

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П.Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра онкологии

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н.Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Ван Шу

**Выявление и лечение неэпителиальных злокачественных
опухолей молочной железы**

14.01.12- онкология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
заведующий кафедрой
онкологии ПСПбГМУ им.
акад. И. П. Павлова,
Доктор медицинских наук
Семиглазов В.В.

Санкт-Петербург 2017

Содержание

Список использованных сокращений и терминов.....	
Введение.....	
ГЛАВА I	
Обзор литературы.....	
1.1 Диагностика и лечение филоидных опухолей молочной железы.....	
1.2 Диагностика и лечение сарком молочной железы	
ГЛАВА II	
Материалы и методы исследования.....	
2.1 Общая характеристика больных.....	
2.2 Маммография.....	
2.3 Ультрасонография	
2.4 Эластография.....	
2.5 Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование.....	
2.6 Патоморфологическое исследование.....	
2.7 Характеристика методов лечения	
2.8 Методы статистического исследования.....	
ГЛАВА III	
3.1 Эффективность клинико-инструментальных методов диагностики.	
3.2 Клинические характеристики филоидных опухолей.....	
3.3 Патоморфологическая характеристика филоидных опухолей.....	
ГЛАВА IV	
Эффективность хирургического лечения при филоидных опухолях молочной железы.....	
ГЛАВА V	
Особенности диагностики и лечения сарком молочной железы.....	
Глава VI	
Обсуждение результатов исследования.....	

Заключение.....	
Выводы.....	
Практические рекомендации.....	
Список литературы:.....	
Приложения.....	

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

ИГХ-иммуногистохимическое исследование

МГ – маммография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПР – прогестероновые рецепторы

РМЖ – рак молочной железы

СА-саркома

СЭГ – соноэластография

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗИ-КУ – ультразвуковое исследование с контрастным усилением

ФА – фиброаденома

ФО – филоидная опухоль

ЦДК –цветное доплеровское картирование

ЭР – эстрогеновые рецепторы

AUC - Area Under Curve – площадь под кривой

HER2 - Human Epidermal growth factor Receptor 2 – рецептор эпидермального фактора роста 2

ROC - Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника

STR – коэффициент жесткости

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Неэпителиальные злокачественные опухоли молочной железы относительно редкая, гетерогенная и наименее изученная группа заболеваний молочной железы. На их долю приходится приблизительно 2% от всех злокачественных новообразований молочной железы. К данной группе можно отнести как неэпителиальные, так и фиброэпителиальные опухоли, прежде всего филлоидные опухоли и саркомы (Confavreux С., 2006). Филлоидные (листовидные) опухоли (ФО) рассматриваются в данной группе в связи с тем, что эти новообразования морфологически неоднородны и включают как эпителиальный, так и мезенхимальный компоненты. Как правило, злокачественный потенциал опухоли определяется малигнизацией неэпителиального (мезенхимального) компонента. При этом малигнизации нередко подвергается сравнительно небольшая часть опухоли, в то время как остальная ее часть может иметь морфологические признаки доброкачественного процесса (Aranda F., 1994), что нередко приводит к ошибочному патоморфологическому заключению. По данным международных исследований частота злокачественных вариантов ФО колеблется в широких пределах: от 2% до 45% (Bennett, 1992; Chua, 1989; Ciatto., 1992; Hines., 1987 и др.). Примерно в 25% случаев отмечается расхождение морфологических заключений при изучении препаратов разными патоморфологами (Contarini O., 1982, Hart J., 1988). Цитологическое исследование оказывается информативным лишь у трети больных с данным заболеванием (Deen S.,1999). Кроме того, отсутствие патогномичных рентгенологических и клинических симптомов также затрудняет первичную диагностику ФО и не позволяет дифференцировать доброкачественные формы листовидной опухоли (особенно небольших размеров) от злокачественных или от других доброкачественных заболеваний молочной железы.

Гетерогенность опухолей, ошибки патоморфологического исследования материала биопсии, отсутствие стандартов интерпретации гистологической картины препятствуют точной диагностике ФО. В результате, даже при использовании всего комплекса диагностических мероприятий правильный диагноз на предоперационном этапе удается установить не более чем в 10%-23% случаев (Lee A., 2007; Foxcroft L., 2007; Shahbahang M., 2002).

Пока не решены вопросы эффективного лечения ФО. В частности, нет единого подхода к тактике хирургического лечения. При доброкачественных вариантах некоторые авторы предлагают выполнять секторальную резекцию, а при злокачественных – ампутацию молочной железы (Chua C.L., 1989). Другие авторы настаивают на необходимости выполнения мастэктомии вне зависимости от морфологического варианта опухоли и ее размера, учитывая высокую частоту возникновения рецидивов при уменьшении объема операций (Mangi AA, 1999). В настоящее время продолжается поиск клинических, морфологических и молекулярных факторов, влияющих на риск возникновения рецидива.

Эффективность лучевой терапии в адьювантном режиме недостаточно изучена. Использование данного метода при рецидивах опухоли или регионарных метастазах в большинстве случаев не позволяет добиться существенного эффекта (Chen W., 2005). Данные опухоли обладают минимальной чувствительностью к химиотерапии, хотя в ряде случаев удается добиться ремиссии при метастатических формах листовидной опухоли. Активный анализ биологических характеристик ФО создает предпосылки к разработке таргетной терапии данной патологии.

Саркомы молочной железы встречаются реже чем филоидные опухоли, составляя не более 1% от всех злокачественных новообразований молочной железы. Саркомы молочной железы на ранних стадиях развития не имеют специфических клинических и лучевых диагностических признаков. Только быстрый рост, крупный размер опухоли и наличие метастазов

позволяют заподозрить саркому. Основным методом лечения таких пациентов считается хирургический. Данные опухоли, как правило, подлежат радикальной мастэктомии. Возможно выполнение и органосохраняющих операций. Однако сведения, касающиеся оптимального объема хирургического вмешательства, противоречивы. Учитывая морфологическую гетерогенность сарком молочной железы, эффективность лучевой терапии и системного лечения зависит от гистологического варианта опухоли и других клинико-морфологических факторов (Callery С., 2005; Sher Т., 2007).

Пока еще недостаточно изучены клинические, морфологические и молекулярно-генетические факторы, способные предсказать прогноз, а также определить чувствительность неэпителиальных опухолей к лучевой терапии или системному лечению.

Таким образом, в настоящее время нет четких алгоритмов диагностики и лечения больных с неэпителиальными опухолями. Все сказанное свидетельствует об актуальности темы диссертационного исследования.

Цель исследования

Улучшить качество ранней диагностики и определить пути улучшения результатов лечения больных с неэпителиальными злокачественными опухолями молочной железы.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность различных методов лучевой диагностики и определить место соноэластографии и ультрасонографии с контрастным усилением в диагностике неэпителиальных злокачественных опухолей молочной железы. Сопоставить полученные при инструментальном исследовании характеристики опухоли с данными патоморфологического исследования.

2. Разработать алгоритм ранней диагностики неэпителиальных злокачественных опухолей молочной железы
3. Изучить отдаленные результаты лечения больных неэпителиальными опухолями в зависимости от объема хирургического вмешательства, морфологических и биологических характеристик опухолей.
4. Проанализировать экспрессию иммуногистохимических маркеров, характерных для сарком мягких тканей, и оценить их влияние на клиническое течение и прогноз при неэпителиальных злокачественных опухолях молочной железы.
5. Определить диагностическую ценность показателя клеточной плотности при различных вариантах филоидных опухолей и саркомах.

Научная новизна

Впервые изучена эффективность эластографии и ультрасонографии с контрастным усилением при неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолях молочной железы. На основании полученных результатов создан алгоритм лучевой диагностики данных заболеваний. Впервые в России изучена экспрессия ряда иммуногистохимических маркеров при различных вариантах филоидных опухолей и оценено их влияние на отдаленные результаты лечения. Проанализированы результаты хирургического лечения и предложен алгоритм выбора объема операции при ФО и саркомах.

Практическая значимость

Разработанный алгоритм лучевой диагностики позволяет дифференцировать злокачественные опухоли мезенхимального происхождения от фиброаденом, что крайне необходимо при планировании объема хирургического вмешательства. Выявленная в ходе исследования высокая экспрессия в опухолевой ткани нескольких иммуногистохимических маркеров свидетельствует о целесообразности поиска эффективной

таргетной терапии злокачественных вариантов ФО и сарком молочной железы.

Реализация результатов работы

Результаты работы используются в практической и научно-исследовательской работе ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и внедрены в учебный процесс кафедры онкологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Положения, выносимые на защиту

1. Включение в стандартный алгоритм диагностики опухолей молочной железы (пальпация, маммография, УЗИ) соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением увеличивает его диагностическую точность.

2. Автоматизированный подсчет клеточной плотности неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей позволяет получить дополнительную информацию при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных вариантов заболевания.

3. Для филлоидных опухолей характерно наличие экспрессии ряда ИГХ маркеров, свидетельствующих об их общем происхождении с саркомами мягких тканей.

4. Экспрессия маркеров клеточной пролиферации (Ki67 и Phh3) схожа при доброкачественном и пограничном вариантах ФО, но достоверно ниже, чем при злокачественном варианте. Целесообразно выделение только двух вариантов опухоли: доброкачественный и злокачественный.

5. Риск местного рецидива и общая выживаемость зависят от морфологического варианта неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей. Объем хирургического вмешательства достоверно влияет на показатели безрецидивной выживаемости.

Апробация диссертации

Основные результаты диссертации представлены на LXXVI научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины - 2015», VI международном молодежном медицинском конгрессе "Санкт-Петербургские научные чтения-2015», LXXVII ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины - 2016», LXXVIII Научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2017», на Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы», Москва, 2 февраля 2017.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проанализированы современные данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, выполнен набор ретроспективного и проспективного материала, прослежено выполнение всех диагностических и лечебных процедур больными проспективной группы, проанализирована информация о лечении больных с неэпителиальными и фиброэпителиальными опухолями молочной железы, выполнено иммуногистохимическое исследование большей части, включенных в исследование больных.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 134 страницах машинописного текста, включает 22 таблицы и 47 рисунков. Список литературы состоит из 147 источников, в том числе 5 отечественных и 142 иностранных авторов.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Диагностика и лечение филлоидных опухолей молочной железы

Неэпителиальные злокачественные опухоли молочной железы относительно редкая, гетерогенная и наименее изученная патология. На их долю приходится приблизительно 1-2% от всех злокачественных новообразований молочной железы. К данной группе можно отнести как неэпителиальные, так и фиброэпителиальные опухоли, прежде всего листовидные опухоли (0.3-1%) и саркомы (0.2-0.6%) [2, 5, 37]. Филлоидные (листовидные) опухоли также могут быть рассмотрены в данной группе, так как они морфологически неоднородны и включают как эпителиальный, так и мезенхимальный компонент, которые потенциально склонены к малигнизации. При этом озлокачествлению нередко подвергается лишь часть опухоли, которая сохраняет и элементы доброкачественного процесса [11]. Впервые филлоидные опухоли были описаны J.Müller в 1838 году [88]. Им был предложен термин «филлоидная цистосаркома». Классическое название фиброэпителиальных опухолей «филлоидная цистосаркома» обусловлено наличием макроскопически определяемых кист. Однако термин не совсем правильный, так как большинство этих опухолей имеют доброкачественное течение [79]. В настоящее время в литературе встречается более 60 синонимов данного заболевания, однако эксперты Всемирной организации здравоохранения считают, что с морфологической точки зрения наиболее подходящим термином является – филлоидная опухоль [139]. Учитывая широкое разнообразие вариантов клинического течения и патоморфологических характеристик это новообразование следует рассматривать как целый комплекс опухолей фиброэпителиального происхождения.

Точных данных об этиологии и патогенезе филлоидных опухолей нет. Предполагается, что они патогенетически могут быть связаны с классическими фиброаденомами, однако убедительных доказательств

развития этих опухолей из фиброаденом также нет. Филлоидные опухоли исходят из перидуктальной стромы и содержат небольшое количество дольковых эпителиальных элементов. Считается что индукция стромального компонента может быть связана с факторами роста, продуцируемыми эпителием молочной железы. Особое внимание уделяется эндотелину-1, который может стимулировать рост фибробластов молочной железы [141]. Повышенный уровень данного пептида обнаружен в филлоидных опухолях [128]. Фактор выявляется и в нормальной ткани железы, что предполагает возможность паракринной стимуляции роста стромального компонента ФО. Пусковым механизмом опухолевого роста возможно является травма, лактация, беременность и избыточный уровень эстрогенов. Кроме того, рассматривается модель стромальной и эпителиальной взаимосвязи, потеря которой ведет к увеличению пролиферативной активности стромы и повышенному ангиогенезу. Молекулярный анализ указывает на целый ряд генетических нарушений при ФО. В частности, A.Kuijper обнаружил утрату участков хромосом 1q, 4p, 10, 13q, 15q, 16, 17p, 19 и X и дупликацию 1q, 2p, 3q, 7p, 8q, 16q, 20 [67]. Эти изменения не связаны со степенью злокачественности ФО, однако могут играть определенную роль в патогенезе и канцерогенезе.

Филлоидные опухоли могут возникать практически в любом возрасте, однако наибольшая частота заболевания регистрируется у женщин 40-50 лет [76]. Таким образом, эти опухоли развиваются в среднем на 20 лет позже, чем классические фиброаденомы и на 20 лет раньше, чем рак молочной железы. У мужчин филлоидные опухоли встречаются крайне редко, в литературе описано лишь несколько случаев заболевания на фоне гинекомастии. ФО встречаются во всех странах с разной частотой, однако наибольшее число случаев зафиксировано в странах Азии с тенденцией их более частого развития в молодом возрасте [32].

