

ЛИСТОВИДНЫЕ ОПУХОЛИ И САРКОМЫ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

И.К. Воротников, В.Н. Богатырев, Г.П. Корженкова

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

PHYLLODES TUMORS AND SARCOMAS OF THE BREAST: CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, TREATMENT

I.K. Vorotnikov, V.N. Bogatyrev, G.P. Korzhenkova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Over 25 years' experience gained by the Cancer Research in treating phyllodes tumors and sarcomas of the breast was pooled to estimate the present-day capacities of diagnosis of these tumors and to optimize their therapy. An attempt was made to analyze the receptor status of neoplasms and to study the proliferative characteristics of the tumors by laser flow cytometry.

The study failed to reveal significant diagnostic criteria for small (less than 5 cm) breast phyllodes and sarcomas. All surgical interventions, most frequently sector resection of the breast, were performed in its benign and intermediate phyllodes tumors. Mastectomy was made in malignant phyllodes tumors and sarcomas of the breast. Analysis of the receptor status revealed that the tumor cell levels of estrogen and progesterone receptors affect the course of breast cancer.

Неэпителиальные и фиброэпителиальные опухоли молочных желез встречаются довольно редко (1,54%) и потому мало изучены. Все эти опухоли характеризуются как новообразования, имеющие двухкомпонентное строение с преобладающим развитием соединительнотканного компонента, который в саркомах является абсолютным, а в группе фиброэпителиальных опухолей сочетается с параллельным развитием эпителиальной ткани. Редкостью данных новообразований, своеобразием клинического течения и полиморфизмом морфологического строения объясняются ограниченная осведомленность о них врачей и разнородность их взглядов как на природу указанных процессов, так и на принципы лечебных подходов.

Нами с целью оценки современных возможностей диагностики и оптимизации лечебных подходов при листовидных опухолях и саркомах молочных желез обобщен более чем 25-летний опыт Онкологического центра по лечению этих опухолей; мы попытались также проанализировать рецепторный статус новообразований и исследовать пролиферативные характеристики опухолей методом лазерной проточной цитофлюорометрии.

За указанный период нами выявлено 168 (1,2%) пациенток с листовидными опухолями и 54 (0,34%) с саркомами молочных желез (одно из крупнейших наблюдений в мировой практике). За год в Онкологическом центре получают комплексное лечение

не более 10 пациенток с данной опухолевой патологией.

Клиническая картина не отличается специфичностью и варьирует от небольших опухолей с четкими контурами до новообразований, занимающих всю молочную железу (рис. 1). В последнем случае кожа багрово-синюшного цвета, истончена, с резко расширенными подкожными сосудами. Нередко наблюдается изъязвление кожи, что, впрочем, не всегда указывает на злокачественность процесса.

Выделяют 3 гистологических варианта листовидных опухолей, различающихся соотношением стромального и эпителиального компонентов, четкостью контуров опухоли, клеточностью, ядерным полиморфизмом, числом фигур митозов и наличием гетерогенных элементов. Как видно из рис. 2, преобладает доброкачественный вариант опухоли.



Рис. 1. Саркома молочной железы

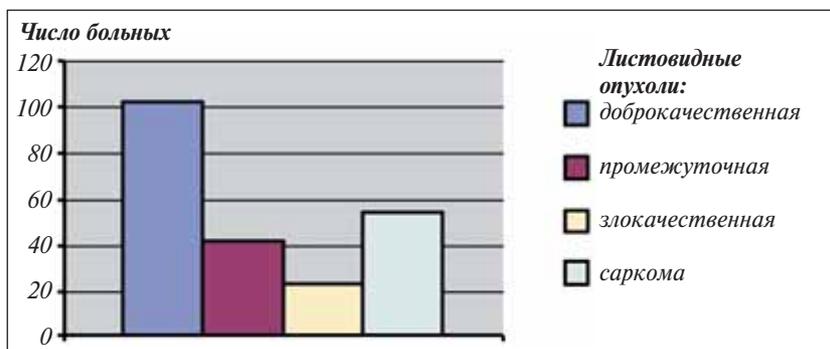


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от гистологического типа опухоли

