

УДК 616-006.55

ФИБРОАДЕНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.
СЛУЧАЙ ЦИСТОСАРКОМЫ
(ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ФИЛЛОИДНОЙ ФИБРОАДЕНОМЫ)

А.А. ДОЛЖИКОВ, Т.С. МУХИНА, П.М. БЫКОВ, Л.А. САВОСТИНА,
Л.А. ФАЙНОВА, К.В. ЛАДЫГИН, О.В. ЛУГОВАЯ, А.А. КОТЛЯРОВ*

Представленное в статье наблюдение редкого варианта филлоидной фиброаденомы с малигнизацией акцентирует, по нашему мнению, внимание на принципиальной значимости оценки всех клинико-морфологических характеристик даже при очевидной гистологической верификации опухоли без явных подозрений на злокачественность.
Ключевые слова: молочная железа, фиброаденомы, цистосаркома.

Фиброаденомы молочной железы являются доброкачественными двухкомпонентными фибро-эпителиальными опухолями. Их озлокачествление является крайне редким явлением. Большее значение имеет дооперационная дифференциальная диагностика их с раком молочной железы при любых размерах узлов, а также диагностика более редких вариантов опухолей с высоким риском рецидивирования и возможной малигнизацией [1]. К их числу относятся филлоидные (листовидные) фиброаденомы. Частота данного варианта по данным литературы составляет только около 2% всех фиброаденом, но при этом возможна злокачественная трансформация, особенно при рецидивах [2,5,6,7].

Нами проведен анализ 547 случаев фиброаденом молочных желез, диагностированных с начала 2009 года в Белгородском областном онкологическом диспансере. Материал разделен на 2 группы: до 35 лет (традиционно выделяемая группа «молодых пациенток» при изучении рака молочной железы) и старше 35 лет. Максимальный возраст пациенток составил 79 лет, минимальный – 16 лет. Численно группы были сопоставимы: 254 и 293 пациентки соответственно. Оценены клинические данные, количество, размеры узлов, их гистологический вариант, сочетание с другими изменениями в молочной железе.

В обеих возрастных группах фиброаденомы в левой молочной железе встречались несущественно чаще, чем в правой: 47,6 и 47,8% (в правой 44,1 и 44,0%). Двусторонняя локализация наблюдалась в 8,3 и 8,2% случаев. Количество узлов варьировало от 1 до 5, размер их достоверно не отличался и составлял от 0,5 до 4 см. Закономерной связи количества узлов с их размерами нами не обнаружено. Частота множественных фиброаденом также достоверно не отличалась по возрастным группам. Гистологически преобладали типичные пери- и интраканаликулярные варианты и их различные сочетания в одном узле. Филлоидные фиброаденомы диагностированы в 5 случаях, что составляет только 0,9% от всех фиброаденом.

При сопоставлении клинических и патологоанатомических диагнозов выявлены некоторые особенности. В возрастной группе до 35 лет клинический диагноз фиброаденомы подтвержден морфологически в 99,2%, в 2 случаях (0,8%) патоморфологически диагностирован рак молочной железы. Диаметр узлов в этих наблюдениях был 1 и 1,5 см. Из 4 случаев клинического диагноза фиброаденомы, но с подозрением на рак молочной железы в 2 диагностированы фиброаденомы, в 2 – рак. Сочетание фиброаденом с другими изменениями (кистозным фиброаденоматозом, внутрипротоковой папилломой) имелось только в 2% случаев. В возрастной группе старше 35 лет клинический диагноз фиброаденомы подтвержден морфологически в 99,6%, в одном случае (0,4%) патоморфологически диагностирован рак молочной железы. Диаметр узла был 1,5 см. Клинически подозрения на рак молочной железы имелись существенно чаще (в 24 случаях – 8,4%), подтверждены они в 3 наблюдениях (12,5%). Сочетание фиброаденом с другими изменениями (кистозным фиброаденоматозом, внутрипротоковой папилломой) имелось в 8,5% случаев.

В целом в изученном материале рак молочной железы диагностирован в 8 случаях (по 4 наблюдения в каждой группе), что составляет 3,2%, но в 5 из них клинический диагноз фиброаденомы сочетался с подозрением на рак молочной железы. Таким образом, частота рака молочной железы, диагностированного при клиническом диагнозе фиброаденомы, составляет только 1,2%. Диаметр раковых узлов варьировал от 0,5 до 2 см и только в одном случае был равен 3 см.

