical Bureau, Russia, 308007, Belgorod, Nekrasov St., 8/9

E-mail dolzhikov@bsu.edu.ru

Аннотация

Выявление первичного источника метастатических опухолей является одной из сложных проблем клинической онкологии и онкоморфологии. Рак молочной железы занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости женщин. Опухоли могут первично проявляться метастазами необычных локализаций, к которым относится желудочно-кишечный тракт. Целью работы явился анализ морфологических особенностей метастазов рака молочной железы в желудке. Использованы стандартные гистологические и иммуногистохимические методы. В статье описан случай метастазов перстневидноклеточного рака молочной железы в желудке, которые клинически симулировали первичный рак желудка. Дан литературный обзор особенностей морфологической диагностики, гистологических и иммуногистохимических характеристик перстневидноклеточных карцином молочной железы в связи с их лечением и прогнозом.

Abstract

The breast cancer takes the leading place among the malignant women's tumors. Tumors often forms atypical metastases, including gastro-intestinal tract. The aim of presented work is description of morphological features of gastric metastases of relatively rare signet-ring cell variant of lobular breast carcinoma. masquerating as primary stomach cancer- linitis plastica. Diagnosis was definitely made on the basis of pathological features of metastatic cells supported by immunohistochemical findings. The former include the tendency of invasive cells to be dispersed or to form infiltrative chains, like primary infiltrative carcinoma of the breast. The intracytoplasmic mucus is usually of monovacuolar type seen as an eosinophilic drop-like inclusion and consisting of acid mucins easily detected with alcian blue stain. Among the immunohistochemical features most informative are expression of cytokeratin 7, steroid receptors and GATA-3. The modern literature data concerning the problem are reviewed.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в желудке, диагностика.

Keywords: breast carcinoma, stomach metastases, diagnostics.

Введение

Одной из сложных проблем онкологии является определение источника метастазов, которые могут быть начальным клиническим проявлением первичной опухоли – метастазы без выявленного первичного очага. Особенно это касается случаев, когда метастатическая опухоль сходна с первичной опухолью пораженного органа. Опухоли без выявленного первичного очага занимают 7-8-е место среди злокачественных новообразований и 4-е место в структуре смертности от злокачественных опухолей [Комаров, Комов, 2001]. Пациенты с данной патологией составляют 3-5% онкологических больных, обратившихся за медицинской помощью [Комов, Трофимов, 2014]. Рак молочной железы относится к числу злокачественных опухолей, метастазирующих в органы желудочно-кишечного тракта, уступая по частоте только меланоме [Schwarz, 1998]. Частота метастазирования карцином молочной железы в органы желудочно-кишечного тракта варьирует от 4 до 18%. При длительном наблюдении и посмертно метастазы карцином молочной железы в желудке обнаруживаются в 2-18% случаев и могут проявляться через длительные сроки после выявления первичной опухоли. В литературе имеются публикации наблюдений метастазирования рака молочной железы в желудок в период до 30 лет после обнаружения первичной опухоли [Benfiguig, Anciaux et al, 1992]. Перстневидноклеточный вариант составляет 2-4.5% всех карцином молочной железы и с учетом указанной выше частоты метастазирования рака молочной железы в органы желудочно-кишечного тракта метастазы перстневидноклеточного рака молочной железы в желудке – достаточно редкое событие. Об этом же свидетельствует и анализ литературы, в которой в большинстве случаев приводятся отдельные наблюдения или описания небольших серий наблюдений. В исследованиях российских авторов [Вишневская, 2008] метастазы долькового рака молочной железы отнесены к редким локализациям.

Цель

Целью исследования явился анализ морфологических и иммунофенотипических особенностей метастазов перстневидноклеточного рака молочной железы в желудке на примере клинического наблюдения и анализ современных данных и рекомендаций по проблеме диагностики данного типа опухолевой патологии.

Материалы и методы исследования

Материал исследования. Исследован текущий и архивный биопсийный и операционный материал опухоли желудка, опухолей обеих молочных желез и яичников.

