

КЛИНИЧЕСКИЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕВОЧЕК

Я.В. Вишневская, Т.А. Шароев, Д.В. Мартынков, Е.В. Старков
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

CLINICAL, MORPHOLOGICAL, AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES
OF NON-EPITHELIAL BREAST MALIGNANCIES IN GIRLS

Ya. V. Vishnevskaya, T. A. Sharoyev, D. V. Martynkov, Ye. V. Starkov
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper reviews the literature on connective tissue tumors at the very rare site — the breast. Based on their own clinical material (4 girls aged 14 years), the authors describe the clinical symptoms of rhabdomyosarcoma at the rare site and a phyllodes malignancy and the methods of their diagnosis and treatment. Emphasis is laid on the biological aggression of these tumors: rhabdomyosarcomas are characterized by an early and vigorous spread into the regional and distant lymph nodes, soft tissues, different skeletal parts, bone marrow, or lung. Malignant phyllodes tumors are progressive in 2 years. The diagnosis and extent of a malignant process were established on the basis of comprehensive examinations of children. All diagnoses were confirmed by the histological evidence. Light microscopy was insufficient to make a final diagnosis. An immunohistochemical study of these patients made tumor histogenesis more accurate. The treatment was complex. The prognosis of mesenchymal breast malignancies is poor in adolescents.

Злокачественные опухоли молочных желез — редкая патология в онкопедиатрии. В структуре злокачественных новообразований детского возраста этот вид опухоли вообще не выделен и отнесен к так называемым прочим опухолям в отличие от сарком мягких тканей, занимающих 4-е место (8%) и уступающих гемобластомам (40%), опухолям ЦНС (16%) и новообразованиям забрюшинной области (нейро- и нефробластомы — 13%). В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе имеются немногочисленные публикации, посвященные злокачественным опухолям молочной железы у детей. В основном это единичные случаи из практики, которые педиатры и детские хирурги, как правило, оставляют без внимания из-за крайней редкости данной патологии, хотя клиническое течение тяжелое и прогноз заболевания неблагоприятен. Рак молочной железы (РМЖ) у детей является казуистикой. Чаще в клинической практике наблюдаются злокачественные опухоли неэпителиальной природы. Структура злокачественных опухолей у детей старше 1 года показана на рис. 1.

У взрослых пациентов злокачественные опухоли мезенхимальной природы и смешанные соединительно-тканно-эпителиальные опухоли молочной железы (злокачественная листовидная опухоль, карциносаркома) регистрируются не чаще чем в 0,3–1% всех наблюдений заболеваний молочных желез [1–3].

Анализ публикаций показывает, что среди злокачественных неэпителиальных опухолей молочной железы преобладают ангиосаркома и зло-

качественная фиброзная гистиоцитома. Случаи рабдомиосаркомы являются казуистикой. Учитывая еще большую редкость данной патологии у детей, сообщения о саркомах молочной железы у взрослых [4–8] представляют интерес для педиатров-онкологов с точки зрения сравнительного анализа клинических проявлений, особенности течения, диагностики, гистогенеза и терапии.

Обобщая данные исследования неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочных желез, В.П. Летягин и соавт. [9] констатируют, что столь редко встречающиеся (0,7%) саркомы молочной железы имеют крайне неблагоприятный прогноз. При этом неэпителиальные опухоли наиболее часто выявляют у больных в возрасте 40–59 лет. Наиболее частой гистологической формой является ангиосаркома (25,9%).

Среди злокачественных опухолей молочной железы у детей трудно выделить доминирующую нозологическую форму. В имеющихся публикациях встречаются описания ангио- и рабдомиосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, листовидной злокачественной опухоли, очень редко — РМЖ. Несколько чаще регистрируется поражение молочной железы при системных заболеваниях — гемобластомах.

В повседневной практике педиатры, детские хирурги и детские онкологи чаще сталкиваются с доброкачественными новообразованиями молочной железы у детей.

В.А. Кожевников [10] сообщает, что за 1988–1995 гг. проведено лечение 19 случаев опухоли молочной железы у больных моложе 15 лет. Бы-

ли диагностированы следующие гистологические формы новообразований: гемангиома, лимфангиома, фиброаденома. Сосудистые опухоли обнаруживались у детей сразу после рождения. Фиброаденомы наблюдали у девочек в возрасте 13—15 лет.

Рабдомиосаркома относится к истинным «детским опухолям», что находит отражение в IV издании TNM/pTNM (ВОЗ) классификации злокачественных опухолей наряду с нефро- и нейробластомой, ретинобластомой, врожденным лейкозом. Новообразование развивается из поперечно-полосатой мускулатуры или эмбриональных зачатков мышечной ткани. Рабдомиосаркома состоит из миобластов, находящихся на разных этапах клеточной дифференцировки, в цитоплазме которых обнаруживаются миофибриллы.