К сожалению, клинические данные и методы инструментальной лучевой диагностики не позволяют в большинстве случаев поставить

точный диагноз на предоперационном этапе, так как нет четких характеристик, позволяющих дифференцировать доброкачественные формы листовидной опухоли (особенно небольших размеров) от злокачественных или от других доброкачественных заболеваний молочной железы. По данным С.Л.Сhua из 106 больных с листовидными опухолями в 71% случаев на предоперационном этапе был поставлен диагноз фиброаденома [32]. Цитологическое исследование позволяет установить диагноз лишь у трети больных с данным заболеванием [40]. При использовании всего комплекса диагностических мероприятий правильный диагноз на предоперационном этапе удастся установить не более чем в 10%-23% случаев [47, 71].

Лучевая диагностика. По мнению ряда авторов маммография редко позволяет поставить правильный диагноз, особенно при ФО небольшого размера. Рентгенологически ФО может напоминать фиброаденому и характеризуется однородной тенью с четкими и ровными контурами. При больших размерах опухоли и тщательном сборе анамнеза диагноз можно поставить более точно. Наличие таких признаков как крупный размер опухоли, рентгенологически плотная и неоднородная полинодозная (иногда с кистозными включениями) структура позволяет заподозрить ФО. Однако дифференцировать доброкачественный вариант ФО от злокачественного маммографически крайне сложно. Даже такие неблагоприятные признаки как быстрый рост и большие размеры опухоли не всегда говорят о развитии злокачественного варианта ФО [1].

Ультразвуковое исследование позволяет оценить внутреннюю структуру ФО. На эхограмме опухоль, как правило, имеет ровные контуры, иногда видны кистозные щелевидные полости, часто отсутствует акустическая тень. При злокачественном и пограничном вариантах ФО контуры могут быть неправильные. В исследовании С.Wiratkarun и ряде других работ доказано, что одним из наиболее надежных признаков ФО является наличие кистовидных полостей в пределах солидного узла [138]. Другие же авторы считают, что данный признак не является

патогномичным для ФО и может встречаться и при других опухолях, имеющих четкие контуры, например, при фиброаденомах или медуллярном раке [28, 145]. Чао выделил три ультразвуковых признака, характерных для ФО: хорошо очерченная дольковая опухоль, с неоднородным эхо сигналом и отсутствием микрокальцинатов [29]. Однако дифференцировать различные варианты неэпителиальных опухолей, ориентируясь на такие УЗИ признаки, также достаточно сложно. Только сопоставление с клиническими данными и клиническим течением процесса позволяет заподозрить злокачественный вариант ФО.

Таким образом, не существует патогномичных маммографических и УЗИ признаков ФО. Однако крайне важно дифференцировать ФО от других опухолей, так как, например, при фиброаденоме возможно лишь наблюдение, при ФО же необходимо хирургическое лечение в любом случае. Это требует изучения эффективности дополнительных методов инструментальной диагностики [79].

Одним из таких методов в настоящее время можно считать магнитно-резонансную томографию. При МРТ листовидные опухоли могут иметь как гомогенную, так и гетерогенную структуру. Опухоль может представлять, разделенный перегородками многоузловой (дольчатый) конгломерат с высокой интенсивностью сигнала. Часто хорошо визуализируются щелевидные кистозные полости, характеристики которых позволяют иногда дифференцировать различные варианты ФО. Кистозные полости с ровными краями и гомогенным гипоинтенсивным сигналом более характерны для доброкачественного варианта ФО, в то время как кистозные полости с неправильными краями и сигналом гетерогенной интенсивности – для злокачественного варианта [140]. При контрастном усилении наблюдаются очаги кровоизлияния или некроза [48]. BI-RADS категории, оцененные по данным МРТ, наиболее достоверно (по сравнению с маммографией и УЗИ) коррелируют с гистологическим вариантом опухоли. По данным Tan Y.

диагностическая точность МРТ при использовании BI-RADS категорий составляет 95,8% [119].

Патоморфология неэпителиальных опухолей. Цитологическое исследование нередко используется в диагностике неэпителиальных опухолей, однако информативность данного метода зачастую невелика и составляет по различным данным 30-60%. Иногда цитологически легче отличить доброкачественный вариант ФО от злокачественного, чем дифференцировать доброкачественный вариант ФО от фиброаденомы [40]. Наличие стромальных клеток, изолированных мезенхимальных клеток, гигантских клеток инородного тела, биполярных голых ядер и отсутствие апокринной метаплазии говорит о высокой вероятности ФО. Сочетание в мазках стромальных и эпителиальных клеток подтверждает диагноз [2, 105, 114]. Однако при злокачественном варианте ФО эпителиальный компонент в мазках может отсутствовать.

Наиболее информативным является гистологическое исследование материала трепан-биопсии или послеоперационного препарата. Небольшие опухоли макроскопически на разрезе гомогенно белого цвета, имеют дольчатую поверхность и напоминают фиброаденому. Крупные опухоли на разрезе красного или серого цвета с явлениями фиброгиалиноза и геморрагии, а также участками некроза и кистозными полостями. ФО, как правило, не имеют истинной капсулы [54]. Микроскопически листовидные опухоли могут иметь морфологические характеристики присущие как фиброаденомам, так и саркомам высокой степени злокачественности. Нередко сложно дифференцировать ФО и фиброаденомы даже на основании гистологического исследования. При доброкачественном варианте ФО отсутствие выраженной атипии и низкая митотическая активность могут затруднять диагностику процесса. Существенное преобладание при ФО стромальной клеточности и наличие стромальных митозов помогают поставить правильный диагноз. При гистологическом исследовании необходимым условием, подтверждающим диагноз ФО, является наличие

эпителиального и соединительнотканного компонентов. Последний, как правило, преобладает. Кроме того, только опухолевые клетки стромы злокачественного варианта ФО являются основным источником местных рецидивов и метастазов [46]. Гистологически отдаленные метастазы имеют только стромальные элементы и не содержат эпителиальный компонент [120, 131, 45]. Эпителиальный компонент при метастазах ФО казуистика [17]. Если в первичной опухоли с саркоматозной дифференцировкой отсутствует эпителиальный компонент такое новообразование необходимо рассматривать как саркому мягких тканей, локализирующуюся в молочной железе.

ФО характеризуются широким гистологическим разнообразием. Даже в пределах одной опухоли нередко встречается гетерогенная структура, включающая элементы как доброкачественного, так и злокачественного строения. Некоторые очаги малигнизации, пропущенные при патоморфологическом исследовании ввиду их минимальных размеров в дальнейшем могут реализоваться в виде местных рецидивов или отдаленных метастазов.

При морфологической оценке ФО наиболее часто используют пять критериев: стромальная клеточность, преобладание стромального компонента, количество митозов, клеточная атипия и характер границ опухоли. На основании этих параметров ВОЗ выделила три гистологических варианта ФО: доброкачественный, пограничный и злокачественный. Azzopardi, включив в критерии оценки плеоморфизм клеток, предложил аналогичную классификацию ФО [12]. Кроме того, используется классификация, предложенная Стенфордской медицинской школой, согласно которой распределение на варианты основывается на наличии ряда морфологических характеристик: саркоматозная строма, преобладание стромального компонента, высокий митотический индекс и инфильтративные края. При доброкачественном варианте таких признаков не будет, тогда как при пограничном может встречаться одна или две из вышеуказанных характеристик. При злокачественном варианте

регистрируются все эти параметры. Доброкачественные и злокачественные варианты, как правило, легко дифференцировать от других опухолей. Сложнее дифференцировать пограничный вариант, который может иметь характеристики, которые сами по себе присущи некоторым другим опухолям молочной железы [116].

Существуют и другие похожие классификации. Однако ряд авторов считает, что нет необходимости в выделении различных вариантов листовидных опухолей [81] и говорят о том, что гетерогенность опухолей, ошибки исследования операционных препаратов, отсутствие стандартов интерпретации гистологической картины не позволяют определить истинную частоту доброкачественных и злокачественных форм заболевания, что делает разделение этих новообразований на типы достаточно условным. В частности, нет объективных критериев четкого разделения на минимальную, умеренную и выраженную стромальную клеточность и атипию. В результате, по данным международных исследований частота злокачественных вариантов колеблется в широком диапазоне от 2% до 45% [18, 33, 35]. Кроме того, примерно в 25% случаев отмечается расхождение морфологических заключений при изучении одного и того же препарата разными патоморфологами [38, 53]. Нередко встречается гетерогенная структура ФО с участками характерными как для доброкачественного, так и пограничного и/или злокачественного вариантов опухоли. Разные морфологи могут по-разному интерпретировать картину таких опухолей [17].

Для уточнения диагноза и оценки прогноза заболевания последние годы изучается молекулярный профиль не только рака молочной железы, но и неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочной железы.

В исследовании Lae M. и соавт. (2007) [73] различные варианты хромосомных aberrаций выявлены в 55%, 91% и 100% доброкачественных, пограничных и злокачественных вариантов ФО. При пограничном и злокачественном вариантах в основном обнаружена амплификация 1q и делеция 13q хромосомных регионов. Такие нарушения при

доброкачественных вариантах практически не встречались. На основании указанных генетических маркеров авторы предлагают выделять только два варианта ФО: доброкачественный и злокачественный.

В ряде исследований выявлена мутация гена MED 12 (mediator complex subunit 12) при фиброаденомах [73]. Аналогичная мутация обнаружена при всех вариантах ФО [91]. По данным Ng et al. [91] при мутации MED12 отмечаются более высокие показатели безсобытийной выживаемости. Такая мутация при ФО выявляется только в стромальном компоненте, но не в эпителиальном.

Vidal [132] проанализировал 105 генов ассоциированных с раком молочной железы у 55 больных с фиброэпителиальными новообразованиями. Молекулярный профиль доброкачественного варианта был схож с профилем фиброаденом, а большинство доброкачественных и пограничных вариантов ФО соответствовали нормально-подобному подтипу РМЖ, тогда как злокачественный вариант соответствовал низкоклаудиновому и базальноподобному подтипам РМЖ.

Кроме того, при ФО выявляют мутации генов FLNA, SETD2, KMT2D, BCOR и MAP3K1, которые при фиброаденомах встречаются крайне редко. При пограничных и злокачественных вариантах ФО могут выявляться мутации в генах NF1, RB1, TP53, PTEN, ERBB4 и EGFR [59, 62, 69, 123]. Несмотря на то, что в настоящее время имеются большие возможности в плане оценки биологических характеристик ФО, молекулярные методы диагностики пока не нашли широкого клинического применения.

Особенности клинического течения. Средний размер впервые выявленных ФО составляет 4 см, в 20% случаев регистрируются опухоли размером более 10 см, иногда они могут достигать гигантских размеров – 40 см и более. По данным ряда авторов размер опухоли может коррелировать с вариантом ФО. В частности, средний размер злокачественных вариантов ФО 15.8 см, промежуточных – 12.5 см, доброкачественных – 5.8 см. Такая разница в размере может быть связана с высокой частотой быстрорастущих

злокачественных вариантов. Кроме того, не исключена трансформация небольших доброкачественных вариантов в злокачественные с их дальнейшим ростом [66, 95, 104, 137,]. В большинстве случаев листовидные опухоли характеризуются относительно быстрым ростом и клиническими признаками доброкачественного процесса. Однако возможно двухфазное клиническое течение – длительный период стабилизации сменяется достаточно быстрым ростом. Это может свидетельствовать о злокачественном варианте происхождения опухоли. В исследовании L.Leeberman при ФО размером более 3 см риск злокачественного роста составил 3.87 ($p < 0.004$), при этом все опухоли более 8 см оказались злокачественными [72]. Время удвоения опухоли в данном исследовании при злокачественном варианте оказалось в 4 раза меньше, чем при доброкачественном. Однако быстрый рост и крупные размеры все же не всегда говорят о малигнизации опухоли. Большинство злокачественных вариантов ФО при широком иссечении (хирургический край более 10 мм) не рецидивирует и не метастазирует. В то время как некоторые гистологически доброкачественные варианты, особенно при размере более 5 см, могут обладать агрессивным клиническим течением. Некоторые авторы считают, что все гистологические варианты листовидных опухолей необходимо считать потенциально злокачественными [4, 38, 107].

Пока не выявлено надежных прогностических факторов местного рецидивирования при филоидных опухолях. Относительную прогностическую значимость имеет возраст пациенток. У подростков опухоли обладают доброкачественным течением вне зависимости от гистологической структуры. В остальных возрастных группах такой закономерности в большинстве исследований не обнаружено. В работе G. Spitaleri прогностически неблагоприятным является возраст моложе 34 лет, с увеличением же возраста пациенток риск рецидива уменьшается [115]. Роль размера опухоли пока остается неясной. В ряде исследований рассматривается влияние размера опухоли на частоту развития местных

рецидивов, в большинстве из них выявлена низкая частота рецидивов при опухолях менее 2 см [15, 35]. В исследовании Narayanakar RP при размере опухоли более 10 см частота рецидивов составила 45.28%, при 5-10 см – 23.45%, при размере менее 5 см – 17.85% [90]. По данным Pezner и соавт. частота рецидивов (> 15%) нарастает при опухолях более 2 см при выполнении сохраненных операций и опухолях более 10 см при выполнении мастэктомии [101]. Однако в целой серии работ не обнаружено существенного влияния размера опухоли на частоту развития местных рецидивов [103, 106]. Позитивные края резекции также является прогностически неблагоприятным признаком, особенно в группе больных со злокачественным вариантом ФО [115]. В среднем частота местных рецидивов при позитивном крае по различным источникам достигает 31,5%. Нарастание частоты местных рецидивов регистрируется при ширине края резекции менее 1 см [31]. В некоторых исследованиях выявлено, что частота местных рецидивов коррелирует в большей степени с состоянием или шириной края резекции, чем с гистологическим вариантом или размером опухоли [23, 64, 78, 108]. Другие же авторы указывают на высокую частоту местных рецидивов при пограничном и злокачественном вариантах опухоли [79]. В частности, частота рецидивов по данным литературы составляет 10-17%, 14-25% и 23-30% при доброкачественных, пограничных и злокачественных вариантах ФО, соответственно [70]. Интересно, что по данным Karim et al. у пациентов из стран Азии частота рецидивов выше, чем в неазиатских группах [61]. При местном рецидиве степень злокачественности может быть выше, чем при первичной опухоли. Некоторые исследователи полагают, что это может быть связано с недостаточно адекватным исследованием первичной опухоли, а также может быть обусловлено гетерогенностью опухоли, ростом стромальных субклонов или потерей стромально-эпителиальной зависимости [17].

