

Листовидные опухоли молочных желез

ДЕНЧИК ДАНИЛА АЛЕКСАНДРОВИЧ, ВОРОТНИКОВ ИГОРЬ КОНСТАНТИНОВИЧ,
БЫКОВА АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА, ЛЮБЧЕНКО ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА

В статье авторы рассматривают вопросы, связанные с диагностикой и лечением листовидных опухолей молочных желез, приводятся клинические случаи.

Ключевые слова: листовидные опухоли молочных желез
Malign Tumours 2012;2:40-43. © 2012 RUSSCO

В группу фиброэпителиальных опухолей молочной железы относят двухкомпонентные опухоли с пролиферацией соединительнотканного и эпителиального компонентов. Фиброаденомы — довольно частая опухоль молочной железы, а листовидные опухоли встречаются в онкологической практике сравнительно редко и не превышают 2% от всех фиброаденом [2]. 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 [1].

Фиброаденома — доброкачественная опухоль, развивающаяся из выстилки протоков и из стромы терминальной части протоковой системы и сочетающая в себе пролиферацию эпителиальных и стромальных элементов. Встречается преимущественно у молодых женщин, пик заболеваемости приходится на третье десятилетие жизни. Преимущественная локализация фиброаденомы — верхненаружный квадрант молочных желез, при этом правая и левая молочные железы поражаются с одинаковой частотой. Опу-

холь обычно одиночная, однако в 25 % случаев встречаются множественные синхронно и асинхронно развивающиеся узлы.

Подавляющее большинство описанных в мировой литературе листовидных опухолей молочных желез обнаружено у женщин. Описаны лишь единичные случаи развития данного новообразования у мужчин [5].

Листовидная опухоль может возникнуть практически в любом возрасте — от периода раннего полового созревания до старости. В доступной нам литературе этот временной интервал колеблется от 10 до 90 лет [6].

Этиология листовидных опухолей неясна, равно как и ее патогенез. Считается, что опухоль возникает под воздействием нарушения гормонального баланса в организме, и, в первую очередь, при нарушении содержания эстрогенов. Описаны случаи возникновения филоидной фиброаденомы и развитие ее рецидива во время беременности. Лактация и беременность являются факторами, стимулирующими рост опухоли [4].

Доброкачественные и злокачественные заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, заболевания печени, описаны как факторы, способствующие нарушению метаболизма гормонов и, как следствие, развитию данного новообразования [8].

Листовидная опухоль (листовидная фиброаденома, гигантская миксоматозная фиброаденома, интраканаликулярная фиброаденома с клеточной стромой, филоидная фиброаденома и др.) похожа на фиброаденому, однако характеризуется преобладанием соединительнотканного компонента. Листовидные опухоли представляют собой трудно диагностируемые образования с непредсказуемым течением, склонностью к рецидивированию и большой вероятностью озлокачествления. В Международ-

Место работы авторов: Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

Контактная информация: Денчик Данила Александрович, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Каширское шоссе 24, Москва 115478, Россия
Статья получена 01 мая 2012; утверждена в печать 06 августа 2012

ной гистологической классификации ВОЗ (1995) в разделе фиброэпителиальных новообразований выделена группа листовидных опухолей (9020/0) с 3-мя возможными формами — доброкачественной (рис.1), пограничной (рис.2) и злокачественной (рис.3).