Вопросам гистогенеза и эмбриогенеза рабдомиосарком посвящен ряд исследовательских работ. По мнению Ю.Б. Вахтина и И.Н. Швемберга [11], с точки зрения теории дизонтогенетического происхождения рабдомиосарком смешанный характер опухолей скелетных мышц обусловлен малигнизацией эмбриональных остатков, сохранивших плюрипотентность. По существу, эта теория основывается на общеизвестных представлениях Конгейма о развитии опухолей из эмбриональных остатков и дистопий.

Хотя в настоящее время нет доказательств того, что большинство рабдомиосарком имеет дизонтогенетическое происхождение, для отдельных видов опухолей, в состав которых входят клеточные или синцитиальные структуры, свойственные скелетным мышцам, отрицать возможность подобного происхождения довольно трудно. Это, прежде всего, относится к эктопическим рабдомиосаркомам и к участкам рабдомиосарком, обнаруживаемым в тератоидных опухолях. Говоря об эмбриональном происхождении эктопических рабдомиосарком, можно с известной долей вероятности в качестве источников развития поперечно-полосатых мышечных волокон, встречающихся в таких опухолях, назвать следующие эмбриональные клеточные элементы: дистопические клетки миотомов, мезенхимные клетки, детерминированные в направлении развития скелетных мышц, омнипотентные клетки герминативного зачатка, нефрогенные, а, возможно, также нейроэктодермальные клеточные элементы. Во всех этих случа-

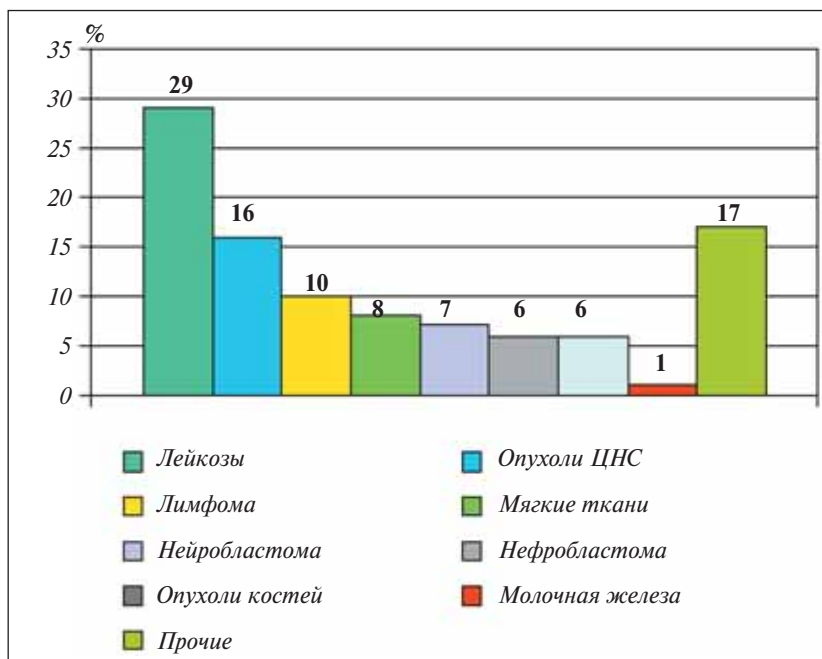


Рис. 1. Структура злокачественных опухолей у детей старше 1 года

ях предполагается, что источником развития эктопических рабдомиосарком являются клетки, обособившиеся от участия в нормальном онтогенезе на одной из стадий эмбрионального развития, но до достижения ими зрелого, дифференцированного состояния. Принято считать, что эктопические рабдомиосаркомы возникают из отщепившихся зачатков мышечной ткани и являются дизонтогенетическими новообразованиями — гамартобластомами поперечной мышечной ткани [11].

В настоящее время не существует единства взглядов на происхождение злокачественных опухолей молочной железы у девочек.

В 1997 г. L. Berstein и соавт. [12] опубликовали материалы дискуссии, посвященной большой массе ребенка при рождении как фактору риска возникновения РМЖ. Ранее опубликованы данные о достоверной связи между пониженной массой рожденного ребенка и низкой частотой РМЖ у женщин.

Многие специалисты критически рассматривают проблему воздействия пренатальных факторов на канцерогенез с разных точек зрения. Обсуждают роль в патогенезе опухоли эстрогенов, инсулиноподобного фактора роста-1, инсулина и др. Многие считают, что при рождении ребенка с излишней массой тела (более 4 кг) в группу онкологического риска необходимо включать не только мать, но и ребенка (повышенная заболеваемость РМЖ, раком толстой кишки, эндометрия и меланомой).