Частота отдаленных метастазов при злокачественной ФО варьирует по данным литературы в широком диапазоне от 6.6% до 70%. Наиболее часто

поражаются легкие (84.5%) и кости (39%) [60, 106]. По сведениям Karigis [60] и West [130] у пациентов с отдаленными метастазами в 60-85% случаев имеются и местные рецидивы. На риск развития отдаленных метастазов влияет размер опухоли [39] и ряд гистологических характеристик опухоли. В некоторых работах прогностически неблагоприятным оказалось сочетание таких параметров как преобладание стромального роста, некроз опухоли, наличие смешанного мезенхимального компонента, высокая митотическая активность, клеточная атипия [18, 36, 56, 135]. Изолированная оценка каждого из этих параметров не выявила их предиктивной ценности. Однако в ряде исследований такие факторы как преобладание стромального роста и ее некроз имели достоверное влияние на прогноз заболевания [54]. В некоторых исследованиях при многофакторном анализе только гистологический вариант опухоли оказался единственным независимым прогностическим фактором. В частности, по данным центра MD Anderson показатели 10-летней общей выживаемости при доброкачественном и пограничном вариантах ФО составили 79%, в то время как при злокачественном – только 42% [13].

M.Reinfuss, используя гистологические критерии, предложенные Azzopardi и Salvalori [110], показал что гистологический вариант имеет независимое прогностическое значение. В его исследовании 5-летняя выживаемость при доброкачественном варианте составила 95.7%, - при промежуточном - 73.3% и при злокачественном - 66.1% [27]. Chaney, объединив доброкачественный и пограничный варианты в одну категорию, показал, что 5-летняя выживаемость при доброкачественном варианте составляет 91%, а при злокачественном 82%, а 10-летняя падает до 79% и 42% соответственно [27].

Отдаленные метастазы практически не встречаются при доброкачественном варианте ФО, редко при промежуточном, наиболее часто при злокачественном (в среднем 25%). В результате многие исследователи придерживаются мнения о высокой прогностической значимости гистологических характеристик ФО [12, 31, 52]. Другие же авторы не видят

прямой взаимосвязи биологического поведения листовидных опухолей с их морфологической структурой и считают, что любая ФО, как указано выше, является потенциально злокачественной [20, 99, 133]. Тем не менее, метастазы наиболее часто выявляются при злокачественном варианте ФО, поэтому основной целью на момент первичной диагностики является корректная оценка степени злокачественности ФО для назначения наиболее эффективного лечения [144].

В настоящее время изучается прогностическая значимость ряда молекулярных маркеров. В частности оценка экспрессии иммунореактивного p53 и Ki67 в строме листовидных опухолей может быть использована в дифференциальной диагностике ФО и фиброаденом. Кроме того, экспрессия иммунореактивного p53 коррелирует с другими неблагоприятными прогностическими факторами, однако самостоятельного прогностического влияния данного фактора на выживаемость пока не обнаружено [44, 84].

Помимо p53 при ФО выявлена вариабельность экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, факторов ангиогенеза, эпидермального фактора роста, c-kit, CD10 и др. В большинстве случаев при злокачественных вариантах ФО выявляется повышенная экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона, последние, как правило, преобладают [51]. Кроме того, выявлено, что экспрессия белка CD117 (c-kit) коррелирует со степенью злокачественности ФО и с наибольшей частотой (46%) встречается при злокачественном варианте ФО [129]. Возможно, что данный тирозинкиназный белок задействован в патогенезе ФО и теоретически может быть мишенью для ингибиторов тирозинкиназ.

Лечение. Ведущим методом лечения филоидных опухолей и сарком молочной железы является хирургическое вмешательство. До недавнего времени большинство больных с данными новообразованиями подвергались мастэктомии вне зависимости от размера и гистологического варианта опухоли. Подходы к хирургическому лечению обсуждаются многие годы. Некоторые авторы предлагают выполнять простую мастэктомию в любом

случае, указывая на высокий риск рецидивов при органосохраняющем лечении [24, 55, 63, 64]. Основной причиной этих рецидивов авторы считают неадекватное хирургическое вмешательство, которое сопровождается высокой частотой положительных краев резекции. При рецидиве доброкачественного варианта ФО по мнению некоторых исследователей лечение может ограничиться повторной широкой резекцией. При пограничном и злокачественном варианте многие авторы предпочитают все же выполнять мастэктомию [32, 106, 112]. Однако по данным целой серии исследований объем операции не влияет на безметастатическую и общую выживаемость, хотя число местных рецидивов при сохранном лечении действительно возрастает и варьирует по различным данным от 10% до 40% [17]. В частности анализа данных SEER (1983-2002) указывает на схожую эффективность широкой резекции и мастэктомии при злокачественном варианте ФО [76]. В исследование было включено более 800 пациентов со злокачественным вариантом ФО без отдаленных метастазов, которые подвергались либо мастэктомии либо широкой резекции. Общая специфическая выживаемость после пятилетнего срока наблюдения в обеих группах составила 91%. В исследовании Onkendi и соавт [74]. не обнаружено влияния увеличения ширины резекции на показатели безрецидивной выживаемости при лечении пограничных и злокачественных вариантов ФО. Jang и соавт. на основании анализа лечения 164 больных с ФО также не выявили преимущества широких (более 10 мм) краев резекций по сравнению с более узкими краями в отношении их влияния на безрецидивную выживаемость. Несколько иные данные получены в других исследованиях. В частности, в работе Mangi с соавт. отмечено нарастание частоты местных рецидивов при позитивных краях и при ширине края резекции менее 10 мм [124]. По сведениям O.Contarini уменьшение объема операции вплоть до энуклиации опухоли сопровождается неприемлемо высокой частотой местных рецидивов вне зависимости от гистологического варианта опухоли [38]. Большинство экспертов считает, что при резекции достаточно отступить

как минимум 1 см от края опухоли, что обеспечивает хорошие отдаленные результаты. При крупных размерах опухоли или рецидивах (особенно злокачественного варианта) такой подход может быть затруднен, что требует выполнения мастэктомии [79].

При экономном иссечении доброкачественных ФО и отсутствии позитивных краев некоторые авторы предлагают ограничиться динамическим наблюдением. При позитивных краях мнения исследователей расходятся: некоторые предлагают выполнять реэксизию [32, 39], другие – наблюдать [15]. Частота рецидивов при доброкачественных ФО небольшого размера и выполнении сохранных операций варьирует в разных исследованиях. В Корейском исследовании частота местных рецидивов составила лишь 3.4% и не зависела от статуса хирургических краев, при этом все рецидивы носили доброкачественный характер [98]. В работе Тео [65] при выполнении энуклеации при доброкачественном варианте ФО не зарегистрировано местных рецидивов вне зависимости статуса краев резекции. Однако в работе Тан [121] частота местных рецидивов при доброкачественном варианте ФО составила 10,9%. В этой же работе частота рецидивов при злокачественном варианте достигала 29.6% [121]. Contarini O. считает, что при больших размерах доброкачественного варианта ФО добиться негативных краев путем широкой резекции крайне сложно, поэтому целесообразно выполнять мастэктомию [38].

На основании анализа литературы можно выделить несколько факторов, которые отражают особенности течения и лечения ФО. В частности, рецидивы при злокачественных вариантах возникают раньше, чем при доброкачественных вариантах ФО [118]. Как правило они развиваются в течение первых нескольких лет после операции (2-5 лет) и морфологически схожи с первичной опухолью. Иногда, как это было указано выше, рецидивы могут иметь более злокачественные гистологические характеристики, чем первичная опухоль. В большинстве случаев местные рецидивы не сопровождаются отдаленным метастазированием [96]. У больных

подросткового возраста большинство авторов предлагают выполнять органосохраняющие операции вне зависимости от гистотипа опухоли, так как прогноз как правило благоприятный [1, 23, 32]. При злокачественных вариантах ФО метастазирование идет прежде всего гематогенным путем. Частота поражения регионарных лимфатических узлов не превышает 10% [31, 37]. В результате большинство исследователей не рекомендует рутинное выполнение подмышечной лимфаденэктомии при клинически непораженных лимфатических узлах [16, 35, 43 49, 60, 78, 83, 106, 135,]. Лимфаденэктомия может выполняться только при клиническом подозрении на метастазы в региональные узлы, однако данных о влиянии такой процедуры на отдаленные результаты лечения пока нет.

Таким образом, единого подхода к тактике хирургического лечения листовидных опухолей пока нет. При доброкачественных вариантах в основном рекомендуют выполнять сегментарные резекции, а при пограничных и злокачественных – ампутации или мастэктомии. При органосохраняющем лечении рекомендована ширина резекции более 1 см, что позволяет по данным ряда исследователей добиться хороших результатов даже при злокачественном варианте ФО [78]. Однако убедительных данных о необходимости соблюдения этих требований пока явно недостаточно. Следовательно, оптимальная ширина резекции для ФО должна определяться индивидуально на основании оценки существующих факторов риска местного рецидива.

В настоящее время практически нет серьезных исследований, касающихся изучения эффективности химиотерапии и лучевой терапии (ЛТ) при саркомах и филоидных опухолях молочной железы. В результате сведений о целесообразности назначения данных видов лечения при неэпителиальных опухолях явно недостаточно. Данные об эффективности ЛТ достаточно противоречивые [17]. По мнению W.Chen, использование лучевой терапии при рецидивах или регионарных метастазах в большинстве случаев не позволяет добиться существенного эффекта [31]. В исследовании

Wang F. [134] адъювантная лучевая терапия не улучшила показатели безрецидивной и общей выживаемости. Burton G. [25] сообщил лишь о трех случаях эффективной лучевой терапии при местных рецидивах ФО. С другой стороны, результаты исследования M.Pandey, Y.Belkacemi и R.Barth указывают на определенную эффективность послеоперационной лучевой терапии в плане улучшения показателей безрецидивной выживаемости [14, 16, 97]. По данным Barth [14] широкая резекция с последующей лучевой терапией позволяет добиться результатов сходных с мастэктомией. Во французском мультицентровом исследовании [16], в которое включено 443 больных, ЛТ после сохранной операции позволила добиться снижения частоты местных рецидивов при пограничном и злокачественном вариантах ФО, однако отдаленные результаты лечения после мастэктомии оказались лучше, чем после широкой резекции с ЛТ [117]. Анализ лечения 3120 больных со злокачественным вариантом ФО, проведенный Gnerlich с соавт., показал, что ЛТ снижает частоту местных рецидивов, но никак не влияет на общую и скорректированную выживаемость [50]. Аналогичные результаты были получены в работе Mitus, в которой больные с шириной резекции менее 10 мм подвергались ЛТ, а при ширине более 10 мм оставались под наблюдением. Показатели общей выживаемости в обеих группах оказались идентичными [85]. В работе Belkacemi зарегистрированы более высокие показатели 10-летней безрецидивной выживаемости в группе больных, подвергшихся ЛТ по сравнению с контрольной группой (86% и 59%, соответственно). На общую выживаемость ЛТ также не оказала влияния [17]. Ряд авторов, несмотря на недостаточную доказательную базу, рекомендуют проводить адъювантную лучевую терапию при высоком риске рецидива, в частности при опухолях размером более 5 см, позитивных краях резекции, при преобладании стромального роста, при наличии более 10 митозов в поле зрения. Некоторые авторы назначают послеоперационную лучевую терапию при распространении опухоли на грудные мышцы [78].

Данные об эффективности химиотерапии при ФО противоречивы. Пока нет рандомизированных исследований, касающихся оценки эффективности адьювантного системного лечения листовидных опухолей. В большинстве работ проанализированы либо сравнительно небольшие группы больных, либо единичные клинические случаи. В основном выявлена минимальная чувствительность этих опухолей к химиотерапии, хотя в ряде случаев удается добиться ремиссии при метастатических формах. В исследование F.Morales-Vasquez [86] было включено 28 больных со злокачественным вариантом ФО. Все пациенты подвергались широкой резекции молочной железы, часть из них с последующей химиотерапией по схеме доксорубицин 65 мг/м² + дакарбазин 960 мг/м². Назначение адьювантного системного лечения в данной группе не улучшило показатели выживаемости. В исследовании G.Burton [25] в нескольких случаях отмечен эффект комбинации цисплатин + этопозид. В большинстве работ химиотерапия при местных рецидивах или диссеминированных формах ФО эффективна лишь в отдельных случаях, поэтому рекомендаций по системному лечению ФО пока нет.

Исследование молекулярно-биологических характеристик ФО указывают на существование определенных молекулярных сигнальных путей в генезе этих опухолей, которые могут быть потенциальными мишенями для таргетной терапии. В частности, D.L Jardim. et al. [57] выявили при ФО мутацию гена NRAS, которая сопровождается активацией PI3K/Akt/mTor, что оправдывает изучение эффективности ингибиторов данного сигнального пути (возможно с MEK-ингибиторами, обладающими синергизмом). В злокачественных вариантах ФО обнаружена высокая экспрессия гена TLE3, что говорит о возможной чувствительности филоидных опухолей к таксан-содержащей терапии. Выявлено, что уровень экспрессии рецепторов PDGFR коррелирует со степенью злокачественности и прогнозом при ФО. Кроме того, в работе I.H. Park [98] зарегистрирован ответ на лечение ингибитором PDGFR сунитинибом. Tan W. [122] обнаружил высокие уровни

амплификации генов MDM4, RAF1, EGFR (7p12) и PDZD2 в филоидных опухолях. Эти гены также являются мишенями для разработки индивидуального лечения больных неэпителиальными опухолями молочной железы.