Пациентки в возрасте старше 50 лет составили 21,2% от всех наблюдений. Принципиальных отличий проанализированных клинико-морфологических особенностей фиброаденом у них не обнаружено. Однако из общего числа случаев рака молочной железы на данную группу почти половина (3 случая).

Диаметр узлов филлоидной фиброаденомы (всего 5 случаев) достоверно больше, чем других типов – в среднем 3,3 см (от 1 до 6). Рецидив филлоидной фиброаденомы с малигнизацией мы наблюдали только в одном случае. Приводим его более детально.

Пациентка 25 лет была прооперирована в 2008 году по поводу фиброаденомы левой молочной железы. Диаметр узла был 4 см. Произведено его удаление. Патоморфологически диагностирована филлоидная фиброаденома. Через 3 года в этой же молочной железе развился рецидив с образованием опухолевого узла диаметром 6 см. Выполнено иссечение узла. При патоморфологическом исследовании обнаружены остаточные эпителиальные структуры филлоидной фиброаденомы, основная часть опухоли представлена резко гиперцеллюлярным плеоморфным мезенхимальным компонентом с рисунком фибросаркомы, выраженной митотической активностью (более 30 митозов на 10 полей зрения), на периферии опухолевого узла имелись участки несомненного инфильтративного роста. При иммуногистохимическом исследовании выявлена преимущественно миофибробластическая (сочетание экспрессии гладкомышечного актина и антигена CD34) дифференцировка опухолевых элементов. На основании указанных морфологических признаков поставлен диагноз цистосаркомы (злокачественной филлоидной опухоли). Пациентке выполнена мастэктомия. В операционном материале обнаружены узлы-сателлиты диаметром 2 и 0,5 см с аналогичной саркомой структуры стромы. При пересмотре ретроспективного материала от 2008 года диагноз филлоидной фиброаденомы подтвержден. Опухоль отличалась от рецидивной большей выраженностью типичного эпителиального компонента (выстилка листовидных структур, кист и щелей в опухолях), мезенхимальный компонент гиперцеллюлярный, но без полиморфизма, хотя митотическая активность заметная (до 5 митозов на 10 полей зрения). Вероятнее первичная опухоль соответствовала промежуточному потенциалу злокачественности.

Филлоидные опухоли являются также двухкомпонентными фибро-эпителиальными опухолями с характерной структурой. Основным является стромальный компонент с высокой клеточностью, из которого формируются листовидные структуры, выступающие в просвет кист и щелей и выстланные с их стороны эпителием из люминальных и миоэпителиальных клеток. Большинство из них являются доброкачественными. В большой серии наблюдений филлоидных опухолей в госпитале Сингапура за 10 лет, включающей 250 случаев, Ruay-Hoon T et al наблюдали доброкачественные опухоли в 74,6%, пограничные в 16,1%, злокачественные в 9,3% [8]. Термин «цистосаркома» предложил в 1838 г. J. Muller [2]. Истинно опухолевым является мезенхимальный/стромальный компонент и только он озлокачивается и дает метастазы при трансформации филлоидной фиброаденомы в злокачественный аналог – цистосаркому. Клеточный состав стромы в основном представлен веретенновидными фибробластическими и миофибробластическими элементами, в заметном количестве могут присутствовать многоядерные клетки, может наблюдаться остеодная или хондродная метаплазия, рабдомиобластическая или гладкомышечная дифференцировка клеток. Критериями малигнизации считаются инфильтративный характер краев, более 3-4 митозов на 10 полей зрения, типичные признаки анапластических изменений клеток. Самым существенным фактором является состояние краев опухоли [1,3,4,8,9]. Имеет значение размер опухолевых узлов, так как показано, что филлоидные фиброаденомы размером менее 4 см рецидивируют и малигнизируются редко. Рецидивы наблюдаются примерно в 30% случаев в течение 2-3 лет. При рецидиве, как правило, наблюдается нарастание признаков потенциальной злокачественности. Метастазы при злокачественных филлоидных опухолях наблюдаются в 10% случаев и развиваются гематогенным путем в легкие, кости, сердце, печень. Лимфогенные метастазы крайне редки. Метастазы имеют монофазное стромальное строение, не содержат эпителиальный компонент. С практической точки зрения внимания заслуживают следующие особенности филлоидных фиброаденом. За счет выраженного отека и характерных миксоидных изменений в опухоли могут присутствовать гиалоцеллюлярные участки, что требует исследования дополнительного материала. Вследствие плотного