Методы исследования. Стандартное патогистологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином, гистохимическое исследование с окраской на слизь – альциановый синий+ШИК-реакция, иммуногистохимические методы по стандартным протоколам с реакциями на цитокератины AE1/AE3, 7, рецепторы эстрогенов, маммаглобин, антигены BSA225 и GATA3, белки bcl-2 и Her2/neu.

Результаты и их обсуждение

Пациентка 65 лет обследована в областном онкологическом диспансере в связи с подозрением на эндофитный рак желудка. В материале биопсий слизистой оболочки желудка при гистологическом исследовании (рис. 1) выявлена густая полиморфноклеточная инфильтрация собственной пластики с наличием комплексов из мелких гиперхромных клеток и клеток с асимметрично расположенной цитоплазмой с наличием ее просветле-

ний, создающих сходство с перстневидными. Окраска на слизь более четко выявила перстневидную дифференцировку данных клеток, а детальное изучение клеточного состава инфильтрата позволило обнаружить клетки перстневидного типа с оксифильными включениями в цитоплазме, также содержащие слизь (рис. 2). Для определения гистогенетической принадлежности клеток выполнена иммуногистохимическая реакция на цитокератины, положительный результат которой свидетельствует об их эпителиальной природе.

Поэтому поражение стенки желудка интерпретировано как перстневидноклеточная карцинома и возник вопрос о ее первичности или вторичности. Дальнейшее иммуногистохимическое исследование выполнено с учетом анамнестической информации об имевшейся и удаленной два года назад опухоли левой молочной железы и выполненной через месяц аднексэктомии, имевшегося архивного материала. В опухолевых клетках в слизистой оболочке желудка выявлены диагностически значимые позитивные реакции на рецепторы эстрогенов, прогестерона и транскрипционный фактор GATA3, что свидетельствует о высокой вероятности поражении стенки желудка метастазами рака молочной железы. В архивном операционном материале яичников также были метастазы перстневидноклеточной карциномы с экспрессией рецепторов эстрогенов и маркеров молочной железы: маммоглобина и антигена СА225.

При ретроспективном исследовании первичной опухоли левой молочной железы и удаленных лимфоузлов выявлена инвазивная дольковая карцинома с перстневидноклеточной дифференцировкой клеток в ее инфильтративном компоненте. Перстневидные клетки имели моновакуолярный тип строения. Иммуногистохимически в клетках первичной опухоли и метастазах в лимфоузлах выявлена выраженная ядерно-цитоплазматическая экспрессия супрессорного регулятора клеточного цикла – белка p16, а также цитоплазматическая экспрессия антиапоптотического белка bcl2 (рис. 3D).

Из клинических данных было выяснено, что через 4 месяца после удаления первичной опухоли левой молочной железы на фоне продолжающейся полихимиотерапии у пациентки обнаружена и удалена фиброаденома правой молочной железы, а также выполнена секторальная резекция по поводу локализованного аденоза. При патогистологическом исследовании данного архивного материала среди структур кистозного фиброаденоматоза выявлен микроочаг инвазивной карциномы (рис. 4). По морфологическим признакам и с учетом всех имеющихся данных очаг расценен как метастаз имевшейся ранее карциномы левой молочной железы, то есть как одно из проявлений генерализации опухоли. В результате проведенной полихимиотерапии произошел регресс поражения стенки желудка, которая стала менее плотной и подвижной. При последнем обследовании – через 4 года и 1 месяц после удаления первичной опухоли, изменения в стенке желудка расценены как стабилизация процесса.

Метастатическое поражение желудка при дольковом раке молочной железы, проявляющееся изменениями, получившими название *linitis plastica* впервые описано авторами из клиники Мэйо в 1980 году [цит. по Schwarz, 1998]. Термин произошел от внешнего вида стенки желудка, которая своей белизной и плотностью напоминает полотняную ткань (от лат. *linum*—лен) и введен английским врачом Бринтоном в 1959 году. В последующем выяснилось, что данные изменения обусловлены выраженным фиброзом, который может быть следствием воспаления, но нередко связан с опухолевым ростом по типу скирра. На ранней стадии метастазы представлены изолированными подслизистыми поражениями [Schwarz, 1998], имеющими вид бляшек, полипов или выглядящей иным образом иррегулярной поверхности слизистой оболочки. со временем по мере инфильтрации подслизистой и мышечной оболочек приобретая макроскопический вид карциномы или лимфомы желудка. В дальнейшем вследствие диффузной инфильтрации стенка желудка становится ригидной, малорастяжимой. Степень вовлечения слизистой оболочки может быть различной, в том числе с небольшим количеством опухолевых клеток. что делает