1.2. Диагностика и лечение сарком молочной железы

Саркомы молочных желез - группа редких опухолей мезенхимального происхождения, частота выявления которых не превышает 1% от всех злокачественных новообразований молочной железы и 5% от сарком других локализаций. Первичные саркомы наиболее часто встречаются в возрасте 40 лет и отличаются морфологической гетерогенностью, вторичные саркомы выявляются чаще у больных 45-50 лет, а среди всех гистологических подтипов преобладает ангиосаркома. Среди первичных сарком ангиосаркома по частоте выявления занимает второе место после злокачественного варианта ФО [70].

В настоящее время практически нет работ, позволяющих дать четкие рекомендации по диагностике и лечению больных с саркомами молочной железы. Основная часть работ представлена описанием единичных случаев или ретроспективным анализом лечения небольших групп больных.

В молочной железе может встречаться широкий спектр различных морфологических вариантов сарком: ангиосаркома, фибросаркома, веретеночлечная саркома, плеоморфная саркома, липосаркома, лейомиосаркома, миксофибросаркома, гемангиоперицитомы, хондросаркома, остеосаркома и др. [102,77,127,7] При выявлении ряда сарком (липосаркома, хондросаркома, остеосаркома и т.д.) необходимо исключить метастатический характер поражения молочной железы [109,146].

При первичных саркомах сталкиваются с проблемой их дифференциальной диагностики (как при ФО) с фиброаденомами. В исследовании Shahbahang M. и соавт. [113] при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) 28 первичных сарком во всех случаях были получены цитологические заключения, соответствующие

доброкачественному процессу. В работе Chhienge (1999) ошибки при ТАБ зарегистрированы у 17% больных. В результате, при подозрении на злокачественный процесс авторы рекомендуют прежде всего выполнять трепан-биопсию.

Лучевая диагностика в большинстве случаев не позволяет уточнить природу новообразования на ранних стадиях развития саркомы. Нет четких специфических маммографических признаков заболевания [41,142]. При УЗИ эти опухоли хорошо визуализируются, однако их структура может быть гетерогенной, включающей как гипер, так и гипоехогенные участки. Наиболее информативным методом при диагностике сарком является МРТ, которая позволяет заподозрить злокачественную природу опухоли за счет анализа кинетических кривых [142].

Основным методом лечения сарком МЖ является хирургическое вмешательство. Судя по показателям выживаемости широкая резекция сравнима по эффективности с мастэктомией [109]. Калечащие операции применяют только при больших размерах опухоли или радиоиндуцированной ангиосаркоме. В последнем случае сложно определить истинные границы опухоли, что затрудняет выбор объема операции [100]. В настоящее время нет рекомендаций, касающихся оценки оптимальной ширины резекции при первичных саркомах молочной железы. Большинство авторов полагает, что при небольших ограниченно растущих опухолях ширина резекции должна быть не менее 1 см. Однако при ангиосаркоме, которая характеризуется отсутствием четких границ, может потребоваться расширение краев резекции до 3 и более сантиметров [83,126]. В исследовании Ни Q-C.[102] не выявлено улучшения показателей выживаемости при увеличении объема оперативного вмешательства вне зависимости от размера первичной опухоли. В литературе нет данных, касающихся необходимости выполнения лимфаденэктомии одновременно с удалением первичной опухоли. Большинство авторов считает, что метастазирование при саркомах чаще идет гематогенным путем, поражение

регионарных лимфатических узлов встречается редко, поэтому при отсутствии клинических данных за их поражение лимфаденэктомия и биопсия сигнальных лимфатических узлов не показана [13,42,82].

Выявлен целый спектр факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения сарком молочной железы. Однако их прогностическая значимость варьирует от исследования к исследованию. Наиболее изученными факторами по данным ряда работ являются: размер опухоли, характер краев опухоли, степень злокачественности, статус краев резекции и объем оперативного вмешательства [13,92,93,100,147]. Кроме того, на прогноз может влиять морфологический вариант опухоли. В частности, вторичная ангиосаркома характеризуется высокой частотой как местных рецидивов (50%, даже при негативных хирургических краях), так и отдаленных метастазов (17-40%). Дедифференцированная липосаркома также склонна к частому местному рецидивированию и обладает существенным метастатическим потенциалом [8]. Эта опухоль нередко имеет мультифокальный тип роста [19,22,87]. Ни Q-C и соавт.[102] считают, что единственным фактором, достоверно влияющим на общую выживаемость, является ранний рецидив саркомы. Оценка вышеуказанных факторов в какой-то мере позволяет снизить частоту по крайней мере местных рецидивов.

Пока нет убедительных данных об истинной эффективности лучевой терапии и химиотерапии при саркомах молочной железы. Barrow G.[13] и Bousquet G.[21] в своих исследованиях не выявил статистически значимого улучшения результатов лечения при назначении ЛТ, что возможно связано с анализом сравнительно небольшой группы больных. Несмотря на это, при назначении указанных видов лечения [42] руководствуются прежде всего степенью риска развития рецидива. В частности лучевую терапию рекомендуют проводить при позитивных краях резекции, опухолях размером более 5 см и саркомах высокой степени злокачественности [9,92,94]. McGowan T. (2000) предлагает назначать послеоперационную

лучевую терапию даже при ширине резекции менее 2 см [82]. В данном исследовании зарегистрировано улучшение прогноза при назначении адъювантной ЛТ в дозе более 48 Гр на молочную железу и 60 Гр на ложе опухоли. Безсобытийная выживаемость при данных условиях равнялась 91%, в то время как в группе больных с СОД менее 48 Гр или отсутствием ЛТ она составила лишь 50%.

Большинство морфологических вариантов сарком молочной железы мало чувствительны к химиотерапии. Определенной чувствительностью к цитостатикам обладают такие опухоли как ангиосаркома, рабдомиосаркома и синовиальная саркома [126]. Наиболее часто используют режим химиотерапии, включающий доксорубин и ифосфамид [92]. В некоторых случаях может быть использована неoadъювантная химиотерапия, однако ее роль в лечении сарком молочной железы пока не ясна [89].

Заключение. Таким образом, в настоящее время нет четких алгоритмов диагностики и лечения больных с неэпителиальными опухолями. Основным методом лечения таких пациентов считается хирургический. Однако проблемы морфологической диагностики, высокая вероятность рецидивирования и непредсказуемое клиническое течение требует проведения адъювантного лечения. Пока еще недостаточно изучены клинические и морфологические характеристики, способные предсказать прогноз заболевания, а также определить чувствительность опухолей к лучевой терапии или системному лечению. Выявленные в настоящее время молекулярно-генетические особенности неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей дали предпосылки к изучению их индивидуальную чувствительность к системному лечению, в том числе к анализу эффективности таргетных препаратов.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1 Общая характеристика больных

Научное исследование проводилось на базе отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова МЗ РФ». В исследование было включено 88 больных с неэпителиальными и фиброэпителиальными опухолями молочной железы, находившихся на лечении в институте в период с 2000 по 2016 г.. Кроме того, проанализированы данные о 8 больных с метастатическим раком молочной железы и 5 больных с фибroadеномой, которые первоначально были включены в исследование по поводу предполагаемых филлоидных опухолей, однако при пересмотре морфологического материала и дополнительном иммуногистохимическом исследовании первичный диагноз не подтвержден. Таким образом, первоначально в исследование был включен 101 больной.

В основу работы были положены как проспективные, так и ретроспективные данные. Для анализа материала использованы данные амбулаторных карт, историй болезни и протоколы операций. Все больные разделены на две группы: 1. Фиброэпителиальные опухоли; 2. Неэпителиальные опухоли. В группу фиброэпителиальных опухолей (ФО) включены больные с различными гистологическими вариантами филлоидных опухолей (73), в группу неэпителиальных опухолей (СА) – больные с саркомами молочной железы (15). Возраст больных с ФО на момент постановки диагноза варьировал в пределах от 12 лет до 77 лет (средний возраст 44 г.), с саркомами – от 20 до 68 лет (средний возраст 51 год).

Диссертационная работа включает два основных раздела. В первом разделе изучены особенности клиники, диагностики и течения различных вариантов ФО и сарком. Во втором – отдаленные результаты лечения данных заболеваний. На всех этапах исследования проводилось изучение и сравнение клинических, патоморфологических и иммуногистохимических

характеристик и отдаленных результатов лечения трех вариантов филлоидных опухолей и сарком молочной железы. (табл. 1, 2). В контрольную группу вошли больные с фиброаденомами (N-14).

Таблица 1.

Общая характеристика больных

Параметр	Филлоидная опухоль		Саркома	
	N	%	N	%
Число больных	73		15	
Средний возраст	44.78		51.67	
Репродуктивный статус				
Репродуктивный период	45	61.6	8	53.3
Менопауза < 5 лет	7	9.6	1	6.7
Менопауза > 5 лет	21	28.88	6	40

Таблица 2.

Клинический размер опухоли

Размер	Филлоидная опухоль		Саркома	
	N - 73	%	N- 15	%
<20 мм	6	8.33	0	0
20-50 мм	49	66.67	6	40
>50 мм	18	25	9	60

Учитывая большое количество ошибок на этапе амбулаторного обследования оценена точность стандартных методов лучевой диагностики: маммография и ультразвуковое исследование. В проспективной группе больных кроме стандартных методов оценены новые для изучаемой патологии методы диагностики: эластография и УЗИ с контрастным усилением (табл. 3). Всем больным проводилось рентгенологическое исследование легких.

Таблица 3.

Характеристика применявшихся методов лучевой диагностики

Метод диагностики	Филлоидная опухоль		Саркома	
	N	%	N	%
Маммография	55(73)	76.39	8(15)	53.33
УЗИ	66(73)	91.67	13(15)	86.67
Эластография	14(73)	19.44	3(15)	20
УЗИ с контрастным усилением*	4	5.56	4	26.6

*в группу сравнения включены больные с фиброаденомами

2.2. Маммография.

Маммография проводилась всем пациенткам старше 40 лет, а также женщинам моложе данного возраста при подозрении на злокачественный процесс и отсутствии четкой эхографической картины. Процедура выполнялась всем больным с обеих сторон в двух проекциях.

При анализе маммограмм оценивались характеристики опухоли: размеры опухоли, локализация, плотность опухоли и окружающих ее тканей, контуры, наличие микрокальцинатов, состояние региональных лимфатических узлов.

Маммография выполнялась на маммографическом аппарате “Mammo Diagnost UC” фирмы “Philips”.

2.3. Ультрасонография. При анализе эхографической картины оценивали характеристики первичной опухоли и окружающих ее тканей, состояние регионарных лимфатических узлов и премаммарной клетчатки.

Всем больным (в проспективной группе) с подозрением на филоидную опухоль, предполагаемый доброкачественный процесс (фиброаденома) и саркому дополнительно выполнялась эластография и УЗИ с контрастным усилением.

2.4. Эластография. Эластографическая картина филоидных опухолей и сарком ранее не изучалась. При выполнении эластографии на исследуемую

область молочной железы оказывается давление датчиком. При данной процедуре оценивается эластичность патологического очага и окружающих его тканей молочной железы. Эластичность, как правило, варьирует в широких пределах и зависит от морфологической структуры исследуемой опухоли и окружающих ее тканей. Это позволяет уточнить характер выявленного новообразования на основании оценки его качественных и количественных параметров. При качественной оценке используется цветовая шкала, которая позволяет определить эластотип образования (рис.1.). Каждый эластотип соответствует тому или иному патологическому процессу в молочной железе.

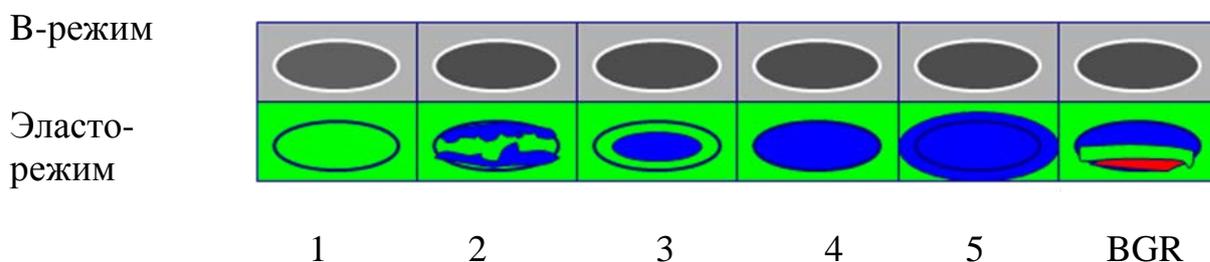


Рис. 1. Классификация эластотипов Itoh и соавт.

Классификация эластотипов Itoh и соавт.

0 эластотип (BGR)- трехслойная окраска – синей, зеленой, красной.

Данный эластотип соответствует кистозному образованию.

1 эластотип – зеленый цвет, встречается при мягких эластичных образованиях типа липомы.

2 эластотип - мозаичное окрашивание, гетерогенная смесь синего и зеленого цветов, часто встречается при фиброаденах.

3 эластотип - синяя середина и зеленая периферия. Как правило встречается при доброкачественных процессах, однако при Str более 4 образование требует морфологической верификации.

4 эластотип -плотные образования, на эластограмме диффузно синие. Чаше встречается при раке.

5 эластотип - очаг и окружающие его ткани синего цвета, соответствует инвазивному раку молочной железы.

При количественно оценке определяется коэффициент жесткости исследуемой опухоли (StR). Пороговое значение данного коэффициента для злокачественных опухолей молочной железы равняется 4,0 %. Превышение порогового значения говорит о высокой вероятности злокачественной природы исследуемого новообразования (рис. 2).