Рис. 1. Доброкачественная форма листовидной опухоли. Ув. 100

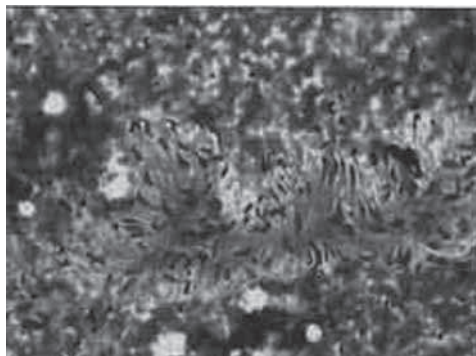


Рис. 2. Пограничная форма листовидной опухоли. Ув. 400

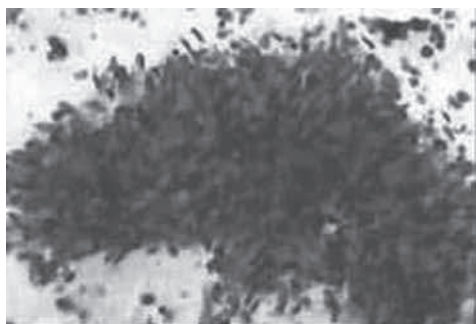


Рис. 3. Злокачественная форма листовидной опухоли. Ув. 1000



Листовидная опухоль отличается потенциальной возможностью трансформации в саркому молочной железы за счет злокачественных изменений в строме. Кроме того, наличие эпителиального компонента не исключает развития карциномы [2].

Также возможна малигнизация двух компонентов одновременно с развитием карциносаркомы.

Карциносаркома - очень редкая опухолевая патология, характеризуется малигнизацией как стромального, так и эпителиального компонента. Характерно как лимфогенное, так и гематогенное метастазирование.

Ведущим морфологическим признаком листовидных опухолей молочных желез является гиперцеллюлярность, богатство стромы веретенообразными клетками типа фибробластов. Отсутствие указанного признака исключает диагноз листовидной опухоли. С другой стороны, малигнизированную филлодную фиброаденому от "стромальной" саркомы молочной железы отличает наличие в ее составе эпителиальных структур.

Способность к рецидивированию и малигнизации с развитием саркомы молочной железы является основной особенностью листовидных опухолей. Наиболее частым и характерным клиническим симптомом листовидной опухоли считаются ее большие размеры. Описаны опухоли до 45 см в диаметре. Средний размер опухолей составляет от 5 до 9 см. При этом опухоль около 1,1 см может быть уже листовидной фиброаденомой [1]. Размер новообразования не является прогностическим фактором (описан случай метастазирования опухоли в 2 см), но большинство авторов указывают на большую частоту малигнизации опухолей больших размеров [9].

Клиническая картина не отличается специфичностью и варьирует от небольших опухолей с четкими контурами до новообразований, занимающих всю молочную железу. 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 [1].

Не установлено рентгенологических критериев, позволяющих отличить злокачественный вариант листовидных опухолей от саркомы молочных желез (рис. 4, 5).

Существующие методы исследований (рентгенологическое, УЗИ молочных желез, цитологическое), не обладают достоверными критериями диагностики неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочных желез, не позволяют дифференцировать различные гистологические варианты этих новообразований.

Необходимый и достаточный объем оперативного вмешательства при доброкачественной и промежуточной формах листовидной опухоли

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.

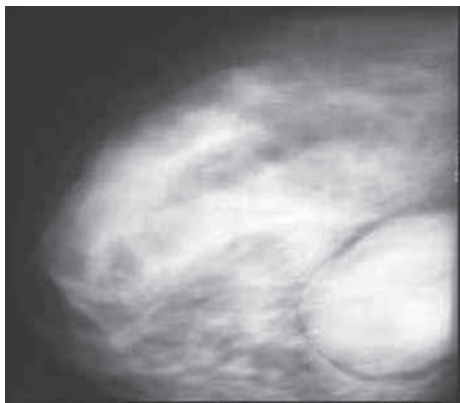


Рис.5. Рентгенограмма правой молочной железы краниокаудальной проекции больной А., 20 лет. Нейрогенная саркома правой молочной железы. В верхнем квадранте определяется дольчатое узловое образование размером 7*6 см, контуры четкие, полоска просветления по периметру опухолевого узла.



— секторальная резекция; при тотальном поражении молочной железы, при злокачественном варианте листовидных опухолей — мастэктомия; оснований для выполнения лимфаденэктомии нет [1].

Исследования последних лет выявляют существенные изменения генотипа в ядрах опухолевых клеток при листовидных опухолях [4].

Остается много вопросов, касающихся этиологии и патогенеза листовидных опухолей: почему некоторые опухоли рецидивируют, некоторые переходят в саркому молочной железы, а некоторые метастазируют?