биопсийную диагностику крайне затруднительной. При эндоскопическом исследовании с поверхностным взятием биопсий результаты могут быть нормальными практически в половине случаев. Более того, рентгенологическая картина *linitis plastica* при метастазах рака молочной железы практически аналогична таковой при раке желудка. Метастазы в стенке желудка могут быть в необычной форме. Например, имеются описания метастазов в гиперпластическом полипе желудка [Groisman, 2014]. Гистологическая диагностика осложняется еще и тем, что дольковые карциномы молочной железы могут содержать значительное количество перстневидных клеток, что в ряде случаев при рутинном гистологическом исследовании делает метастазы практически неотличимыми от перстневидноклеточного рака желудка.

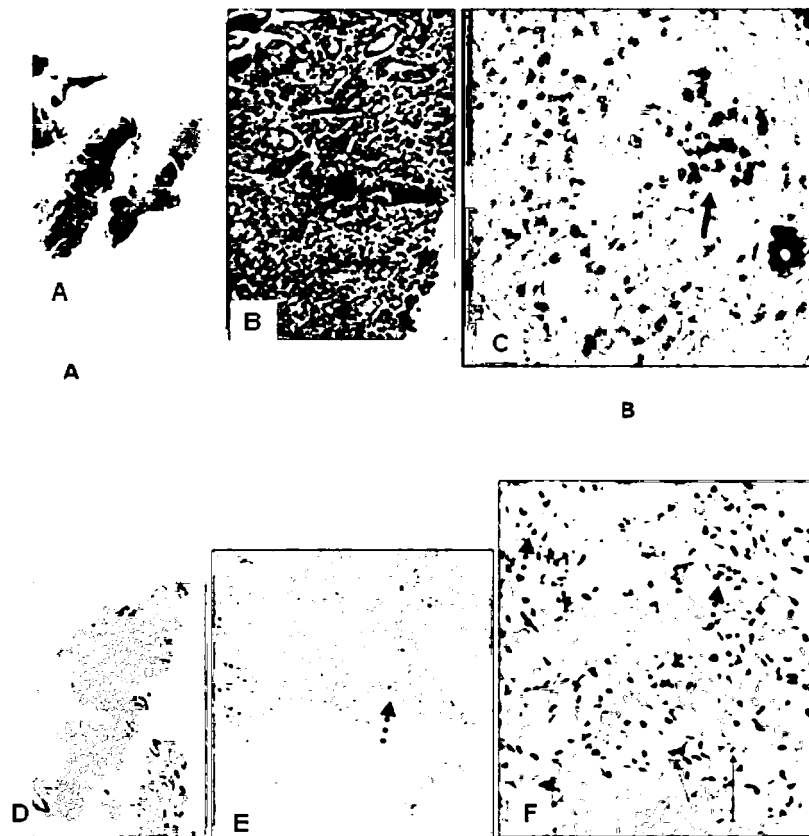


Рис. 1. Биопсии слизистой оболочки тела желудка: А - общий вид биоптатов с густой полиморфноклеточной инфильтрацией собственной пластинки, В - участок биоптата с диффузной опухолевой инфильтрацией собственной пластинки, С – среди инфильтрата группа перстневидных клеток с альцианофильной слизью в цитоплазме (указаны стрелкой), D – положительная реакция на цитокератин AE1/AE3 во всех клетках диффузного инфильтрата в собственной пластинке, E - положительная реакция на рецепторы эстрогенов в части клеток инфильтрата, F – группы клеток с интенсивной положительной реакцией на GATA3 (пунктирные стрелки). Окр. гематоксилином и эозином ((A, B), ШИК-реакция и альциановый синий (C), иммуногистохимические реакции (D, E, F). Ув. 100(A), 200(B-F)