Клиническая диагностика рабдомиосаркомы молочной железы и дифференциальная диагностика представляют определенные трудности, обусловленные прежде всего крайней редкостью

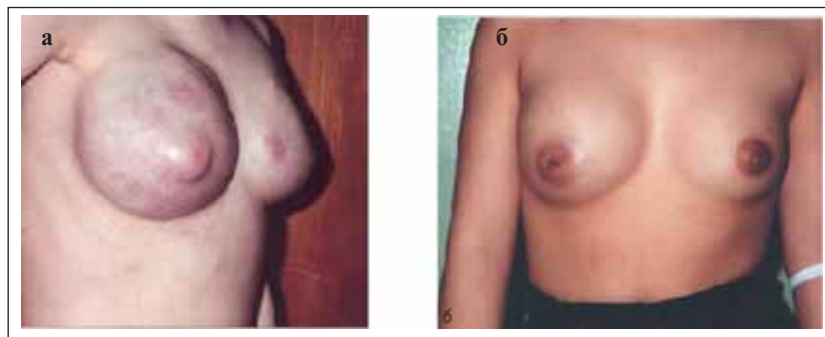


Рис. 2. Внешний вид больных рабдомиосаркомой молочной железы:
а — больная М., б — больная С.

заболевания. Без накопления клинического опыта с последующим его обобщением невозможно решение большинства задач, которые возникают при изучении данной онкологической патологии. Вот почему каждый новый случай рабдомиосаркомы указанной локализации представляет несомненный практический и научный интерес.

В НИИ детской онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (НИИ ДОГ) наблюдали 3 девочек, у которых диагноз рабдомиосаркомы молочной железы поставлен клинически и подтвержден результатами гистологического и иммуногистохимического исследования опухолевого материала. Возраст всех детей к моменту установления диагноза составил 14 лет (фотографии пораженных молочных желез двух пациенток представлены на рис. 2).

Местные и общие симптомы рабдомиосаркомы молочной железы

Местные симптомы	Общие симптомы
Уплотнение в молочной железе	Субфебрильная температура Подъемы температуры выше 38°C
Появление расширенной извитой подкожной венозной сети над опухолью	Гиподинамия Нарастающая слабость
Втяжение соска	Снижение аппетита
Выделения из соска кровянистого характера	Похудание

Дети родились и выросли в разных регионах России: Тюменская область, Республика Калмыкия, Московская область. Один ребенок — городской житель, двое детей — жители поселков.

Клиническая картина рабдомиосаркомы молочной железы складывается из местных и общих симптомов.

Во всех представленных наблюдениях заболевание начиналось с появления уплотнений в молочной железе, которое девочки обнаруживали самостоятельно. В одном случае ребенок прощупал «плотность» в верхненаружном квадранте правой молочной железы, в двух других опухолевидные образования девочки выявили слева. Размеры первичных опухолей составляли от 1 до 3–4 см в диаметре.

Наличие болевого синдрома в начале заболевания пациентки отрицают. Изменения в самочувствии больных не отмечалось. По этой причине впервые дети обратились к врачу спустя приблизительно 1 мес после обнаружения новообразования. Вначале заболевания никто из детей не сообщал родителям о выявленном уплотнении в молочной железе. Причиной, побудившей девочек обратиться за помощью к участковому врачу, во всех случаях был

быстрый рост новообразования.

По мере роста опухоли отмечалось видимое увеличение объема молочной железы, менялся цвет кожи над новообразованием (от гиперемии до багрово-синюшной окраски), стала определяться расширенная извитая подкожная патологическая венозная сеть над опухолью (см. рис. 2). При достижении новообразованием размеров 4–5 см в диаметре у всех детей появилось «втяжение соска» молочной железы, отмечены эпизодические сукровичные выделения из соска (см. таблицу).

В двух случаях участковые врачи, впервые осмотревшие детей, заподозрили опухолевый процесс, что явилось основанием для направления пациентов к онкологу, где диагноз злокачественной опухоли был подтвержден после обследования, в том чис-

ле и цитологического анализа аспирационного пунтата из новообразований молочной железы.

В одном наблюдении диагноз опухоли молочной железы, которая была заподозрена участковым врачом, был ошибочно отвергнут районным онкологом. Через год у больной отмечены значительное увеличение опухоли в объеме, появление новообразования в контрлатеральной молочной железе, втяжение обоих сосков (см. рис. 2, а), появление сукровичных выделений. В это же время температура стала повышаться до субфебрильных значений, реже до 37,8°C. В правой паховой области появилось и стало увеличиваться новообразование плотной консистенции, неподвижное, безболезненное. К моменту повторного

обращения к онкологу размеры опухоли в паховой области составляли 5 см в диаметре.

Следует отметить быстрое прогрессирование заболевания от момента обнаружения опухоли в области молочной железы у всех детей.