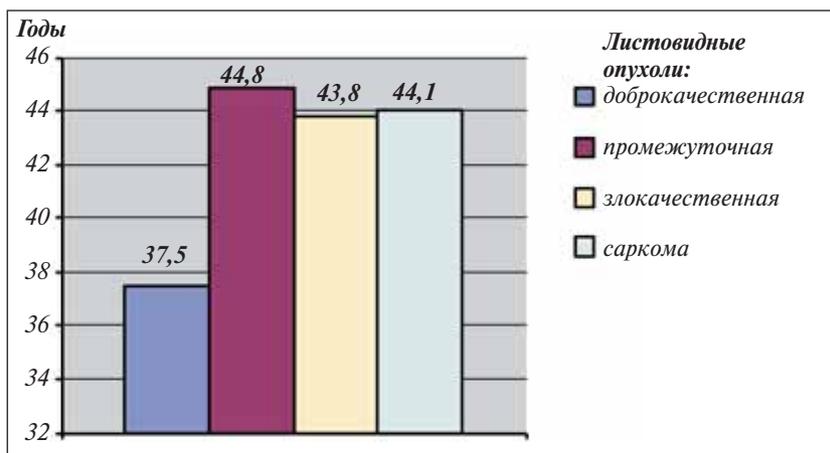


Рис. 3. Распределение больных с различными гистологическими типами опухоли по возрасту (в %)

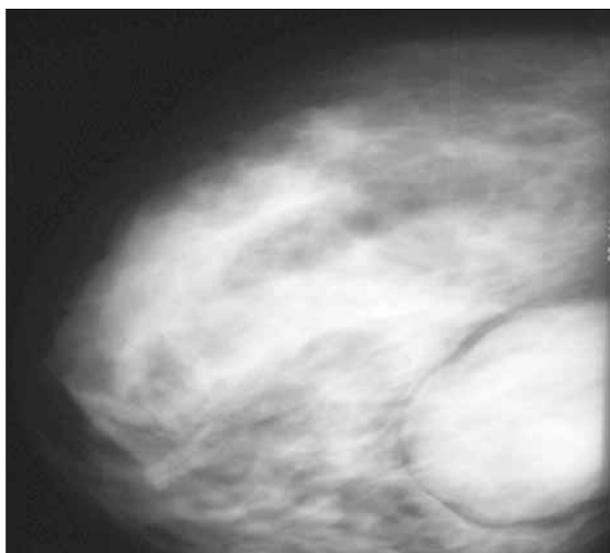


Рис. 4. Доброкачественная листовидная опухоль у больной Б., 39 лет. В правой молочной железе в нижненаружном квадранте определяется дольчатое узловое образование однородной структуры с четкими контурами, размером 6,5 × 5,0 см. Кожа, сосок и ареола не изменены

Наличие различных гистологических типов листовидных опухолей, определяющих особенности клинического течения, способствовало появ-

лению многочисленных вариантов клинической терминологии для обозначения этих новообразований. Наиболее распространенный термин – филоидная цистосаркома – указывающий на агрессивное течение опухоли. Из гистологических вариантов сарком преобладают ангиосаркомы и злокачественные фиброзные гистиоцитомы (49%). Эти новообразования выявляются практически в любом возрасте (от 11 до 74 лет), однако пик заболеваемости приходится на 40–50 лет. Доброкачественные листовидные опухоли нами достоверно чаще обнаружены в более молодом возрасте – 38 лет (рис. 3).

По мере нарастания злокачественности процесса увеличиваются средние размеры новообразований: при доброкачественной листовидной опухоли – 6,9 см, при промежуточном варианте – 11,6 см, при злокачественном варианте и саркомах – 14,1 см.