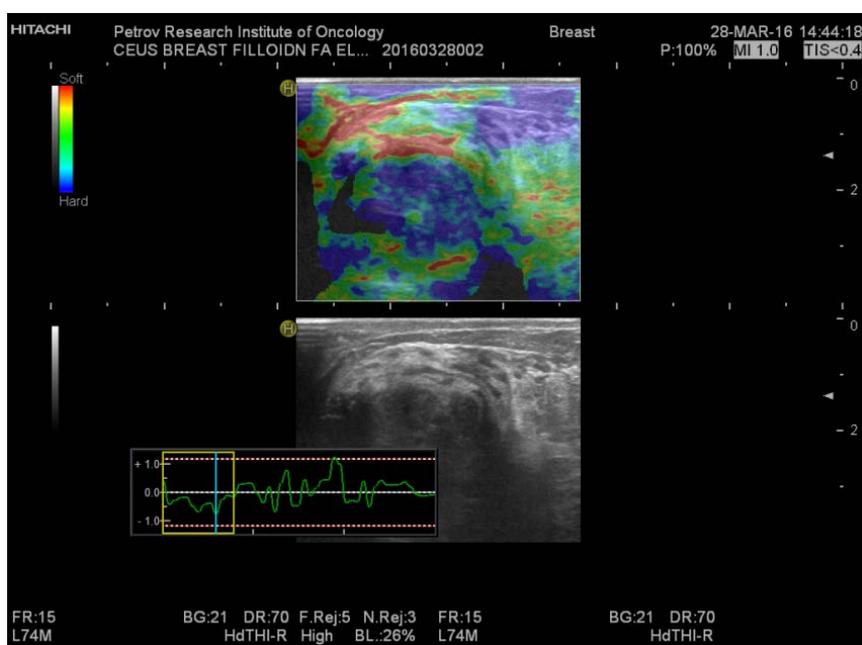


Рис. 2 Соноэластограмма. Диагноз: Злокачественный вариант ФО.

При выполнении эластографии анализировались данные УЗИ и оценивались оба параметра опухоли (качественный и количественный).

Учитывая проблемы дифференциальной диагностики различных форм неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей, выполнено сравнение эластографических характеристик филлоидных опухолей, сарком и фиброаденом.

2.5. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование

Для получения дополнительной информации о характере патологического процесса молочной железы использовано УЗИ с

контрастным усилением. В ходе исследования оценивалась картина распределения контраста в опухолевом очаге и кинетика его вымывания из очага.

В качестве контраста использован препарат Соновью (2,5 мл), представляющий собой раствор с микропузырьками газа, диаметр которых не превышает 2.5 мкм. Активным компонентом раствора является инертный газ гексафторид серы, не оказывающий негативного воздействия на организм человека.

Перед проведение процедуры препарат смешивают с физиологическим раствором, взбалтывают до получения гомогенной белой жидкости и вводят внутривенно.

Для выполнения процедуры ультразвуковой аппарат должен быть обеспечен программой для проведения контрастных исследований. Учитывая относительно быстрое вымывание препарата процедура должна быть выполнена в пределах нескольких минут.

Соновью увеличивает эхогенность крови, что позволяет полноценно визуализировать сосудистый компонент опухоли за счет накопления препарата не только в крупных, но и мелких сосудах. Такие свойства препарата помогают объективно оценить истинное кровоснабжение опухоли. Кроме того, в ходе исследования анализируется скорость накопления и вымывания контрастного вещества из опухоли. На основании этих данных строятся кинетические кривые, оценка которых необходима для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных процессов.

В настоящее время выделено три типа кривых (рис.3).

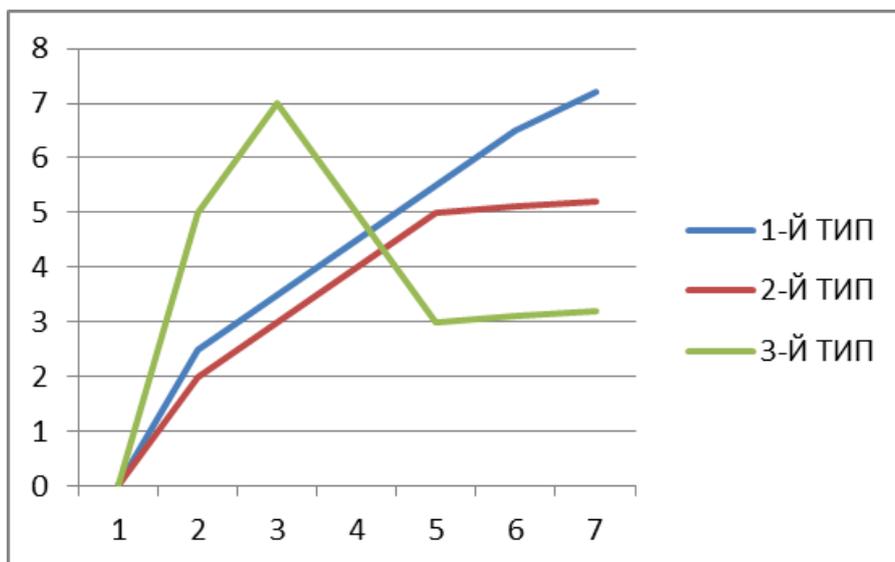


Рис. 3. Схематичное изображение кривых «интенсивность сигнал-время»

Основные типы кривых накопления и выведения контрастного вещества: I тип кривой - постепенное линейное нарастание интенсивности сигнала в течение длительного периода времени (более 3 мин.); II тип кривой - линейное нарастание интенсивности сигнала в течение первых 1-2 минут после введения контрастного вещества с последующей продолжительной фазой плато; III тип кривой - интенсивность сигнала после достижения пика на 2-3-й минуте начинает снижаться, отражая процесс быстрого вымывания контрастного вещества.

В ходе процедуры производилась оценка сосудистого рисунка, которая позволила выделить два типа распределения сосудов:

1. «Древовидный» паттерн. Характеризуется множественными микрососудами с одинаковым диаметром и равномерным распределением в структуре образования. Сосудистый рисунок напоминает веточки дерева.
2. «Спиралевидный» паттерн. Характеризуется множественными микрососудами с различным диаметром и неравномерным, асимметричным распределением. Сосудистый рисунок напоминает

различные по диаметру спирали.

УЗИ, соноэластография и УЗИ с контрастным усилением выполнялись на ультразвуковом аппарате “Hi-vision 900” фирмы Hitachi.

2.6. Патоморфологическое исследование

Морфологическая оценка опухоли. На предоперационном этапе большинству больных выполнялась трепан-биопсия или аспирационная биопсия с последующим морфологическим и цитологическим исследованием. В послеоперационном периоде морфологическое исследование выполнено всем больным.

В процессе операции, после удаления препарата осуществлялась макроскопическая оценка ширины резекции. При подозрении на наличие опухоли в крае резекции выполнялось срочное гистологическое исследование, либо резецировались ткани молочной железы в проекции предполагаемого позитивного края.

В ретроспективной группе весь операционный материал, включающий гистологические стекла и блоки, пересмотрены повторно с использованием современных методик морфологического исследования, в том числе с применением иммуногистохимического метода.

При морфологическом исследовании определялся морфологический тип опухоли. При выявлении филоидной опухоли требовалось тщательное исследование максимального количества срезов для более достоверной оценки варианта ее злокачественности. Тип ФО определялся на основании оценки ряда морфологических характеристик (табл. 4): клеточной атипии, края опухоли, количества митозов. В результате больные с ФО разделены на три группы (табл. 5): 1– доброкачественный вариант – 43 (59%); 2– пограничный вариант – 7 (9.5%); злокачественный – 23 (31.5%).

Таблица 4

Критерии оценки степени злокачественности филлоидных опухолей

Гистологические характеристики	Фиброаденома	Вариант филоидной опухоли		
		Доброкачественный	Пограничный	Злокачественный
Границы опухоли	Четко очерчены	Четко очерчены	Четко очерчены, могут быть фокусы инфильтрации	Инфильтративные
Стромальная клеточность	Клеточность переменная, в основном скудная однородная	Клеточность минимальная, может быть неоднородной или диффузной	Клеточность, обычно умеренная, может быть неоднородной или диффузной	Клеточность выраженная и диффузная
Атипия стромальных клеток	Нет	Низкая или нет	Умеренная	Значимая
Митотическая активность	Обычно нет, редко низкая	Обычно минимальная (<5 per 10 HPF)	Обычно промежуточная активность (5-9 per 10 HPF)	Обычно высокая активность (≥ 10 PER 10 HPF)
Разрастание стромальных клеток	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует или отдельные фокусы	Есть
Злокачественные гистологические элементы	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Могут быть

Таблица 5.

Распределение больных ФО в соответствии с морфологическим вариантом

Вариант ФО	Доброкачественный	Пограничный	Злокачественный
N	43 (59%)	7 (9.5%)	23 (31.5%)

При выявлении саркомы определялся ее гистотип. Среди СА наибольшую часть составили ангиосаркомы (10 пациентов), меньшую недифференцированные полиморфноклеточные саркомы и лимфосаркома (4 и 1, соответственно).

После органосохраняющих операций выполнялась микроскопическая оценка статуса краев резекции. Край считался позитивным при выявлении опухолевых клеток в области окрашенной раствором бриллиантового зеленого линии резекции. Объем позитивного края мог варьировать от отдельного микроскопического фокусов до обширного поражения. Больным со злокачественным вариантом ФО с подтвержденным близким или позитивным краем предлагалась повторная операция.

Оценка клеточной плотности. Клеточная плотность оценена у всех больных с ФО, саркомами, фиброаденомами и метапластическим раком. В каждом случае выполнено по 1 срезу, который был окрашен гематоксилином и эозином. Полученные гистологические препараты помещались в сканер гистологических препаратов Pannoramic 250 (3DHISTECH, рис.4). После сканирования во всех случаях получены цифровые изображения препаратов.



Рис. 4. Оценка клеточной плотности. Сканирование гистологических препаратов.

Используя оператор «marker» программы просмотра изображений Panoramic Viewer в каждом цифровом изображении локализовали опухолевые ткани и производился автоматический подсчет абсолютного числа опухолевых клеток в единице площади гистологического среза (рис. 5). Для каждого образца был исследован по крайней мере 1 мм^2 площади гистологического среза. После этого определено среднее значение количества клеток при различных вариантах ФО, саркомах, фиброаденомах и метастатическом раке.

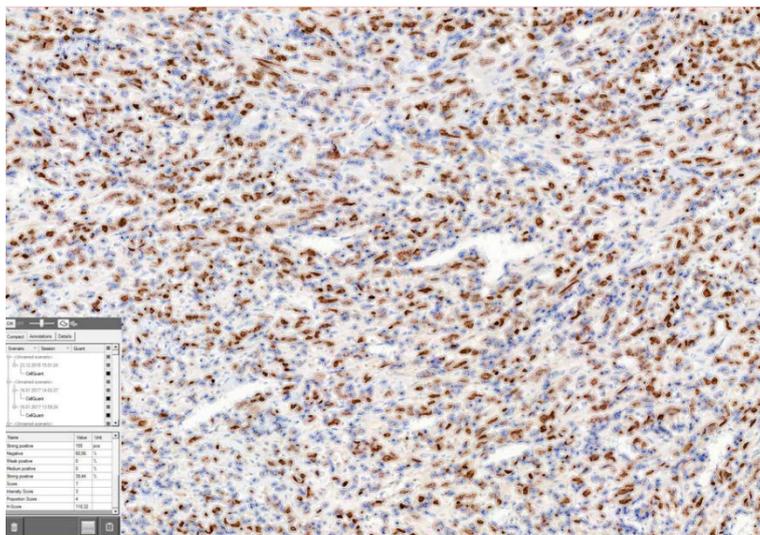


Рис. 5 Оценка клеточной плотности. Подсчет количества опухолевых клеток в 1 мм^2 .

Оценка клеточной плотности, морфологическое и иммуногистохимическое исследование материала осуществлялись совместно с специалистом, имеющим опыт работы в области патоморфологии к.м.н. Кудайбергеновой А.Г.

Иммуногистохимическое исследование. Всеми больным дополнительно выполнялось иммуногистохимическое исследование, которое позволило определить экспрессию ряда иммуногистохимических маркеров, используемых в целях диагностики, дифференциальной диагностики и оценке прогноза при саркомах мягких тканей и некоторых других злокачественных новообразованиях. Экспрессия данных маркеров была проанализирована при ФО в эпителиальном, мезенхимальном и сосудистом компонентах, при саркомах – в мезенхимальном и сосудистом компонентах (табл.6).

Таблица 6.

Иммуногистохимические маркеры, используемые при диагностике опухолей мезенхимального происхождения.