У двух больных при обследовании у специалиста-онколога по месту жительства помимо новообразования в молочной железе, которое обнаружили сами пациенты, было выявлено опухолевое поражение контрлатеральной молочной железы.

Таким образом, у всех детей, наблюдавшихся в НИИ ДОГ по поводу рабдомиосаркомы молочной железы, выявлено двустороннее поражение молочных желез (синхронное или метакронное).

В течение 1 мес у одной девочки с локализацией новообразования в правой молочной железе появились плотные лимфатические узлы в правой подмышечной области от 1 до 1,5 см в диаметре.

У двух девочек помимо вторичного поражения подмышечных лимфатических узлов, появившегося в сроки от 1 до 2 мес, выявлены увеличенные метастатические лимфатические узлы в других группах (над- и подключичные, паховые). У этих больных появились и стали нарастать боли в конечностях, достигшие такой интенсивности, что с трудом купировались приемом ненаркотических анальгетиков. У одной пациентки были обнаружены вторичные изменения в виде инфильтратов в мягких тканях туловища (спины, живота).

У всех больных зарегистрированы гиподинамия, слабость, резкое снижение аппетита, потеря массы тела. Самочувствие детей значительно ухудшилось: появились замкнутость, состояние тревоги, раздражительность.

При поступлении детей в хирургическое отделение опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ ДОГ было проведено комплексное обследование, включающее помимо рутинных методов исследования крови и мочи ультразвуковую и компьютерную томографию молочных желез, органов и тканей грудной, брюшной и забрюшинной областей, радионуклидное исследование скелета, исследование миелограммы.

На основании данных, полученных при обследовании детей, были выявлены следующие клинические стадии рабдомиосаркомы молочной железы: у одного ребенка Cs-III (T2bN1M0), у двух пациентов Cs-IV (T2bN1M1). У больной с III стадией рабдомиосаркомы молочной железы обнаружены метастазы в подмышечных лимфатических узлах. У пациенток с IV стадией выявлены метастазы в регионарных лимфоузлах, костном мозге, различных отделах скелета, мягких тканях туловища, легких.

Для клинического стадирования мы использовали международную классификацию по системе TNM/pTNM, IV издание, МПС (1987), с рекомендациями Международного союза онкопедиат-

ров (SIOP, 1992). Данная классификация одобрена Международным противораковым союзом и национальным комитетом TNM, включая Американский противораковый Союз (AJCC). Классификация преимущественно применяется при рабдомиосаркоме у детей (ICD-0 M 8900/3), но может использоваться и при других саркомах мягких тканей.

Всем больным рабдомиосаркомой молочной железы до начала противоопухолевой терапии была произведена открытая биопсия опухоли, а в одном случае — еще и подмышечного лимфатического узла для последующего гистологического анализа.

Немалые проблемы возникают и у морфологов при гистологическом анализе опухолевого материала. Современное состояние онкологической науки убеждает нас в том, что для объективной постановки диагноза сегодня недостаточно выполнения световой и даже электронной микроскопии. Важное место в диагностике злокачественных опухолей молочной железы у детей отводится методам иммуногистохимии (ИГХ).

Материал, полученный при биопсии, фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин, изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином по Ван-Гизону. Учитывая редкость и своеобразие данной опухолевой патологии, описание морфологической картины рабдомиосаркомы молочной железы мы приводим на примере двух случаев.

Первый случай (больная М.) был сложнее для постановки гистологического диагноза из-за небольшого объема и выраженной деформации биопсированного материала. В участках ткани молочной железы, взятых на исследование, определяется разрастание опухоли, состоящей преимущественно из мелких круглых клеток с узким ободком цитоплазмы и небольшим округлым или овальным ядром (рис. 3). Клетки растут беспорядочно, компактно и более рыхло, местами отмечается формирование альвеолярных структур, выражен так называемый синдром прилипания [3] — тесная интимная связь клеток с соединительно-ткаными перегородками (см. рис. 3, а). Встречаются единичные структуры, напоминающие плохо сформированные розетки (см. рис. 3, б) [6, 13]. В опухоли обнаруживаются очаги некробиоза, некроза, в строме — выраженный фиброз. Дольковые и протоковые структуры молочной железы в процесс не вовлечены.

Вышеописанные гистологические изменения с учетом клинической картины на светооптическом уровне дифференцировали между новообразованием, относящимся к группе примитивных нейроэктодермальных опухолей [8, 13, 14], и рабдомиосаркомой.