Fig. 1. Biopsy of the stomach mucosa: A - general view of biopsy with dense polymorphic cellular infiltration of lamina propria; B – a part of the image A; C – a group of signet-ring cells with alcianophilic mucus; D – total positive reaction on cytokeratin AE1/AE3 in the cells of tumorous infiltrate; E – reaction on estrogen receptors; F – the group of cells with positive reaction on GATA3 (dotted arrows). H&E staining (A, B), PAS-reaction and alcian blue (C), immunohistochemical reactions (D, E, F). X 100(A), X200(B-F)

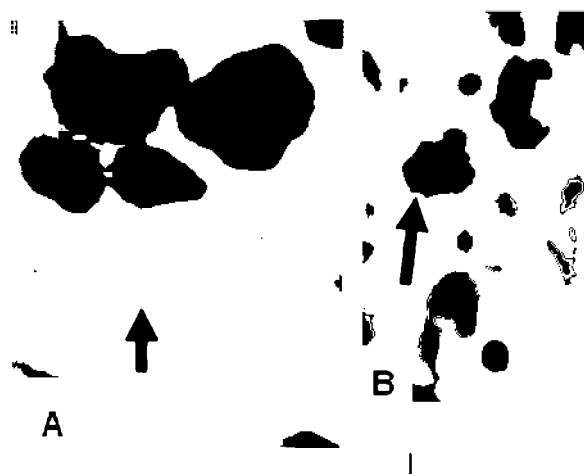


Рис. 2. Метастатические перстневидные клетки в слизистой оболочке желудка: А – светлая цитоплазма с оксифильным включением–стрелка (мишеневидная структура), В – капля кислых муцинов в цитоплазме–стрелка. Окр. гематоксилином и эозином (А), ШИК-реакция и альциановый синий (В). Микрофото. $\times 400$

Fig. 2. Metastatic signet-ring cells in the stomach mucosa: A - light cytoplasm with acidophilic inclusion(targeted structure); B – acid mucins in the cytoplasm. H&E stain (A); B - PAS-reaction and alcian blue. $\times 400$



Рис 3. Структура первичной опухоли (А) и перстневидные клетки в ее инфильтративном компоненте (В); С – метастаз в лимфатическом узле; D – равномерная цитоплазматическая реакция на bcl-2. Окр. гематоксилином и эозином (А-С), иммуногистохимическая реакция (D). $\times 100$ (C), $\times 200$ (A, D), $\times 400$ (B)

Fig. 3. Structure of the primary tumor (A) and monovacuolar signet-ring cells in its infiltrative component (B); C - metastasis in the lymph node; D – uniform cytoplasmic reaction on bcl-2. H&E staining (A-C), immunohistochemical reaction (D). $\times 100$ (C), $\times 200$ (A, D), $\times 400$ (B)



Рис. 4. Метастатический очаг в правой молочной железе (А), на рис. В, С- мелкие недифференцированные и перстневидные клетки метастаза. Окр. Гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 100$ (А), $\times 400$ (В, С)
 Fig. 4. Metastatic focus in the right breast (A). In images B, C – small undifferentiated and signet-ring cells of metastasis. H&E staining. $\times 100$ (A), $\times 400$ (B, C)

Дольковый рак составляет 15% инвазивных карцином молочной железы и нередко развивается мультицентрично. Для диагностики карцином молочной железы как первичного источника метастатического поражения желудочно-кишечного тракта имеют значение различия между метастазированием протоковых и дольковых раков. Если для первых характерно метастазирование в печень, легкие, головной мозг, то метастазы в костях, желудочно-кишечном тракте и внутренних гениталиях чаще развиваются при дольковых раках [Hrissohou, 1984; Borst, Ingold, 1993; Dabbs, 2010].

С клинической точки зрения при морфологической диагностике важно решение двух вопросов: дифференциальная диагностика долькового и протокового рака, диагностика органной принадлежности перстневидных клеток. И то, и другое принципиально возможно по цито-гистологическим признакам.

Гистологическая характеристика первичных карцином молочной железы достаточно детально изложена в современной классификации опухолей молочной железы [Tavassoli, 2003], зарубежных [Monfair, 2009] и отечественных [Андреева, 2014] руководствах. Цитологические признаки опухолевых клеток достаточно характерны [Андреева, 2014; Karasis, 2015].