Маркер	Комментарий
Десмин	промежуточный филамент, который обнаружен в ряде тканей, в т.ч. в скелетных и гладких мышечных волокнах. Антитела к десмину являются маркером для определения мышечной дифференцировки и наиболее часто экспрессируется в рабдомиосаркоме, реже в лейомиоме и лейомиосаркоме.
ЕМА	Эпителиальный мембранный антиген– гликопротеин, расположенный на клеточной поверхности или плазматической мембране эпителиальных клеток. ЕМА-экспрессия обнаружена при ряде мезенхимальных опухолей. Антитела к ЕМА высокочувствительны при монофазной синовиальной саркоме. Кроме того, данный маркер выявляется при эпителиоидной синовиальной саркоме, дедифференцированной полиморфноклеточной саркоме, десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли, злокачественной фиброзной гистиоцитоме.
CD34	Мембранный белок, трансмембранная молекула адгезии клеток. Имеет особое значение на ранних этапах кроветворения. Этот белок способствует связыванию стволовых клеток с внеклеточным матриксом костного мозга и стромальными клетками. CD34 является маркером эндотелия и высокочувствителен при определении низкодифференцированных ангиосарком и веретенообразных участков саркомы Капоши.
EGFR	Трансмембранный рецептор, который активируется при связывании с EGF (эпидермальным фактором роста). При связывании индуцирует активацию сигнальных путей (последовательное фосфорилирование внутриклеточных

Маркер	Комментарий
	киназ). При активации EGFR происходит запуск внутриклеточных сигнальных каскадов, приводящих к пролиферации и росту опухоли, а также стимуляции процесса метастазирования.
C-kit	CD117 является цитокиновым рецептором, который экспрессирован на поверхности гематопоэтических стволовых клеток и некоторых других клеток. Определенные формы рецептора ассоциированы с различными вариантами злокачественных опухолей. Высокую экспрессию данного маркера часто выявляют при гастроинтестинальных стромальных опухолях, нейрогенных опухолях (шваннома), синовиальных саркомах и некоторых других опухолях.
CD10	Стволовклеточный антиген, трансмембранный гликопротеин (CALLA - от Common Acute Lymphocytic Leukemia Antigen - общий антиген острого лимфобластного лейкоза и его маркер; мембранная Zn-металлоэндопептидаза [EC 3.4.24.11], нефрилизин [энкефалиназа]; нейтральная эндопептидаза NEP [от Neutral EndoPeptidase]). Различные уровни экспрессии данного фактора регистрируется при ряде доброкачественных и злокачественных опухолей, в том числе при лимфоме Беркитта, фолликулярной лимфоме, В-лимфоцитарном остром лимфолейкозе, бластный криз при хроническом миелолейкозе, карцинома толстой кишки, дерматофиброме и дерматофибросаркоме, рабдомиосаркоме, шванноме и др.
SMA	Гладкомышечный Актин - сократительный белок - основной компонент системы микрофиламентов клетки. Он имеет несколько изоформ. В частности, антитела к альфа-актину гладких мышц – маркеры диагностики гладкомышечных опухолей. Фибросаркома не имеет специфического иммунопрофиля, однако иногда положительны к SMA.
Белок S-100	S-100 относится к группе кальцийсвязывающих белков, участвующих в различных клеточных процессах, в т.ч. в клеточном цикле и дифференцировке клеток. Данный белок является чувствительным маркером при многих патологических процессах, но не всегда обладает высокой специфичностью, что диктует необходимость его использования в комплексе с другими маркерами. Высокая экспрессия белка S-100 характерна для нейролеммомы, часто встречается при различных меланоцитарных опухолях, в т.ч. меланоме. Маркер эффективен при миоэпителиоме мягких тканей и синовиальных саркомах.
Ген p16	p16 - ингибитор циклин- зависимых киназ, является геном-супрессором опухолевого роста и имеет важное значение в канцерогенезе. В частности, у мышей в случае отсутствия экспрессии гена p16 нередко развиваются фибросаркомы и лимфомы и повышается чувствительность к различным канцерогенам (Serrano et al. 1996). Зарегистрировано участие этого гена в развитии различных злокачественных новообразований, в т.ч. рака молочной железы и сарком.
PHH3	Фосфогистон H3 - гистоновый белок. В исследованиях показано отсутствие фосфорилирования гистона H3 во время апоптоза, что позволяет использовать данный белок в качестве маркера митоза для дифференцировки митотических фигур от апоптотических телец. Это помогает в оценке стадии развития некоторых опухолей (меланомы, саркомы мягких тканей и желудочно-кишечные стромальные опухоли).

Маркер	Комментарий
AR	Андрогенный рецептор - один из рецепторов стероидных гормонов, активируемый андрогенами — тестостероном или дигидротестостероном. Изучение показало, что комбинированное воздействие эстрогенов и тестостерона индуцировало пролиферацию клеток молочной железы, сверхэкспрессию андрогенового рецептора и активацию генов-мишеней эстрогенов, причём все эти эффекты устранялись терапией с применением антиандрогенов. По данным авторов, обнаружение рецепторов андрогенов в цитозольной фракции остеогенной саркомы.
ER /PR	Рецепторы к эстрогену и прогестерону представляют собой белковые молекулы, расположенные в злокачественных клетках. Эстрогены соединяются с ними и образуют комплексы, обладающие стимулирующим действием. Разрушение этого механизма лежит в основе гормонотерапии.
HER2	Мембранный белок, тирозинкиназа семейства рецептора эпидермального фактора роста EGFR/ErbB, кодируемый геном человека ERBB2. Амплификация или повышенная экспрессия гена HER2 играет важную роль в патогенезе и прогрессировании определённых агрессивных типов рака молочной железы. Является важным биомаркером и терапевтической мишенью этого заболевания.
Ki67	Ядерный антиген Ki-67- маркер клеточной пролиферации, который определяется во всех клетках, находящихся в делении, в G0 фазе его экспрессия отсутствует. Это одна из наиболее важных характеристик фенотипа многих опухолей, которая определяет злокачественный потенциал, чувствительность к системному лечению и прогноз заболевания.

2.7. Характеристика методов лечения

Все пациенты с ФО подвергались хирургическому лечению: органосохраняющие операции выполнены 51 больному, мастэктомии и ампутации молочной железы 22-м (табл. 7).

При СА органосохраняющие операции выполнены только в 2 случаях (13%), остальные 13 (87%) больных подвергались ампутации или радикальной мастэктомии.

Таблица 7

Распределение больных в зависимости от объема оперативного вмешательства.

Гистотип	Мастэктомия (ампутация)		Органосохраняющее лечение		Всего
	N-35	%	N-53	%	
Филлоидные опухоли	22	29.17	51	70.83	73
Саркомы	13	86.67	2	13.33	15

При определении объема оперативного вмешательства учитывался размер опухоли, размер молочной железы, статус регионарных лимфатических узлов, морфологический тип опухоли, вариант ФО (если он был оценен на предоперационном этапе). В большинстве случаев выполнялись органосохраняющие операции (табл. 8): квадрантэктомия, сегментарная резекция, энуклеация (секторальная резекция).

Таблица 8

Распределение больных в зависимости от вида органосохраняющей операции

Гистотип	Квадрантэктомия		Сегментарная резекция		Энуклеация		Всего
	N-2	%	N-24	%	N-27	%	
Филлоидные опухоли	2	3.92	22	43.13	27	52.94	51
Саркомы	0	0	2	100	0	0	2

При выполнении органосохраняющей операции производилась макроскопическая оценка ширины резекции. При близком крае материал направлялся на срочное гистологическое исследование, при необходимости выполнялось дополнительное удаление тканей молочной железы в проекции скомпрометированного края резекции.

Учитывая низкую частоту регионарного метастазирования при ФО и СА подмышечная лимфаденэктомия с профилактической целью не выполнялась. Процедура производилась лишь в единичных случаях при подозрении на поражение подмышечных лимфатических узлов.

В послеоперационном периоде 5 больных подвергались системному лечению и 7 больных – лучевой терапии. Оценка эффективности данных видов лечения не выполнялась ввиду небольшого количества наблюдений.

Общая и безрецидивная выживаемость оценены у 77 из 88 больных с ФО и СА. Время наблюдения составило от 3 до 132 месяцев.

2.8. Методы статистического исследования.

Статистический анализ результатов диссертационной работы выполнен с использованием самостоятельно сформированной базы данных тематических больных на персональном компьютере. Для обработки материала применялся пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics 22 for Windows 6.0, статистический пакет R и табличный процессор Excel.

В работе использованы методы параметрической и непараметрической статистики. Помимо однофакторного, применялся и многофакторный анализ. При многофакторном регрессионном анализе применялась модель пропорциональных рисков Кокса. Для этого вводились порядковые и количественные переменные (факторы). При построении модели производилось последовательное включение факторов, начиная с фактора с наименьшим p . В модели учитывался риск развития местного рецидива, появления отдаленных метастазов и смерть от изучаемой патологии. Соответствие статистического распределения изучаемых факторов теоретическому нормальному распределению Гаусса проанализировано с применением критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. При малых объемах выборок распределение оценивалось как близкое к нормальному при приблизительном равенстве среднего арифметического и медианы, симметричности минимальных и максимальных значений относительно среднего значения и при условии, что стандартизованные коэффициенты асимметрии и эксцесса по абсолютной величине значительно не превышали 2.

При статистическом анализе количественных признаков выполнялась оценка среднего арифметического (M), среднего квадратического отклонения (σ), ошибки среднего значения (m) для признаков, имеющих нормальное распределение, медианы и индеквартильного размаха – в остальных случаях. Для оценки значимости различий выборочных совокупностей использован критерий Стьюдента или Манна – Уитни.

Статистическом анализе качественных показателей проводился на основе данных, сгруппированных в аналитические таблицы сопряженности, с применением критерия согласия Пирсона χ^2 и точного метода Фишера. Для оценки тесноты взаимосвязи изучаемых номинативных показателей с морфологическим вариантом неэпителиальных и эпителиальных опухолей вычислялся скорректированный коэффициент взаимной сопряженности S_k , основанный на статистике χ^2 .

Отдаленные результаты лечения (выживаемость) с учетом рассматриваемых факторов риска рассчитывались по методу Каплана-Мейера. Данные расчеты позволили построить кривые выживаемости, удобные для визуального восприятия информации.

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

Глава 3. Клинико-инструментальная характеристика неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей.

Среди опухолей молочной железы мезенхимального происхождения особое место занимают саркомы и филлоидные (листовидные) опухоли, которые на ранних стадиях развития, как правило, не имеют четких патогномоничных симптомов и характеризуются непредсказуемым, зачастую агрессивным течением. Среди злокачественных опухолей молочной железы на данную патологию приходится не более 1-2%. В связи с чем в настоящее время нет существенных успехов в отношении ранней диагностики и эффективного лечения этих заболеваний.

Результаты стандартного обследования с использованием физикального осмотра, маммографии и УЗИ в большинстве случаев не позволяют установить правильный диагноз, в т.ч. дифференцировать ФО от доброкачественных опухолей на амбулаторном этапе. Морфологическая предоперационная верификация диагноза также может быть затруднена, что в первую очередь обусловлено гетерогенной структурой большинства филлоидных опухолей, нередко включающей элементы как доброкачественного, так и злокачественного строения. В итоге на основании данных клинического обследования на амбулаторном этапе удается установить правильный диагноз не более чем в 30% случаев. Такие результаты потребовали изучения эффективности дополнительных методов лучевой диагностики.

3.1.Эффективность клинико-инструментальных методов диагностики.

Большинству больных ретроспективной группы выполнялось маммографическое и/или ультразвуковое исследование. В проспективной группе, помимо стандартного обследования выполнялась соноэластография и контрастно-усиленное ультразвуковое исследование. Оценена точность данных методов в диагностике опухолей мезенхимального происхождения.

Эффективность эластографии и УЗИ с контрастным усилением при данной патологии ранее не оценивалась.

Физикальному осмотру на амбулаторном этапе обследования подвергались все больные, при этом правильный диагноз в группе больных с ФО был установлен лишь у 27 больных (37%). В большинстве случаев был поставлен ошибочный диагноз: фиброаденома - 22 больных (31%), рак молочной железы – 19 (26%), саркома – 4(5.5%) и цистаденопапиллома– 1 (1.4%).

Маммография была выполнена 55 больным. При клиническом подозрении на фиброаденому в некоторых случаях исследование не выполнялось. Ошибочный диагноз при маммографии был поставлен в 76% случаев, при этом злокачественный процесс заподозрен в 63.6% случаев. Наибольшая частота ошибок зарегистрирована при опухолях размером менее 2 см, особенно при доброкачественном варианте ФО (83.3%). При опухолях размером менее 2 см злокачественный процесс (без уточнения нозологического варианта опухоли) заподозрен в 33% случаев, в то время как при размере более 2 см – в 67%.

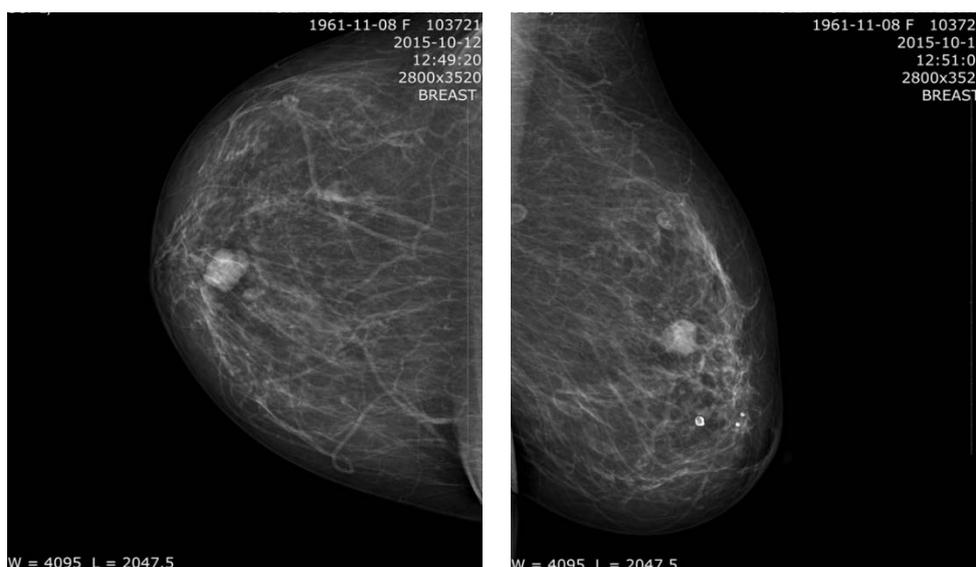


Рис. 6 Маммография. Доброкачественный вариант ФО.

При ФО размером не более 5 см рентгенологическая картина в большинстве случаев соответствовала доброкачественному характеру новообразования (Рис.6). Как правило, узел имел гомогенную структуру, четкие контуры без признаков инфильтрации в окружающие ткани. Такие признаки не позволяли дифференцировать ФО с фибroadеномой. При крупных размерах контуры становились неровными, а структура неоднородной, полинодозной за счет кистозных или поликистозных включений, что способствовало более точной первичной диагностике, однако не позволяло определить вариант ФО (Рис. 7, 8).