Для уточнения гистогенеза потребовалось ИГХ-исследование, которое проводили на парафиновых срезах с использованием авидин-биоти-

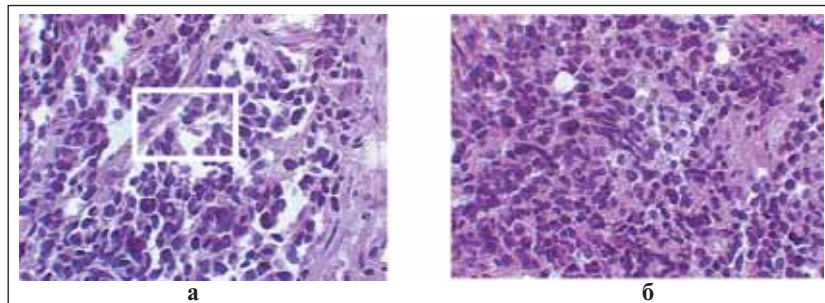


Рис. 3. Гистологическое строение альвеолярной рабдомиосаркомы больной М. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 20: а — рабдомиобласты формируют альвеолярные структуры; б — структуры, напоминающие плохо сформированные розетки

нового метода по стандартной схеме. В работе применяли коммерческие моно- и поликлональные антитела (DAKO). Проведена ИГХ-реакция с антителами к виментину, CD-99, десмину, общему актину, протеину S-100, нейронспецифической энolahе, эпителиальному мембранному антигену (ЭМА), CD-45. В опухолевых клетках выявлена экспрессия виментина, десмина, общего актина. Экспрессии остальных антител не определялось. Набор экспрессируемых опухолевыми клетками антител с учетом морфологии новообразования позволил отнести его к альвеолярной рабдомиосаркоме [6, 15].

Во втором случае (больная С.) исследовались фрагменты ткани молочной железы с удаленным опухолевым узлом и подмышечные лимфатические узлы.

В молочной железе определяются разрастания опухоли, образованной округлыми клетками с четко очерченной цитоплазмой и дольчатым или почковидным ядром, среди которых встречаются более крупные клеточные формы с выраженной эозинофильной цитоплазмой, округлые гигантские многоядерные клетки (рис. 4, а), обилие митозов. Клетки большей частью формируют тяжи и цепочки вокруг неизмененных протоков и долек, имитируя рост дольчатого рака по типу мишеней (рис. 4, б), однако встречаются и участки с альвеолярным строением, создаваемым за счет большого числа фиброзных прослоек, выражен так называемый синдром прилипания. В части лимфатических узлов отмечает-

ся метастатическое поражение с выходом опухоли за пределы капсулы лимфоузла и инфильтрацией окружающей клетчатки.

Выявленные морфологические изменения трактовались как альвеолярная рабдомиосаркома молочной железы с метастазами в подмышечных лимфатических узлах. Диагноз подтвержден иммуногистохимически.

В наших наблюдениях у всех пациентов был диагностирован альвеолярный вариант рабдомиосаркомы молочной железы.

В последнее время убедительно доказано, что быстрый рост опухоли, ее метастазирование, химио- и радиорезистентность связаны с появлением различных специфических изменений генов

и экспрессии белков, контролирующих клеточный цикл, апоптоз, ангиогенез и другие процессы, участвующие в канцерогенезе. Мы исследовали экспрессию некоторых белков, участвующих в этих процессах.

ИГХ-исследование проводили по стандартной методике. Для выявления антигенных детерминант проводили обработку срезов в 10 мМ цитратном буфере в течение 30 мин при 95–99°C. Срезы инкубировали с первичными антителами в течение ночи при 4°C. Для визуализации реакции антиген — антитело использовали стрептавидин-биотиновую тест-систему LSAB+kit (DAKO Corp). Хромогеном служил ДАБ+ (DAKO Corp). Срезы докрашивали гематоксилином и заключали в бальзам. В качестве первичных антител использовали моноклональные антитела к Ki-67 (клон KiS5, разведение 1:50, DAKO Corp), p53 (клон DO7, разведение 1:200, DAKO Corp), Bcl-2 (клон 124, разведение 1:50, DAKO Corp), VEGF (клон A-3, разведение 1:1000, Santa Cruz Biotech) и кроличьи поликлональные антитела к HER-2/neu (разведение 1:1500, DAKO Corp), Vax (разведение 1:500, DAKO Corp) и bFGF (разведение 1:1000, Santa Cruz Biotech).