При анализе возможностей различных методов исследования было обнаружено отсутствие достоверных диагностических критериев. Так, первичные заключения маммографического исследования совпали с гистологическим диагнозом лишь в 29% случаев при листовидных опухолях (n=147) и в 24% – при саркомах (n=39). Так называемая зона обеднения нами выявлена лишь в 21% случаев. Наибольшие трудности возникают при новообразованиях диаметром менее 5 см. Не установлено рентгенологических критериев, позволяющих отличить злокачественный вариант листовидных опухолей от саркомы молочных желез (рис. 4, 5).

Мы попытались выяснить возможности УЗИ молочных желез (21 больная с листовидными опухолями и 3 – с саркомой). Малое число наблюдений пока не позволило выявить четкие диагностические критерии, позволяющие различать гистологические варианты листовидных опухолей (рис. 6, 7). Единственный признак, обративший на себя внимание, – низкая скорость кровотока (2,4–6,4 см/сек), в том числе и пиковая.

Анализ возможностей цитологического исследования пунктатов опухолей показал, что первичные заключения в 29% случаев при листовидных опухолях и в 29% при саркомах соответствовали действительному диагнозу. Неудачи, на наш

взгляд, обусловлены особенностями гистологического строения опухолей и полиморфизмом (сочетание эпителиального и стромального компонентов, наличие кистозных полостей). Анализ предоперационных диагнозов показал, что последний лишь в 42% случаев соответствовал гистологическому заключению. Таким образом, в большинстве случаев диагноз неэпителиальной или фиброэпителиальной опухоли молочной железы явился диагнозом гистологическим.

При анализе лечебных подходов при доброкачественных и промежуточных листовидных опухолях у 144 больных (табл. 1) видно, что были использованы все варианты хирургических вмешательств. Чаще выполнялась секторальная резекция молочных желез. Использование мастэктомии или радикальной резекции обусловлено либо большими размерами опухолей, либо ошибками в диагностике. Увеличение объема оперативного вмешательства достоверно приводит к уменьшению вероятности развития местного рецидива. Так, если после секторальной резекции рецидив возник в 19,7% случаев, то после мастэктомии – в 4,8%. В целом рецидивирование отмечено в 19,4% случаев. Энуклеация опухоли в 100% приводит к развитию местного рецидива. Отдаленного метастазирования при указанных гистологических формах не отмечено. При данных гистологических вариантах достаточным объемом мы считаем секторальную резекцию; в случае тотального поражения молочной железы – мастэктомию.

Течение злокачественных листовидных опухолей (23 пациентки) обусловлено озлокачествлением стромального компонента (развитие саркомы на фоне листовидной опухоли). Анализ показал, что структура оперативных вмешательств существенно отличалась от таковой при доброкачественных опухолях. Различные варианты мастэктомии составили 76% (при этом частота рецидивов была более высокой – 26%). Рецидивирование после секторальной резекции отмечалось в 2 раза чаще, чем после мастэктомии (табл. 2). Метастазирование – гематогенное (легкие, кости, печень). Метастазов в регионарные лимфатические узлы нами не отмечено. Достаточный объем оперативного вмешательства – мастэктомия. Необходимости в выполнении лимфаденэктомии нет.

Лечение метастазов оказалось безуспешным; 5-летняя выживаемость составила 58,5%. Адъювантное лечение приводило к недостоверному улучшению результатов.

Самыми прогностически неблагоприятными являются саркомы молочных желез (53 женщины и 1 мужчина). Большие размеры опухолевого узла, быстрый рост новообразования и угроза в большинстве случаев его изъязвления предо-



Рис. 5. Рентгенограмма правой молочной железы в краниокаудальной проекции больной А., 20 лет. Нейрогенная саркома правой молочной железы. В верхненаружном квадранте определяется дольчатое узловое образование размером 7 × 6 см, контуры четкие, полоска просветления по периметру опухолевого узла



Рис. 6. Доброкачественная листовидная опухоль (больная К., 21 года). Гипоэхогенное образование с четкими ровными контурами, неоднородной структурой, щелевидные полости внутри образования



Рис. 7. Саркома молочной железы (больная М., 49 лет). Гипоэхогенное образование неоднородной структуры, с неровными нечеткими контурами, ободок инфильтрации