* Научно-образовательный центр прикладной иммуноморфологии и цитогенетики БелГУ, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85; Белгородское областное патологоанатомическое бюро, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9, e-mail: ihcdaa@mail.ru

расположения фибробластические элементы могут образовывать структуры, имитирующие карциномы молочной железы, что требует иммуногистохимического исследования с определением гистогенеза выявленных структур. Злокачественный стромальный компонент филоидных опухолей может иметь строение липосаркомы, рабдомиосаркомы, хондросаркомы, остеосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, и присутствие таких компонентов должно быть отмечено в патогистологическом заключении. Первичные саркомы молочной железы, развивающиеся не из филоидных опухолей, крайне редки и их обнаружение требует поиска первичных структур филоидной опухоли. Значимой биологической особенностью филоидных опухолей, которая может иметь значение в определении озлокачествления, является экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в эпителиальном компоненте. Она выявляется от 43 до 84% случаев, тогда как в мезенхимальном компоненте эти рецепторы экспрессируются не более чем в 5% [10]. Между уровнем содержания рецепторов и степенью злокачественной трансформации выявлена обратная зависимость. В описанном нами случае также наблюдалась утрата экспрессии рецепторов стероидных гормонов и редукция эпителиального компонента в рецидивной опухоли.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о высокой точности дооперационной клинической диагностики фиброаденом, превышающей 99%. Принципиальных возрастных отличий не обнаружено. Вероятность наличия рака молочной железы под маской фиброаденомы при небольших (до 2 см) размерах узлов составляет около 3%. Приведенное наблюдение редкого варианта филоидной фиброаденомы с малигнизацией акцентирует, по нашему мнению, внимание на принципиальной значимости оценки всех клинико-морфологических характеристик даже при очевидной гистологической верификации опухоли без явных подозрений на злокачественность.

Работа выполнена при поддержке Федеральным грантом в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (госконтракт № 02.740.11.0712).

Литература

1. *Heijtsma D., Э.Л.* Патология молочной железы / *Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А.* СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003. – 208 с.
2. *Farrow J. H.* // *A Cancer J for Clin*, 1961. – Vol. 11. – P. 182–190.
3. *Fekete P., Petrek J., Majmudar B. et al* // *Arch. Pathol. Lab. Med*, 1987. – Vol. 111. – P. 233–239.
4. *Grimes M.* // *Modern. Pathol*, 1992. – Vol. 5. – P. 232–239.
5. *Holleb A.I.* // *A Cancer J. for Clin*, 1965. – Vol. 15. – P. 118–119.
6. *Moinfar F.* *Essentials of diagnostic breast pathology. A practical approach.* – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007. – Part 2. Continuation. – P. 321–349.
7. *Nelson H.M.* // *A Cancer J. for Clin*, 1959. – Vol. 9. – P. 98–99.
8. *Puay-Hoon T., Tiyagarajan J., Khoon-Leong C. et al* // *Anatomic Pathol*, 2005. – Vol. 123. – P. 529–540.
9. *Taira N., Takabatake D., Aogi K. et al* // *Jpn. J Clin. Oncol*, 2007. – Vol. 37. – P. 730–736.
10. *Tse G. M. K., Lee C. S., Kung F. Y. L. et al* // *Anatomic Pathol*, 2002. – Vol. 118. – P. 522–526.

FIBROADENOMAS OF MAMMARY GLAND; CASE TSISTOSARKOMY (MALIGNANT FILLOIDNOY FIBROADENOMA)

A.A. DOLZHIKOV, T.S. MUKHINA, P.M. BULLS, L.A. SAVOSTINA, L.A. FAYNOVA, K.V. LADYGIN, O.V. LUGOVAYA, A.A. KOTLYAROV

Belgorod State University, Research and Educational Center for Applied Immune Morphology and Cytogenetics

This paper presents the observation of a rare variant of filloid fibroadenoma with malignancy. In our opinion, this concentrates the attention on the fundamental importance of evaluating all clinical and morphological characteristics even when the histological verification of tumor with no apparent suspicion of malignancy is obvious.

Key words: mammary gland, fibroadenoma, cystosarcoma.