Для клеток классического варианта долькового рака характерно дискретное расположение, формирование тяжей. Ядерный полиморфизм, как правило, не выражен. Ядра в 93,5% имеют ровный гладкий контур, в 86,9% расположены эксцентрично, создавая сходство опухолевых клеток с плазматическими, в 26,0% содержат включение [Monfair, 2009]. Среди клеток дольковой неоплазии и дольковой карциномы некоторые авторы [Monfair, 2009] выделяют два типа. Клетки типа А - классические и более крупные клетки типа В, которые имеют везикулярные ядра и могут быть умеренно плеоморфными. Инвазивно растущие вдоль протоковых структур клетки дольковой карциномы формируют концентрические (мишеневидные) структуры вокруг нормальных компонентов протоково-дольковых единиц [Tavassoli, 2003; Karasis, 2015].

Перстневидноклеточный вариант рака молочной железы по современной классификации относится к группе слизеобразующих раков и составляет 2-4,5% карцином молочной железы. Он определяется как инвазивная карцинома из клеток с перстневидной морфологией, содержащих слизь. Слизь окрашивается муцикармином, ШИК-позитивная, диастазорезистентна. Ее химический состав представлен в основном сиаломуцинами. Содержание перстневидных клеток должно быть не менее 20%, но может достигать почти 100%. В отечественных руководствах [Андреева, 2014] указывается, что истинный первич-



ный перстневидноклеточный рак, состоящий преимущественно из перстневидных клеток, встречается крайне редко. Чаще имеется очаговая перстневидноклеточная дифференцировка опухолевых клеток, в основном в дольковых, реже в других типах инфильтративных карцином. Перстневидноклеточный вариант характеризуется агрессивным течением. Морфогенетически данный вариант имеет дольковую природу. *In situ* компонент при перстневидноклеточном раке молочной железы обнаруживается в дольках [Tavassoli, 2003].

С практической точки зрения важны дифференциально-диагностические признаки, позволяющие с определенной точностью определить состав клеточных инфильтратов и выбрать алгоритм дальнейшей диагностики. Azzopardi [1975], а затем Battifora [1994] описали отличия перстневидных клеток разной органной принадлежности. Один тип характеризуется широкой светлой четко очерченной цитоплазмой с центрально расположенным глобулярным оксифильным включением, представленным сиаломуцинами. Данный тип обозначен как моновакуольный, и по мнению авторов характерен для молочной железы. Другой тип, обозначенный как гастроинтестинальный, характеризуется многовакуольной структурой цитоплазмы. Однако, во многих случаях опухолевые инфильтраты при диффузном раке желудка и при метастазах долькового рака молочной железы морфологически сходны, особенно при смешанном составе перстневидноклеточного компонента. Это определяет необходимость иммуногистохимического исследования, так как первичные и метастатические гастроинтестинальные карциномы значительно отличаются лечебными подходами и прогнозом. В приведенном нами случае наблюдались клетки моновакуолярного типа с альцианофильной кислой слизью, которые характерны для молочной железы.

В большинстве опубликованных наблюдений метастазов карцином молочной железы и руководствах по иммуногистохимической диагностике рекомендуется диагностическая панель, включающая реакции на цитокератины 7 и 20, антиген *cdx2*, рецепторы эстрогенов и прогестерона, антиген GCDFP15. Реакция на цитокератин 20 позитивна в клетках карцином желудка, поджелудочной железы, коло-ректальных и переходноклеточных карцином и не наблюдается в опухолях молочной железы [Dabbs, 2010; Tot, 2000, 2002]. Напротив, выраженная реакция на цитокератин 7 выявляется в 90% раков молочной железы. В желудочных карциномах она наблюдается в 50–64% [Dabbs, 2010]. Около 30% желудочных раков имеют СК7+/СК20+ фенотип, 20% СК7-/СК20+, 10% СК7-/СК20- и только 20% СК7+/СК20 – [Dabbs, 2010; Tot, 2000].