Таблица 1. *Лечение больных с доброкачественными и промежуточными вариантами листовидной опухоли*

Лечение	Число больных	
	всего	с местными рецидивами
Энуклеация опухоли	3	3
Секторальная резекция	117	23
Подкожная мастэктомия	4	1
Мастэктомия	10	0
Радикальная мастэктомия (по Пейти)	6	0
Химиотерапия, радикальная мастэктомия (по Маддену)	1	0
Радикальная резекция	2	1
Радикальная резекция, лучевая терапия	1	0
Итого	144	28 (19,4%)

Таблица 2. *Рецидивирование злокачественных листовидных опухолей в зависимости от вариантов лечения*

Лечение	Число больных	
	всего	с местными рецидивами
Секторальная резекция	3	2
Секторальная резекция + лучевая терапия	2	0
Подкожная мастэктомия	2	1
Мастэктомия	4	0
Радикальная мастэктомия по Маддену	3	1
по Пейти	5	2
по Холстеду + лучевая терапия	1	0
Радикальная мастэктомия + химиотерапия	3	0
Итого	23	6 (26,1%)

Таблица 3. *Особенности клинического течения сарком молочных желез в зависимости от вариантов первичного лечения*

Первичное лечение	Количество больных		Рецидивы		Метастазы	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Секторальная резекция	14	25,9	10	71	6	25
Мастэктомия	36	66,6	8	22,2	12	11,1
Химиотерапия	4	7,4	0		4	7,4
Всего	54		18	33,3	22	40,7

пределили необходимость хирургического лечения. Оперативное вмешательство в объеме секторальной резекции явно недостаточное – после него развитие рецидивов отмечено в 71% случаев, в то время как после мастэктомии – в 22%. В то же время у 12 из 18 пациенток с рецидивом опухоль оказалась ангиосаркомой. Необходимый и достаточный объем оперативного вмешательства при саркомах молочных желез – мастэктомия. Необходимости в выполнении лимфаденэктомии нет (ни разу не выявлено метастазов в регионарные лимфатические узлы). Отдаленное метастазирование отмечено в 41% случаев. Адьювантная терапия не способствует улучшению отдаленных результатов; при ее проведении отмечено некоторое ухудшение результатов лечения, что, на наш взгляд, обусловлено более выраженной исходной распространенностью процесса (табл. 3).

Послеоперационная лучевая терапия проводилась в 12 случаях, химиотерапия – в 9 (в том числе сочетание этих режимов – в 5), при которой использовались различные схемы: от монохимиотерапии ТИОТЭФ до применения препаратов платины и антрациклиновых антибиотиков.

Лечение метастазов проблематично. Лучевая терапия проводилась в 11 случаях, химиотерапия – в 18, в том числе в 9 осуществлено комбинированное лечение. В 2 случаях лечение было успешным: иссечение солитарного метастаза в легких (липосаркома) и полный эффект после 9 курсов химиотерапии при злокачественной фиброгистиоцитоме (карминомицин, винкристин, интерферон); 5-летняя выживаемость составила 37,8%.

Данные о выживаемости больных с различными морфо-

логическими вариантами опухоли представлена на рис. 8.

Мы не обладаем собственным опытом применения гормонотерапии. Тамоксифен использовался как шаг отчаяния в 2 случаях при неуклонном прогрессировании процесса.

Рецепторный статус проанализирован у 48 пациенток (30 больных листовидной опухолью и 18 – саркомой). Установлено, что по мере нарастания злокачественности процесса содержание рецепторов стероидных гормонов понижается, в том числе эстрогенов (ЭР) – на уровне тенденции, а прогестеронов (ПР) – с достоверными различиями.

Сопоставление уровня рецепторов и течения заболевания при доброкачественных и промежуточных листовидных опухолях показало обратно пропорциональную зависимость между ЭР и ПР (различия недостоверны), в то же время при злокачественных первичных новообразованиях в случае развития местных рецидивов рецепторположительных опухолей не отмечено.