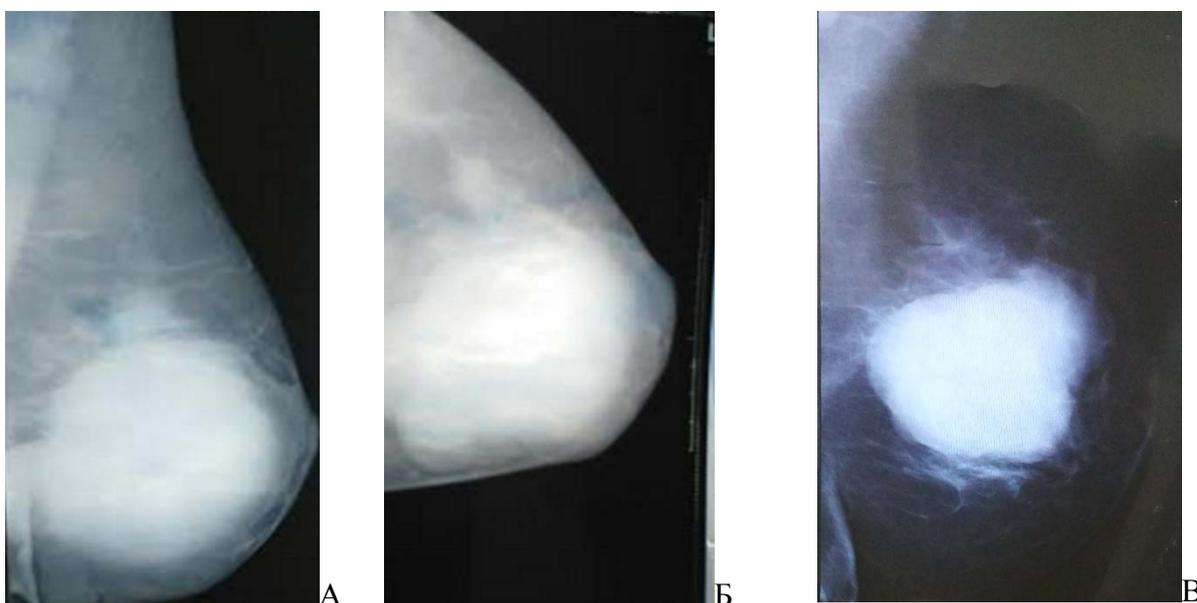


Рис. 7 Маммография. ФО левой молочной железы (А,Б -доброкачественный вариант, В-злокачественный вариант).

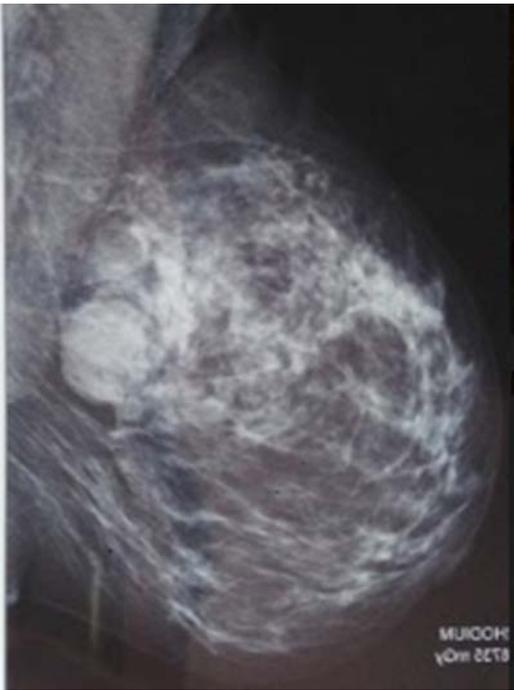


Рис. 8 Пограничный вариант ФО.

Для оценки эффективности маммографии в первичной диагностике ФО использована ROC кривая. (рис. 9).

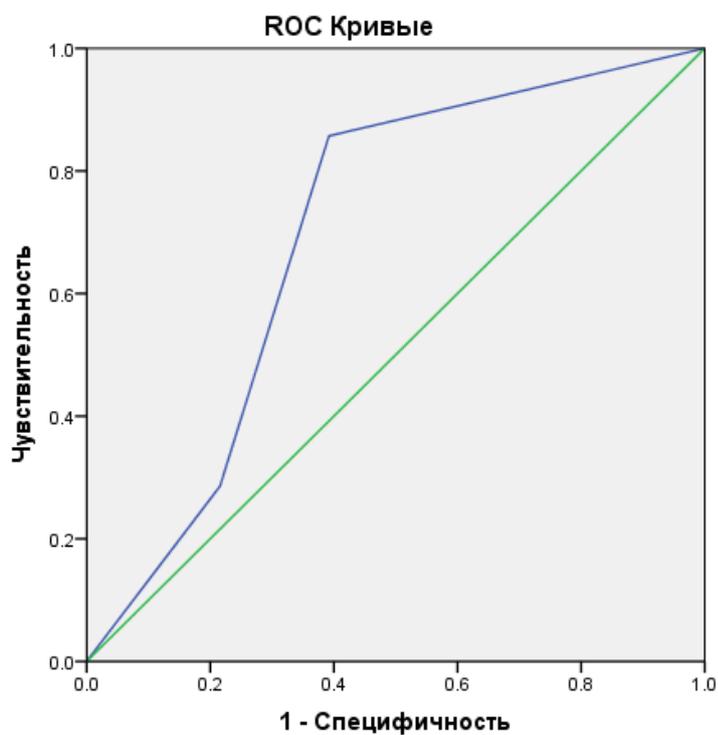


Рис. 9 ROC кривая оценки эффективности маммографии в первичной диагностике филоидных опухолей

Площадь под кривой (AUC) равнялась 0.69, что говорит об удовлетворительной точности метода и возможности использования результатов МГ в целях первичной диагностики ФО. Кроме того, маммография позволяла объективно оценить скорость роста опухоли в случае динамического наблюдения.

УЗИ было выполнено 66 больным. Ошибочный диагноз при УЗИ был поставлен в 66% случаев, с тенденцией к увеличению числа ошибок при опухолях размером менее 5см. Чаще в данной группе филлоидные опухоли расценивались как фиброаденомы. При размере очага более 5 см в группе в основном отмечена гипердиагностика – в 80% случаев предполагалось наличие злокачественных новообразований.

В отличие от маммографии при УЗИ филлоидные опухоли имели более четкие лучевые признаки: неровные контуры, гетерогенная структура, в том числе кистозные включения щелевидной и листовидной формы (рис. 10-12). Возможность визуализации внутренней структуры образования позволяла по данным УЗИ более точно дифференцировать ФО от фиброаденом и крупных кист с внутрикистозным компонентом, в т.ч. рака в кисте. Однако дифференцировать различные варианты ФО по данным УЗИ без учета клинического течения было невозможно.

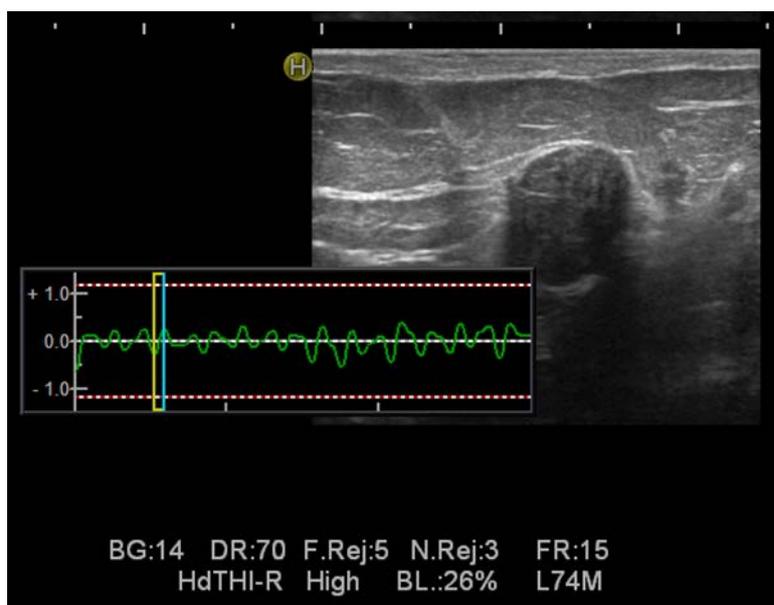


Рис. 10 Доброкачественный вариант ФО.

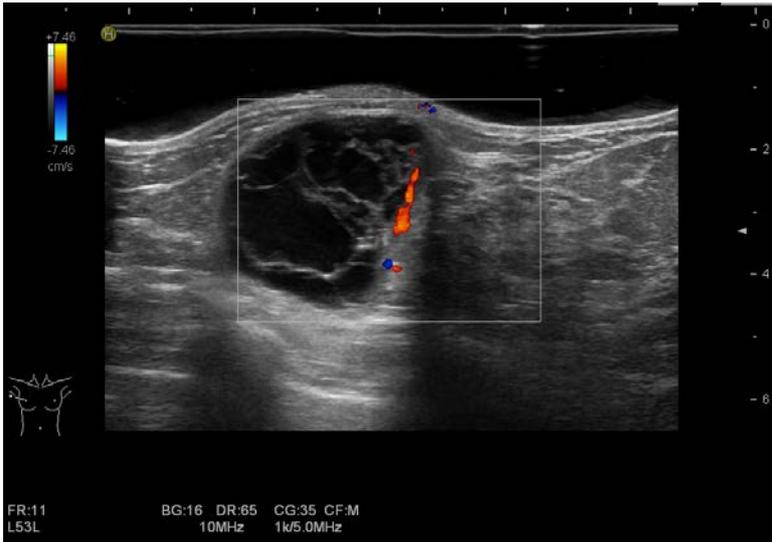


Рис. 11 Пограничный вариант ФО



Рис.12 Злокачественный вариант ФО.

Для оценки эффективности УЗИ в первичной диагностике ФО использована ROC кривая (рис. 13).

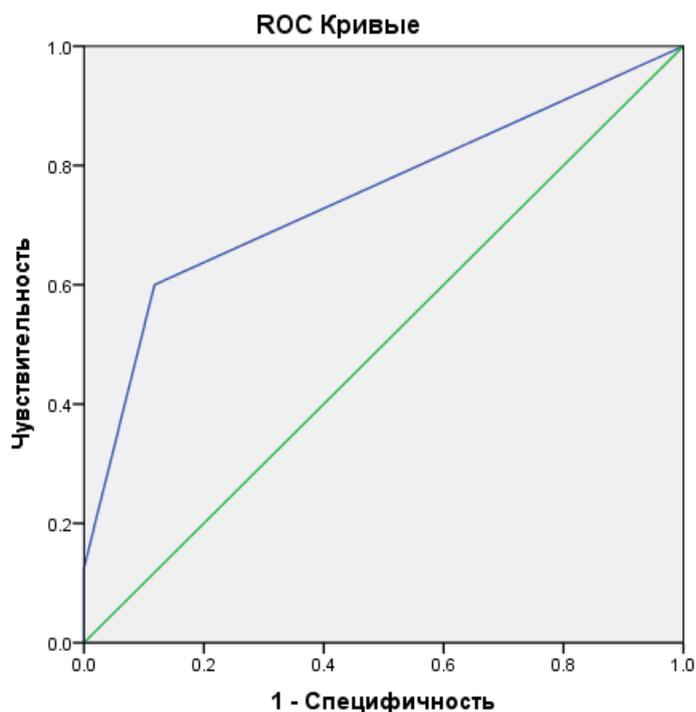


Рис. 13 ROC кривая оценки эффективности УЗИ в первичной диагностике филлоидных опухолей

Площадь под кривой (AUC) равнялась 0.75, что говорит о хорошей информативности метода и возможности использования результатов УЗИ в целях первичной диагностики филлоидных опухолей. Кроме того, ультразвуковое исследование позволяло объективно оценить скорость роста опухоли в случае динамического наблюдения.

Соноэластография была выполнена 14 больным. При соноэластографии ошибки зафиксированы лишь у 30% больных. Частота ложных заключений практически не зависела от размера опухоли. В каждом случае оценивались качественные и количественные характеристики опухоли. При СЭГ солидных образований (рак молочной железы, фиброаденома), как правило, структура опухоли гомогенная, что позволяет четко определить эластотип образования. При филлоидных опухолях структура гетерогенная и эластотип может варьировать в пределах одного и того же образования. Например, солидная часть картируется 2-3 эластотипом, а кистозная – 0 эластотипом (табл. 9, рис. 14-16). При анализе количественных характеристики выявлено преобладание высоких

показателей коэффициента жесткости ($StR > 4$) при ФО по сравнению с фиброаденомами (табл. 10).

Таблица 9

Соноэластография. Распределение больных по эластотипам.

Эластотип	Филлоидная опухоль		Фиброаденома	
	n	%	n	%
1	0		1(14)	7.14%
2	2(14)	14.29%	10(14)	71.43%
3	6(14)	42.86%	2(14)	14.26%
4	5(14)	35.71%	1(14)	7.14%
5	1(14)	7.14%		

Как видно из таблицы 9 при ФО преобладает 3 и 4 эластотипы (78.6%), что (согласно шкале эластотипов) соответствует подозрению на злокачественный процесс, в то время как при фиброаденомах преобладает 2 эластотип, подтверждающий наличие доброкачественного процесса (71.4%).

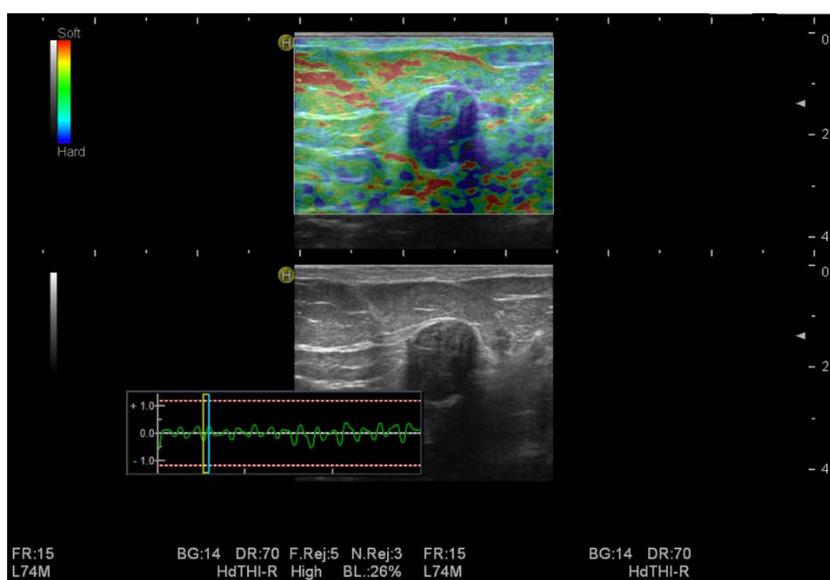


Рис. 14 Эластография. Доброкачественный вариант ФО.