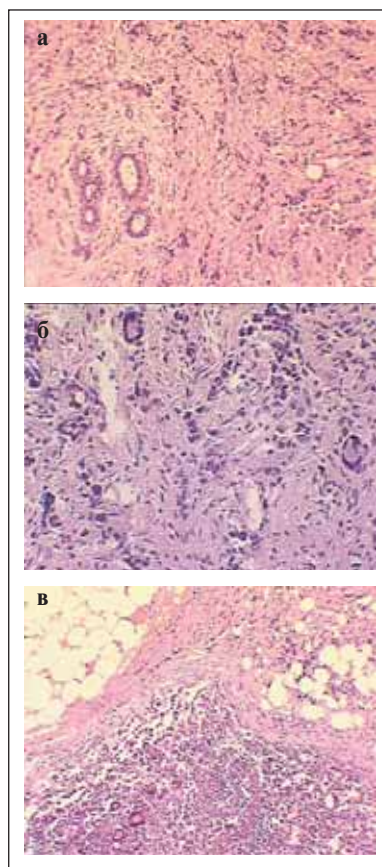


Рис. 4. Гистологическое строение альвеолярной рабдомиосаркомы больной С. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 10 (а, в), 20 (б): а — тяжи и цепочки опухолевых клеток вокруг неизмененных протоков и долек; б — гигантские многоядерные опухолевые клетки, выраженная десмоплазия стромы; в — метастаз рабдомиосаркомы в лимфатическом узле

Средняя пролиферативная активность в обоих случаях была невысока — индекс Ki-67-положительных клеток составил 5—10%. В опухолях наблюдалось равное значительное окрашивание антителами к Bcl-2 (ингибитор апоптоза) и Bax (индуктор апоптоза). Соотношение экспрессии Bcl-2 к Bax составляло примерно 1, что может говорить о нечувствительности клеток к запуску апоптоза. В опухолевых клетках отсутствуют накопление p53 общего типа, а также гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста и HER2/neu. Обе опухоли являются высокоангиогенными: имеется значительное окрашивание всех опухолевых клеток антителами к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) и основному фактору роста фибробластов (bFGF).

Таким образом, оба случая имеют одинаковый профиль экспрессии некоторых молекулярно-биологических маркеров: гиперэкспрессию Bcl-2, Bax, VEGF, bFGF и отсутствие накопления p53 и гиперэкспрессии HER2/neu.

Лечение распространенной рабдомиосаркомы молочной железы представляет собой сложную задачу для специалистов, занимающихся терапией злокачественных опухолей.

Больной III стадией рабдомиосаркомы молочной железы проведено предоперационное лекарственное лечение по схеме VAC (винкристин, дактиномицин, ифосфамид) на фоне сопроводительной терапии. Был зарегистрирован положительный эффект в виде сокращения размеров опухоли правой молочной железы на 65—70%. Новообразование отчетливо пальпировалось только в верхних квадрантах железы, исчезли втянутость соска и деформация ареолы. Лимфоузлы в правой подмышечной области перестали пальпироваться, хотя и определялись при ультразвуковой томографии (до 0,3 см).

На втором этапе лечения было выполнено оперативное вмешательство в объеме органосохраняющей операции: удаление верхних квадрантов правой молочной железы с опухолью и правосторонняя подмышечная лимфаденэктомия.

Учитывая стадию заболевания, ребенку в послеоперационном периоде проведено дистанционное облучение на линейном ускорителе на область правой молочной железы и зон регионарного метастазирования (над- и подключичной, подмышечной и парастеральной). Суммарная очаговая доза — 45 Гр. Кроме того, девочка получила после операции еще 4 курса полихимиотерапии по схеме IVA.

Через 1 мес после окончания специального лечения у ребенка при контрольном осмотре обнаружены опухолевый узел в области верхних квадрантов левой молочной железы и увеличенный метастатический лимфоузел в подмышечной области на стороне поражения. Диагноз рецидива заболевания подтвержден данными цитологического исследования материала из опухоли молочной желе-

зы и подмышечного лимфоузла. После проведения 2 курсов предоперационной полихимиотерапии (вепезид + карбоплатин + адриамицин) с эффектом в виде сокращения опухоли молочной железы на 40% было произведено хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии слева. После операции больной проведены дистанционное облучение на область удаленной молочной железы и зоны регионарного метастазирования и 4 курса полихимиотерапии препаратами, которые ребенок получал до операции. После завершения программы комплексного лечения признаков рецидива опухоли и метастазов не было отмечено в течение 6 мес. Больше в РОНЦ РАМН пациентка не обращалась. Еще через полгода стало известно, что девочка умерла от прогрессирования заболевания по месту жительства.

Двум девочкам с IV клинической стадией рабдомиосаркомы молочной железы, учитывая диссеминированный опухолевый процесс и высокую биологическую агрессию опухоли, была предпринята попытка полихимиотерапии комбинацией препаратов винкристина, дактиномицина, ифосфамида, карбоплатина, адриабластина, вепезида. Лечение проводилось на фоне сопроводительной и симптоматической терапии. Несмотря на проводимое специальное лечение у больных зарегистрировано дальнейшее прогрессирование заболевания, что послужило основанием для прекращения противоопухолевого лечения. У одной девочки выявлено поражение позвоночника с развитием пареза нижних конечностей и нарушением функции тазовых органов. Дети были выписаны на симптоматическое лечение по месту жительства. Исход заболевания в обоих случаях неблагоприятный.