Исследования на генетическом уровне в листовидных опухолях практически отсутствуют. Наиболее значимыми молекулярно-генетическими маркерами являются мутации и однонуклеотидные полиморфные варианты генов-супрессоров BRCA1/2, TP53 [3]. Аллельные потери

и цитогенетические перестройки зоны гена FHIT (локус D3S1300) 3p12-p14 были описаны как в стромальном, так и в эпителиальном компонентах листовидных опухолей. Эти данные подтверждают, что оба компонента являются частью неопластического процесса. Делеция короткого плеча хромосомы 1(1p) и аллельный дисбаланс были ассоциированы с более агрессивным течением и рецидивированием опухоли [10]. У пациентов с множественными и контралатеральными листовидными опухолями была определена специфическая панель локусов с потерей гетерозиготности (LOH), которая не характерна для фиброаденом [11]. Первичные листовидные опухоли и их рецидивы имели единую клональную природу, а специфический локус LOH был также характерен для патологической прогрессии и метастазирования. В этом же исследовании получены данные, подтверждающие, что злокачественные эпителиальный и стромальный компоненты имеют единый генотип LOH, определяющий общий патобиологический механизм [11]. В работе K. Rhiem и соавт., обнаружена ассоциация миссенс-варианта R1699W гена BRCA1 с развитием злокачественной листовидной опухоли молочной железы. Авторы считают, что у носителей этой редкой делетирующей (изменяющей функцию белка) герминальной мутации гена BRCA1 высока вероятность развития данного гистопатологического варианта [7]. Показано так же, что аллельная потеря локуса D22S264 гена TP53 определяет прогрессию листовидных опухолей.

На наш взгляд ответ на часть вопросов может дать клинико-генетическое исследование листовидных опухолей с учетом генетических изменений структурно-функциональных перестроек генов (BRCA1/2 и TP53).

Работа частично поддержана грантом Министерства образования и науки Российской Федерации №16.512.11.2094

ЛИТЕРАТУРА

1. Воротников И.К., Богатырев В.Н., Корженкова Г.П. Листовидные опухоли и саркомы молочных желез: клиника, диагностика, лечение// Маммология-№1- 2006. С. 20-23.
2. Григорук О.Г., Богатырев В.Н., Лазарев А.Ф., Соколова В.К., Фролова Т.С., Бабулина Л.М. Цитологическая диагностика листовидных опухолей и сарком молочной железы// Маммология- №1- 2005. С 30-32.
3. Любченко Л. Н., Портной С. М., Поспехова Н. И. и др. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы // Молекул. мед. - № 1-2007. С. 8-9.
4. Draghi F., Sabolla L., Campani R. Radiol-Med-Torino. 1996 May. 91(5). P.585-590.

5. Kahan Z., Toszegi A.M., Szarvas F. et al. Recurrent phyllodes tumor in a man. *Pathology Research and Practice*. 1997. 193/9. P.653-658.

6. Mallebre B., Ebert A., Perez-Canto A. et al. Cystosarcoma phylloides of the breast. A retrospective analysis of 12 cases. *Geburtshilfe-Frauenheilkd.* 1996 Jan. 56(1) P. 35-40.

7. Reiem K., Flucke U., Engel C. et al. Associated of the BRCA1 missense variant R1699W with a malignant phyllodes tumor of the breast // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 2007. — Vol. 176. — P.76—79.

8. Salvadori B., Cusumano F., Del Bo R. Chirurgia e tumori fillodi deiia mammella. *Argomenti oncol.* 1990. 11.

№ 2. P. 157-163.

9. Salvadori B., Cusumano F., Del Bo R. *Argomenti oncol.* 1th ed. — UFO, 1990. — P. 157—163.

10. Sawyer E., Hanby A., Lakhani S. et al. Molecular analysis of phyllodes tumors reveals distinct changes in the epithelial and stromal components // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 156, N 3. — P. 1093—1098.

11. Wang Z., Buraimoh A., Iglehart J. et al. Genome-wide analysis for loss of heterozygosity in primary and recurrent phyllodes tumor and fibroadenoma of breast using single nucleotide polymorphisms array // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2006. — Vol. 97, N 3. — P. 301—309.