УДК 616-006.6-091

ЛАТЕНТНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ В МОЧЕТОЧНИК

А.А. ДОЛЖИКОВ, Т.С. МУХИНА, С.Л. ЛУГОВСКОЙ, П.М. БЫКОВ*

В статье приведено наблюдение, представляющее несомненный практический интерес, дополняя имеющиеся сведения и представления и феноменах, нередко наблюдаемых при метастазировании злокачественных опухолей.

Ключевые слова: молочная железа, мочеточник, рак, метастазы.

Метастазы злокачественных новообразований без выявленного первичного очага отличаются возможностью нетипичной локализации вне бассейнов естественного лимфооттока и с анатомически объяснимыми особенностями кровотока. Изолированные метастазы рака молочной железы в органы брюшинного пространства при отсутствии генерализованного опухолевого процесса являются редкими и могут имитировать неопухолевую патологию, создавая объективные диагностические сложности.

Мы наблюдали случай с первичным проявлением латентного рака молочной железы метастатическим поражением левого мочеточника и околочеточниковой клетчатки, заслуживающий внимания.

Пациентка 59 лет находилась на лечении в урологическом отделении областной клинической больницы с явлениями лево-стороннего уретерогидронефроза. При обследовании выявлена протяженная компрессия левого мочеточника со стороны тканей брюшинного пространства. Предположительно диагностирован брюшинный фиброз Ормонда, не исключалось наличие опухоли неясного генеза. Была выполнена операция уретеронефрэктомии. При плановом исследовании операционного материала во всей толще стенки суженного участка мочеточника и окружающей клетчатке обнаружен рост мелких недифференцированных опухолевых клеток в виде цепочек, участками с формированием в оболочках мочеточника мишеневидных структур. Первично поставлен гистологический диагноз метастазов недифференцированного рака в мочеточнике. Для выявления первичного источника проведено иммуногистохимическое исследование, ориентируясь на возможные варианты рака желудка, легких, яичников, молочной железы. Исследование проведено по стандартному протоколу с высокотемпературной демаскировкой антигенов в Трис-ЭДТА буфере с pH=9,0. Использована следующая панель антител: к цитокератину (CK) 7 (клон OV-TL 12/30; NeoMarkers), CK 8 (клон 35BH11; Dako), CK 20 (клон Ks20.8; NeoMarkers), CK 14 (клон II 002; Biogenex), виментину (клон V9; Dako), антигену TTF-1 (клон 8G7G3/1; NeoMarkers), антигену BCA-225 (клон CU18; Biogenex), антигену cdx2 (клон EPR2764Y; NeoMarkers), антигену CA-125 (клон Ov185.1; Biogenex), *раково-эмбриональному антигену* (клон TF3H8-1; Biogenex), *рецепторам эстрогенов* (ER) (клон SP1; Spring Bioscience) и *прогестерона* (PgR) (клон SP2; Spring Bioscience). Использована система детекции UltraVision (Thermo Scientific) с хромогеном – диаминобензидином.

При иммуногистохимическом исследовании обнаружена яркая равномерная экспрессия в опухолевых клетках CK 7, CK 8 и CK 14, антигена BCA-225, *раково-эмбрионального антигена* (CEA), ER на уровне 7 баллов по шкале Allred, слабая экспрессия рецепторов прогестерона. Остальные реакции отрицательные. На основании морфологической картины, напоминающей инфильтрирующий протоковый рак молочной железы, и иммунофенотипа (CK 7+, CK 14+, CEA+, BCA-225+, ER+, PgR+/-) поставлен диагноз метастазов рака молочной железы в мочеточнике. После выписки из стационара пациентка направлена в областной онкологический диспансер, для госпитализации в который явилась через 4 месяца. При обследовании опухолевая патология желудочно-кишечного тракта, легких матки и яичников исключена. Маммографически обнаружено опухолевое образование диаметром 2 см в левой молочной железе. По результатам дооперационного и интраоперационного морфологического исследования диагностирован инвазивный протоковый рак молочной железы. Выполнена радикальная мастэктомия. При исследовании операционного материала диагноз подтвержден.

* Научно-образовательный центр прикладной иммуноморфологии и цитогенетики БелГУ (308015, г. Белгород, ул. Победы, 85); Белгородское областное патологоанатомическое бюро, (308007, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9), e-mail: ihcdaa@mail.ru