При саркомах молочных желез различий в содержании рецепторов в первичных опухолях и при местных рецидивах не выявлено, в то время как в случае развития отдаленных метастазов в первичной опухоли отмечен более высокий уровень как ЭР, так и ПР.

Другим, не менее важным критерием, характеризующим опухолевый процесс, служит пролиферативная активность опухоли, выявляемая проточной цитофлюориметрией. По мере нарастания злокачественности процесса частота анеуплоидных опухолей (103 парафиновых блоков) увеличивается: при злокачественных листовидных опухолях анеуплоидия составляет 20%, при саркомах – более 92%. Отметим, что при благоприятном течении листовидных опухолей анеуплоидных образований не было.

Анализ распределения клеток по фазам клеточного цикла показал, что, помимо достоверных различий в содержании клеток в разных фазах цикла, при каждом из гистологических вариантов листовидных опухолей имелись значимые различия между первичной и рецидивной опухолью. Индекс пролиферации при доброкачественных и промежуточных листовидных опухолях в случае развития рецидива был достоверно выше, чем в опухолях с благоприятным течением, а при злокачественных листовидных опухолях соответствовал таковому при саркомах молочных желез. Развитие метастатического процесса при саркомах сопровождалось достоверно более высоким индексом пролиферации в первичных опухолях.

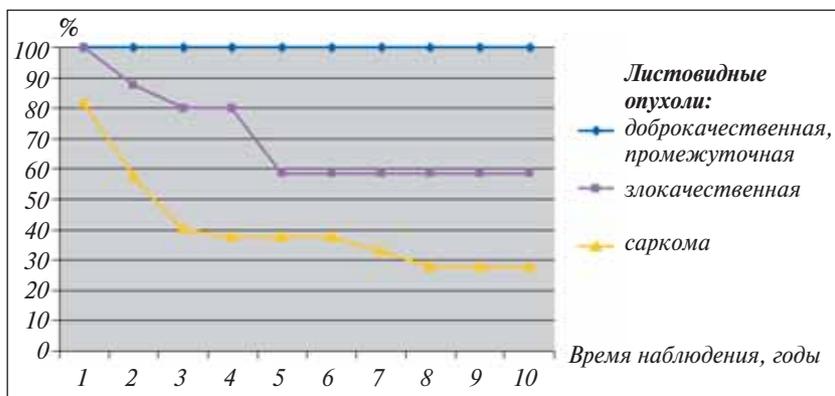


Рис. 8. Выживаемость пациентов (в %) при различных морфологических вариантах опухолей

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Существующие методы исследований (рентгенологическое, УЗИ молочных желез, рутинное цитологическое исследование с окраской по Лейшману), не обладая достоверными критериями диагностики неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочных желез, не позволяют дифференцировать различные гистологические варианты этих новообразований.

2. Необходимый и достаточный объем оперативного вмешательства при доброкачественной и промежуточной формах листовидной опухоли – секторальная резекция; при тотальном поражении молочной железы, при злокачественном варианте листовидных опухолей и саркомах молочных желез – мастэктомия; оснований для выполнения лимфаденэктомии нет.

3. Адювантная терапия при злокачественных листовидных опухолях и саркомах молочных желез не приводит к достоверному улучшению результатов лечения: безрецидивная 5-летняя выживаемость при злокачественных листовидных опухолях в случае проведения адъювантного лечения – $81,8 \pm 16,4\%$, без него – $53,4 \pm 17,0\%$ ($p > 0,05$); при саркомах – соответственно $33,73 \pm 12,5$ и $49,0 \pm 10,8\%$ ($p > 0,05$). Общая 5-летняя выживаемость при злокачественных листовидных опухолях составляет $58,5 \pm 15,0\%$, при саркомах – $37,8 \pm 8,5\%$.

4. Различные морфологические варианты листовидных опухолей достоверно отличаются по пролиферативным характеристикам: индекс пролиферации при доброкачественных листовидных опухолях составляет $20,08 \pm 1,35\%$, при промежуточных – $25,33 \pm 2,02\%$, при злокачественных – $31,23 \pm 2,71\%$ ($p < 0,05$). Индекс пролиферации при саркомах молочных желез соответствует таковому при злокачественных листовидных опухолях – $31,88 \pm 2,43\%$.