Важным маркером для диагностики метастазов карцином молочной железы является транскрипционный фактор GATA3. M. Miettinen, McCue P.A. и др. [2014] на материале 2500 эпителиальных и неэпителиальных опухолей установили, что экспрессия GATA3 выявляется в более чем 90% первичных и метастатических карцином молочной железы. Другими эпителиальными опухолями, дающими позитивную реакцию, являются протоковые карциномы поджелудочной железы (37%), рак слюнных желез (43%). Частота экспрессии в легочных, желудочно-кишечных, эндометриальных карциномах меньше 10%. GATA3 экспрессируется и в плоскоклеточных раках, с наибольшей частотой (81%) в карциномах кожи, в 33% - шейки матки, 16% - гортани, 12% - легких, выявляется в 100% опухолей придатков кожи. При диагностике метастазов карцином молочной железы чувствительность GATA3 выше, чем GCDFP15.

GATA3 экспрессируется в нормальных эпителиальных структурах слизистой оболочки желудка. В карциномах желудка снижение интенсивности реакции ассоциировано с неблагоприятными клинико-морфологическими и гистологическими характеристиками опухолей [Keshari, 2014]. Экспрессия GATA3 сохраняется в метастазах рака молочной железы даже при «потере» ими люминального иммунофенотипа. Однако с учетом мультиспецифичности GATA3 надежнее его включение в диагностическую панель наряду с рецепторами эстрогенов, прогестерона, цитокератинами и другими ткане- и органспецифичными маркерами.

В приведенном нами случае наблюдалась умеренно выраженная реакция на GATA3 в эпителии желудочных желез. Однако общий иммунофенотип с позитивными реакциями

на рецепторы эстрогенов и прогестерона свидетельствует о метастазе карциномы молочной железы.

В 50% случаев в туморогенез в молочной железе вовлечен ген *bcl2* и соответствующее семейство белков-регуляторов апоптоза [Zimmerman, 2004]. В литературе отражены различные аспекты, касающиеся прогностической значимости экспрессии про- и антиапоптотических факторов в карциномах молочной железы. В одном из исследований отечественных авторов [Павленко и др., 2012] в карциномах люминального типа А во всех случаях выявлена экспрессия *bcl-2* от умеренной до интенсивной с наличием ее в большинстве клеток, в люминальных опухолях подтипа В экспрессия выявлена в 77% случаев, отличаясь очаговым характером и интенсивностью реакции от слабой до интенсивной. Опухоли, не экспрессирующие *bcl-2*, отличались достоверно большей пролиферативной активностью. Наличие экспрессии антиапоптотического белка *bcl-2* в карциномах люминального типа А и большая пролиферативная активность в рецептор-негативных опухолях свидетельствуют о наличии у данного белка также антипролиферативной активности. Об этом же свидетельствует значительное снижение экспрессии *bcl-2* в прогностически неблагоприятных *Her2/neu* + и тройных негативных карциномах молочной железы. Только в 14% опухолей данных подтипов выявлена экспрессия *bcl-2*. В ряде других исследований также показано, что *Her2/neu* позитивные и тройные негативные опухоли, экспрессирующие *bcl-2*, отличаются лучшим прогнозом, чем опухоли люминального подтипа без экспрессии данного белка [Kallel-Bayouth, 2011]. Однако литературные данные неоднозначны. В метаанализе Dong Y., Li-Quang W и др. показано, что хороший ответ на химиотерапию коррелирует с низкой экспрессией *bcl-2*. В проведенных нами ранее исследованиях [Аристова и др., 2016] установлено, что низкая экспрессия *bcl2*, высокая пролиферативная активность и выраженность апоптоза опухолевых клеток ассоциированы с мутацией 538InsC в гене *BRCA1*.

В приведенном нами наблюдении первичная опухоль была *Her2/neu* негативной и характеризовалась наличием экспрессии *bcl2*. С одной стороны, это соответствует ее отнесению к люминальному подтипу А. С другой стороны, на фоне проводимой полихимиотерапии произошло прогрессирование с развитием отдаленных метастазов. Таким образом, в приведенном нами наблюдении первичная опухоль имела иммунофенотипические признаки люминального подтипа А, но при этом обладала неблагоприятным биологическим потенциалом, возможно, как проявление гетерогенности данного молекулярно-генетического подтипа с наличием внутри него неблагоприятных вариантов опухолей [Савелов, 2014]. С учетом литературных данных одним из возможных индикаторов этого может являться выявленная при ретроспективном исследовании выраженная экспрессия белка *bcl2*. Метастатические элементы сохранили иммунофенотип первичной опухоли, что позволило диагностировать природу отдаленных метастазов и воспроизвести последовательность клинических событий. Приведенные в описательной части и обсуждении морфологические признаки перстневидных клеток полезны при дифференциальной диагностике перстневидноклеточных карцином желудка, возможность метастатической природы которых должна быть предметом настороженности у пациентов женского пола.