Наблюдение злокачественной листовидной опухоли у девочки в нашей практике единичное. Листовидная опухоль отличается от других опухолевых заболеваний молочной железы возможностью трансформации в саркому и карциносаркому. Наиболее часто эта патология встречается у женщин молодого и среднего возраста. Адекватным объемом хирургического вмешательства при листовидной опухоли разного злокачественного потенциала (доброкачественной, промежуточной, злокачественной) является секторальная резекция молочной железы, а при новообразовании, занимающем большую часть железы, — мастэктомия. Злокачественная листовидная опухоль склонна к рецидивированию.

В РОНЦ РАМН наблюдалась девочка 14 лет (больная Н.) с опухолью левой молочной железы больших размеров. Новообразование прогрессивно увеличивалось в течение 1,5 года до момента попадания больной в онкоцентр. При госпитализации состояние ребенка было тяжелым, отмечались бледность кожных покровов, гиподинамия, явле-



Рис. 5. Внешний вид больной злокачественной листовидной опухолью молочной железы (больная Н.)

ния интоксикации. Левая молочная железа резко увеличена в размерах, неправильной формы, кожа железы над опухолью багрово-синюшного цвета. При пальпации плотные участки чередовались с зонами размягчения. Общие размеры молочной железы с опухолью составляли 30×30×32 см (рис. 5).

При цитологическом исследовании выявлены клетки злокачественной опухоли. Проведена радикальная мастэктомия с закрытием раневой поверхности с помощью пластики местными тканями. Заживление раны было, в основном, первичным натяжением.

Макроскопически в молочной железе определялась опухоль плотной консистенции дольчатого вида серовато-синюшного цвета с фокусами некроза и кровоизлияниями, кистозными и щелевидными полостями в центре узла, заполненными мутной жидкостью зеленоватого цвета. Опухоль практически полностью замещала ткань железы. Масса новообразования достигала 7500 г.

При гистологическом исследовании удаленная опухоль имела диморфное строение с наличием эпителиального и мезенхимального компонентов. Первый представлен протокоподоб-

ными и железистоподобными структурами, выстланными 2 рядами клеток кубической формы. Мезенхимальный компонент по периферии мелко-клеточный, представлен мелкими веретенообразными довольно мономорфными элементами, разделенными широкими пучками коллагена, что позволило расценить данные участки как фокусы доброкачественной листовидной опухоли. В то же время преобладал мезенхимальный компонент со строением злокачественной листовидной опухоли (полиморфизм веретеноклеточного компонента, выраженная митотическая активность), на фоне которой отмечались фокусы озлокачествления по типу липосаркомы смешанного типа с участками высокодифференцированной и типичной миксоидной липосаркомы (рис. 6).

Диагноз был подтвержден с помощью ИГХ-исследования с применением коммерческих моно- и поликлональных антител (ДАКО). Из широкой панели антител в злокачественном мезенхимальном компоненте опухоли экспрессировались лишь виментин и протеин S-100.

Учитывая радикальность операции, отсутствие метастазов, низкую чувствительность опухоли к химиолучевому воздействию, в дальнейшем за больной проводилось динамическое наблюдение. Через 25 мес у девочки возник рецидив заболевания в виде инфильтрата в проекции послеоперационного рубца. Прогноз у данной больной был неблагоприятный.

В заключение хотелось бы отметить следующее.

- Рабдомиосаркома и злокачественная листовидная опухоль молочной железы — редко встречающиеся заболевания девочек старшего возраста (13–14 лет), характеризующиеся высокой биологической агрессией первичной опухоли, рабдомиосаркома — ранним и бурным метастазированием.

- Для рабдомиосаркомы характерно синхронное или метастатическое поражение молочных желез; чаще всего метастазы рабдомиосаркомы молочной железы обнаруживаются в регионарных лимфатических узлах (подмышечных, над- и подключичных, парастеральных), по мере прогрессирования опухолевого про-