5. Высокая пролиферативная активность первичной опухоли при доброкачественных и промежуточных листовидных опухолях достоверно ($p < 0,05$) ассоциируется с развитием местного рецидива. Так, индекс пролиферации при развитии местных рецидивов достоверно превышал таковой при благоприятном течении заболевания (соответственно $26,78 \pm 1,41$ и $15,82 \pm 1,31\%$; $32,85 \pm 2,72$ и $22,39 \pm 1,37\%$).

6. Метастатический процесс при саркомах молочных желез достоверно чаще ($p < 0,05$) развивается в случае высоких значений индекса пролиферации первичной опухоли ($34,46 \pm 2,77\%$), при отсутствии отдаленных метастазов — в $26,35 \pm 0,69\%$.

7. Морфологический вариант опухоли взаимосвязан со степенью анеуплоидии новообразования. При доброкачественных и промежуточных листовидных опухолях анеуплоидных новообразований не отмечено, в то время как при злокачественных ее вариантах и саркомах молочных желез анеуплоидия выявлена соответственно в 20 и 92,3% случаев ($p < 0,05$).

8. По мере нарастания злокачественности новообразований (от доброкачественных листовидных опухолей до сарком молочных желез) понижается уровень ПР (соответственно $44,46 \pm 8,75$ и $9,05 \pm 2,57$ фмоль/мг белка; $p < 0,05$). Различия в уровне ЭР не достоверны.

9. Развитие рецидива при доброкачественном и промежуточном вариантах листовидных опухолей ассоциируется с более высоким уровнем ЭР по сравнению с таковым при благоприятном течении заболевания (соответственно $51,71 \pm 8,35$ и $24,53 \pm 7,34$ фмоль/мг; $p > 0,05$); изменения ПР имеют противоположную направленность, достигая максимальных значений в первичной опухоли при благоприятном течении заболевания ($48,97 \pm 8,64$ и $32,7 \pm 8,32$ фмоль/мг белка; $p > 0,05$).

10. При саркомах молочных желез уровень рецепторов стероидных гормонов в первичной опухоли в случае развития метастатического процесса выше, чем при его отсутствии (ЭР — соответственно $24 \pm 14,92$ и $10,02 \pm 3,56$ фмоль/мг белка; ПР — $15,9 \pm 5,24$ и $5,13 \pm 1,81$ фмоль/мг белка; $p > 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Воротников И.К. Листовидные опухоли и саркомы молочных желез. Клиника, диагностика, лечение: Дисс... докт. мед. наук. — М., 2000.
2. Barwijk-Machala M., Reszec J., Baltaziak M. et al. Proliferating activity in the epithelial and stromal component of fibroadenomas and phyllodes tumours of the breast // *Rocz Akad Med Bialymst.* — 2004;49 Suppl; 1:55–57.
3. Chen W.H., Cheng S.P., Tzen C.Y. et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 // *J. Surg. Oncol.* — 2005;91(3):185–194.
4. Gherardi G., Rossi S., Perrone S., Scanni A. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: fine-needle aspiration biopsy, immunocytochemistry, and clinicopathologic correlates // *Cancer.* — 2005;105(3):145–151.
5. Opric D., Granic M., Pupic G. et al. Morphological characteristics of the phyllodes tumours of the breast // *Med. Arh.* — 2004;58(4):220–222.
6. Sperberg J.T., Clayton J.W. 3rd, Masters G.A. Primary osteosarcoma of the breast // *Del. Med. J.* — 2005;77(1):11–14.
7. Tan P.H., Jayabaskar T., Chuah K.L. et al. Phyllodes tumors of the breast: the role of pathologic parameters // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2005;123(4):529–540.
8. Verfaillie G., Breucq C., Perdaens C. et al. Chondrosarcoma of the breast // *Breast J.* — 2005;11(2):147–148.