Заключение

Приведенное наблюдение и анализ литературы свидетельствуют о необходимости настороженности в отношении метастатической природы перстневидноклеточных карцином желудка у женщин, важности исключения первичного источника в молочных железах. Диагностические задачи могут быть успешно выполнены при тщательном клиническом обследовании и патоморфологическом исследовании, расширенном иммуногистохимическими реакциями на относительное небольшое число маркеров, таких как цитоцератин 7 и 20, рецепторы половых стероидов, маммаглобин, фактор GATA-3.

Список литературы References

1. Аристова И.К., Должиков А.А., Чурносов М.И., Мухина Т.С., Павлова Н.В., Хабибуллин Р.Р. 2016. Сравнительное исследование экспрессии антиапоптотического белка bcl2 при спорадическом раке молочной железы и наличии мутации 5382insc в гене BRCA1. Научные ведомости белгородского государственного университета. Медицина Фармация. - 2016. - 34 (233): 124-134.
Aristova I.K., Dolzhikov A.A., Churnosov M.I., Mukhina T.S., Pavlova N.V., Khabibullin R.R. 2016. Sravnitel'noe issledovanie ekspressii antiapoptoticheskogo belka bcl2 pri sporadicheskom rake molochnoy zhelezy i nalichii mutatsii 5382insc v gene BRCA1 [Comparative research of an expression antiapoptoticheskogobelkabel2 at a sporadic breast cancer and existence of a mutation 5382insc in BRCA1 gene]. Nauchnye vedomosti belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina. Farmatsiya. 34 (233): 124-134. (in Russian)
2. Вишневская Я.В. 2008. Дольковый инфильтративный рак молочной железы: клинические, морфологические и иммуногистохимические особенности. Автореф. Дисс. Канд. Мед. Наук. М. 2008. 38с.
Vishnevskaya Ya.V. 2008. Dol'kovyi infil'trativnyi rak molochnoi zhelezy: klinicheskie, morfologicheskie i immunogistohimicheskie osobennosti [Dolkovy infiltrative breast cancer: clinical, morphological and immunohistochemical features]. Avtoref. diss. kand. med. nauk. M. 38. (in Russian)
3. Комаров И.Г., Комов В.Д. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. - М.:Триада-Х, 2001. 136.
Komarov I.G., Komov V.D. Metastazy zlokachestvennyh opuholei bez vyyavlennogo pervichnogo ochaga. - M.:Triada-H, 2001. 136. (in Russian)
4. Комов В.Д., Трофимов О.П. 2014. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. М. 9.
Komov V.D., Trofimov O.P. 2014. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu zlokachestvennyh opuholei bez vyyavlennogo pervichnogo ochaga. M. 9. (in Russian)
5. Павленко И.А., Повилайтите П.Е., Горелик М.З., Петров А.В. 2012. Bcl-2 как прогностический фактор в различных молекулярно-генетических подтипах рака молочной железы. Архив патологии. 5: 36-40.
Pavlenko I.A., Povilaitite P.E., Gorelik M.Z., Petrov A.V. 2012. Bcl-2 kak prognosticheskii faktor v razlichnyh molekulyarno-geneticheskikh podtipah raka molochnoi zhelezy. Arhiv patologii. 5: 36-40. (in Russian)
6. Рак молочной железы. Практическое руководство для врачей. 2014. Андреева Ю.Ю., Данилова Н.В. Завалишина Л.Э., Илатовская М.Е., Кекеева Т.В., Кудайбергенова А.Г., Мальков П.Г., Нefeldова Н.А., Пожарисский К.М., Франк Г.А. Под ред. Г.А. Франка, Л.Э. Завалишиной, К.М. Пожарисского. М. Практическая медицина. 176.
Rak molochnoi zhelezy. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei. 2014. Andreeva Yu.Yu., Danilova N.V., Zavalishina L.E., Ilatovskaya M.E., Kekeeva T.V., Kudaibergenova A.G., Mal'kov P.G., Nefedova N.A., Pozharisskii K.M., Frank G.A. Pod red. G.A. Franka, L.E. Zavalishinoi, K.M. Pozharisskogo. M. Prakticheskaya medicina. 176. (in Russian)
7. Савелов Н.А. Молекулярная классификация рака молочной железы. Часть I. Гетерогенность молекулярного типа А рака молочной железы. <https://www.facebook.com/notes/261386750734174>
Savelov N.A. Molekulyarnaya klassifikaciya raka molochnoi zhelezy. Chast' I. Geterogennost' molekulyarnogo tipa A raka molochnoi zhelezy. <https://www.facebook.com/notes/261386750734174>. (in Russian)
8. Azzopardi J.G. Lobular carcinoma of the breast: a special variant of mucin-secreting carcinoma. J Clin Pathol. 1975;28:711-716. doi: 10.1136/jcp.28.9.711
9. Battifora H. 1994. Metastatic breast carcinoma to the stomach simulating linitis plastica. Appl Immunohistochem. 2: 225-228.
10. Benfiguig A, Anciaux M.L, Eugene C.I., Benkemoun G., Etienne J.C. 1992. Gastric metastasis of breast cancer occurring after a cancerfree interval of 30 years. Ann Gastroenterol Hepatol (Paris); 28: 175-177.
11. Borst M.J., Ingold J.A. 1993. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. Surgery. 114: 637-641; discussion 641-642.