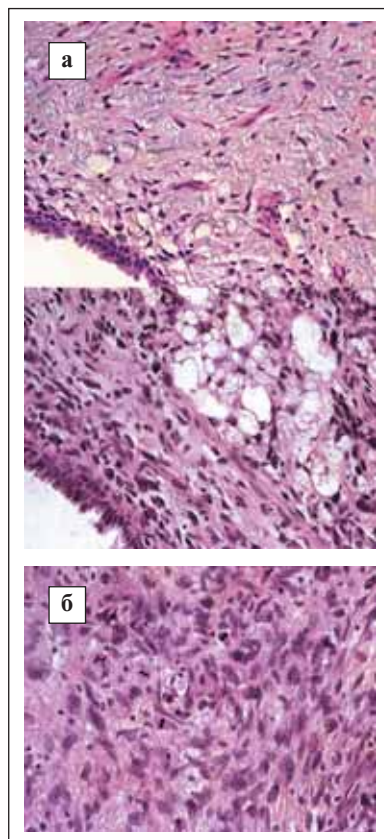


Рис. 6. Гистологическое строение злокачественной листовидной опухоли молочной железы с трансформацией в липосаркому (больная Н). Окраска гематоксилином и эозином, ув. 20: а — участок опухоли, мезенхимальный компонент которой представлен дифференцированной липосаркомой; б — участок опухоли со злокачественным мезенхимальным компонентом

цесса возникают отдаленные метастазы в скелете, костном мозге, мягких тканях, легких.

• Для установления диагноза и степени распространения злокачественного процесса рекомендуются следующие методы диагностики: клинические (физикальные), лабораторные анализы, рентгенологические, радионуклидные, ультразвуковая и компьютерная (магнитно-резонансная) томография, морфологические (исследование материала, полученного методом пункционной или открытой биопсии, световая и электронная микроскопия), ИГХ.

• При стадировании рабдомиосаркомы молочной железы рекомендуется использовать кли-

ническую классификацию TNM/pTNM (ВОЗ, IV издание) для рабдомиосаркомы и других сарком мягких тканей [16].

• Лечение диссеминированных форм рабдомиосаркомы молочной железы у детей должно быть комплексным (сочетание хирургического, лучевого и лекарственного методов).

• Прогноз при III клинической стадии рабдомиосаркомы молочной железы зависит от адекватности выбранной стратегии и тактики противоопухолевой терапии. Прогноз при IV стадии рабдомиосаркомы и злокачественной листовидной опухоли молочной железы неблагоприятный.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корженкова Г.П. Диагностика листовидной опухоли молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. с. 3.
2. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry. Pennsylvania, 2002. p. 80–3, 536–59.
3. Enzinger F.M., Weiss S.W. Soft tissue tumors. St. Louis; 1988.
4. Gamoudi A., Farhat K., Derouiche S. et al. [Breast angiosarcoma. Five case reports]. Rev Fr Gynecol Obstet 1995;90(10): 435–41.
5. Kohler L., Horn L.-C., Rosenkranz M. et al. Primares Angiosarcom der Mamma. Zbl Gynakol 1996;118(5): 295–8.
6. Шмурун Р.И. Злокачественная фиброзная гистиоцитома молочной железы. Вопр онкол 1997;43(6): 666–7.
7. De Medici A., Cebrelli C.F., Venegoni A., Sirchi M. Istiocitoma fibroso maligno della mammella: Contributo clinico. Minerva Chir 1997;52(10) 1237–41.
8. D'Annibale A., Pavanello M., Conte C. et al. Le rhabdomyosarcome du sein Lyon Chir 1996; 92(2): 129–30.
9. Летагин В.П., Ермилова В.Д., Воротников И.К. Неэпителиальные и фиброэпителиальные опухоли молочных желез (предварительное сообщение). Рос онкол журн 1997;1: 34–5.
10. Кожевников В.А. В сб.: Актуальные вопросы онкологии: Мат. научн.-практ. конф., посвященной 50-летию онкологической службы Алтайского края. Барнаул; 1996. с.194–5.
11. Вахтин Ю.Б., Швемберг И.Н. Цитология и генетика рабдомиосарком. Л.: Наука; 1968. с. 227–8, 234.
12. Berstein L., Van Assche F.A., Michels K.B. et al. Birthweight as risk factor for breast cancer [Comments on Michels K.B., Trichopoulos D., Robins J.M. et al. In Lancet 1996; 348(9041):1542–6]. Lancet 1997;349(9050): 501–2.
13. Askin F.B., Rosai J., Sibley R.K. et al. Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood: a distinctive clinicopathologic entity of uncertain histogenesis. Cancer 1979;43(6):2438–51.
14. Смирнов А.В., Соловьев Ю.Н. Арх патол 1995; 57:16–22.
15. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань, 2000. с. 93–5; 142–8.
16. Международная гистологическая классификация опухолей мягких тканей. М., 1996.

Уважаемые читатели!

Если вы заполняли форму подписки на журналы издательства «АБВ-пресс» на сайте www.netoncology.ru или высылали анкеты по электронному адресу wpr@netoncology.ru в период с 8 по 27 февраля 2006 г., пожалуйста, сделайте это вновь. Из-за технических неполадок мы, к сожалению, не можем быть уверены, что ваши данные попали в базу рассылки.

Просим извинить за причиненные неудобства!

Служба технической поддержки «АБВ-пресс»