12. Dabbs D. 2010. Diagnostic immunohistochemistry.- third edition.-Saunders Elsevier. 763-790.
13. Dong Y., Li-Quang W. Bcl-2 expression predicts sensitivity to chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of experimental and clinical cancer research*. 2013;32:105/ www.jeccr.com/content/32/1/105
14. Groisman G.M., Roman Depsames R., Baruch Ovadia B. and Alona Meir A. 2014. Metastatic Carcinoma Occurring in a Gastric Hyperplastic Polyp Mimicking Primary Gastric Cancer: The First Reported Case. *Reports in Pathology Volume, Article ID 781318,5 pages*.<http://dx.doi.org/10.1155/2014/781318>
15. Harris M., Howell A., Chrissohou M. A. 1984. Comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer*. 50: 23-30.
16. Jain S., Fisher C, Smith P., Harris M. 1993 Patterns of metastatic breast cancer in relation to histological type. *Eur J Cancer*. 29A: 2155-2157.
17. Kallel-Bayouth I., Hassen H., Khabir A., Boujelbene N., Daoud J., Frikha M. 2011. Bcl-2 expression and triple negative profile in breast carcinoma. *Med. Oncol.*; 28 (suppl.1): 55-61.
18. Karasis N.P. 2015. Cytological features supporting the diagnosis of lobular breast cancer. Factors associated with equivocal diagnoses. *JBUON*: 20 (1): 40-44.
19. Miettinen M., McCue p.A., Sarlomo-Rihala M., Rys J., Czapewski D., Wazny K. 2014. GATA3- a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology. *Am J of Surg Pathol*. 38 (1): 13-22.
20. Monfair F., Koerner F.C. 2009. *Diagnostic problems in breast pathology*. 1 st. ed. Elsevier. 362.
21. Schwarz R., Klimstra D., Turnbull A. 1998. Metastatic breast cancer masquerading as gastrointestinal primary. *Am J Gastroenterol*. 93:111–114. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.111_c.x.
22. Tot T. 2000. 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*. 108:467–472. doi: 10.1034/j.1600-0463.2000.d01-84.x. [PubMed] [Cross Ref].
23. Tot T. 2002. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 38: 758–763. doi: 10.1016/S0959-8049(02)00008-4. [PubMed] [Cross Ref]
24. WHO classification of tumours Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Edited by Tavassoli F.A., Devilee P. – IARC Press Lyon. 2003. 23-25.
25. Zimmerman B.T. 2004. *Understanding breast cancer genetics*. University Press of Missisipi. 42-51.