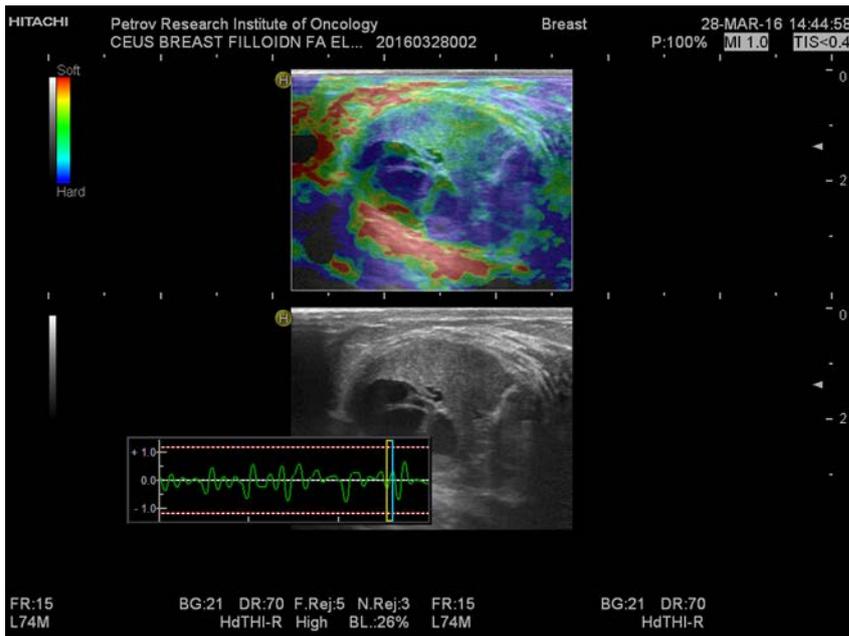


Рис. 15 Пограничный вариант ФО

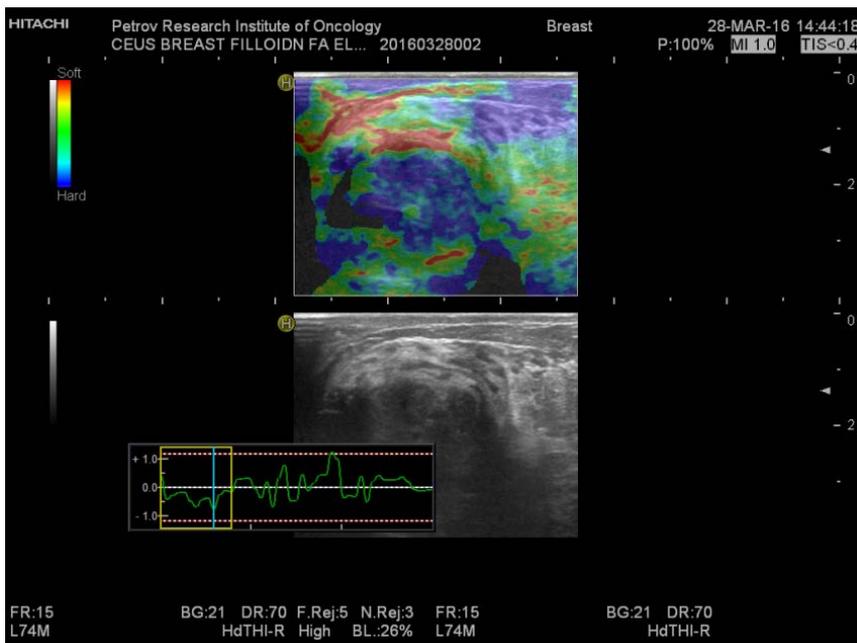


Рис. 16 Злокачественный вариант ФО.

Таблица 10

Соноэластография. Распределение больных по коэффициенту жесткости (StR).

Strain Ratio (StR)	Филлоидная опухоль		Фиброаденома	
	N	%	N	%
< 4	8(14)	57.14	13	93%
4	3(14)	21.43		
>4	3(14)	21.43	1	7%

В таблице 10 представлено распределение больных с ФО и фиброаденомами по коэффициенту жесткости. Практически у всех больных с фиброаденомами StR (93%) был менее 4, что подтвердило доброкачественный характер образований. Только в одном случае данный показатель был выше 4 и это привело к ошибочному заключению. При ФО в 43% случаев StR был равен или выше 4, что позволило заподозрить злокачественный процесс. При окончательной оценке характера патологического очага, как указано выше, учитывались значения как качественного, так и количественного параметров. При сочетании неблагоприятных значений данных параметров (3-5 эластотипы и StR = или > 4) обязательно выполнялась трепан-биопсия на предоперационном этапе.

Для оценки эффективности УЗИ с соноэластографией в первичной диагностике ФО использована ROC кривая (рис. 17).

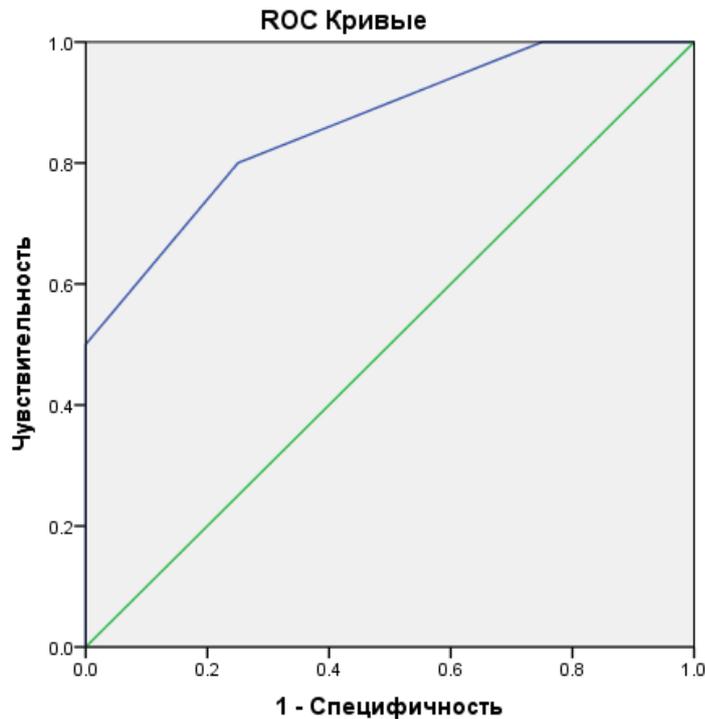


Рис. 17 ROC кривая оценки эффективности УЗИ с соноэластографией в первичной диагностике филлоидных опухолей

Площадь под кривой (AUC) равнялась 0.86, что говорит о хорошей информативности метода и возможности использования результатов УЗИ с соноэластографией в целях первичной диагностики филлоидных опухолей.

УЗИ с контрастным усилением было выполнено 8 больным из проспективной группы и 4 больным с фиброаденомами (рис. 18-20). Анализ лучевой картины показал, что при ФО отмечалось неравномерное хаотичное контрастное усиление, с последующим быстрым вымыванием контрастного вещества или с выходом на плато. При оценке характера кинетических кривых выявлено преобладание 3 типа кривых при ФО, в то время как при фиброаденомах чаще выявлялся 2 тип, что соответствовало доброкачественному процессу (табл.11, рис 21). При использовании УЗИ с контрастом диагностическая ошибка зарегистрирована в 1 случае. У данной пациентки размер опухоли превышал 5 см, Str>4 и выявлен 3 тип кривой (предоперационный морфологический диагноз – ФО), что и позволило

заподозрить данное заболевание, однако при окончательном морфологическом исследовании выявлена фиброаденома.

Таблица 11

Типы кинетических кривых при фиброэпителиальных и неэпителиальных опухолях молочной железы

	I	II	III
ФО			4
Саркома			4
ФА		3	1



Рис. 18 УЗИ с контрастным усилением. Доброкачественный вариант ФО.

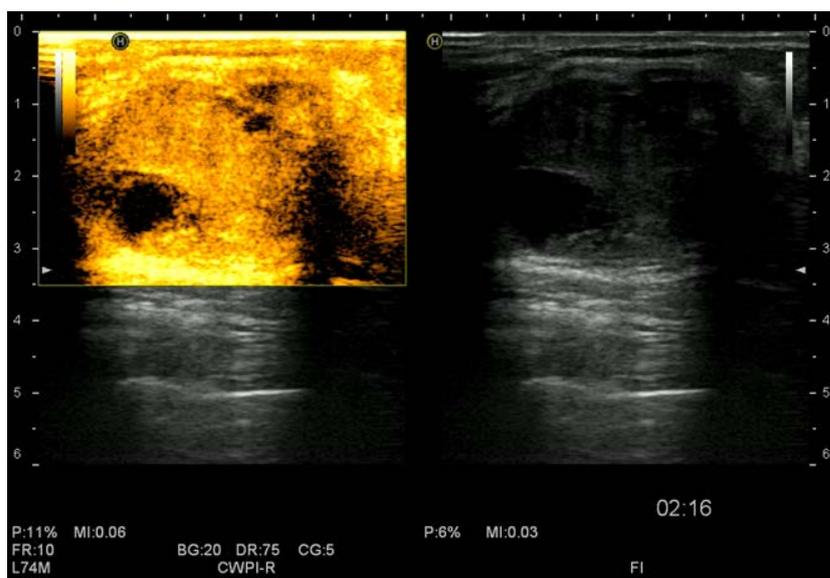


Рис. 19 УЗИ с контрастным усилением. Пограничный вариант ФО.

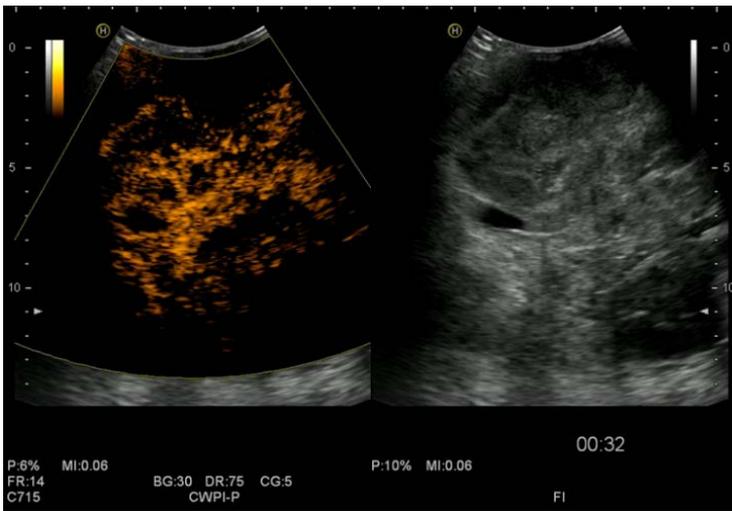
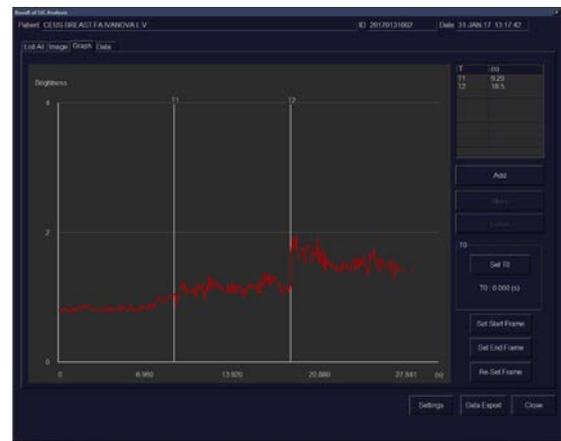


Рис. 20 УЗИ с контрастным усилением. Злокачественный вариант ФО.



А



Б

Рис. 21 Третий тип кинетической кривой при злокачественном варианте ФО(А). Второй тип кинетической кривой при фиброаденоме (Б)

Рисунок 21 ярко демонстрирует отличие кинетических кривых при ФО и фиброаденоме. На рисунке А отмечается высокий уровень накопления контраста с дальнейшим быстрым его вымыванием, что больше характерно для злокачественных процессов. На рисунке Б зарегистрировано низкое и равномерное накопление препарата с дальнейшим медленным его вымыванием, такая картина чаще встречается при доброкачественных процессах.

Помимо анализа кинетики контрастного препарата в ходе процедуры производилась оценка сосудистого рисунка исследуемых новообразований, которая позволила выделить два типа распределения сосудов:

«Древовидный» тип (рис.22.А). Характеризуется множественными

микрососудами с одинаковым диаметром и равномерным распределением в структуре образования. Сосудистый рисунок напоминает веточки дерева. Данный тип сосудистого рисунка в сочетании с I и II типом кинетической кривой выявлен при фиброаденомах.

«Спиралевидный» тип (рис.22.Б.). Характеризуется множественными микрососудами с различным диаметром и неравномерным, асимметричным распределением. Сосудистый рисунок напоминает различные по диаметру спирали. Данный тип сосудистого рисунка в сочетании с III типом кинетической кривой зарегистрирован при злокачественных образованиях с экспансивным типом роста, характеризующихся четким контуром (неспецифицированный, медулярный, муцинозный рак молочной железы), при злокачественном варианте ФО, саркомах и метастатическом раке молочной железы.

Таблица 12

Типы распределения сосудов по данным УЗИ-КУ при фиброэпителиальных и неэпителиальных опухолях молочной железы

Типы распределения сосудов	Филлоидная опухоль	Сакрома	Фиброаденома
Древовидный	1	0	3
Спиралевидный	3	4	1

Из таблицы 12 видно, что при ФО и СА преобладал спиралевидный тип распределения сосудов, в то время как при фиброаденомах – древовидный. Следует отметить, что последний тип контрастирования наблюдался в одном случае при доброкачественном варианте филлоидной опухоли, однако оценка типа кинетической кривой позволила избежать ошибки.

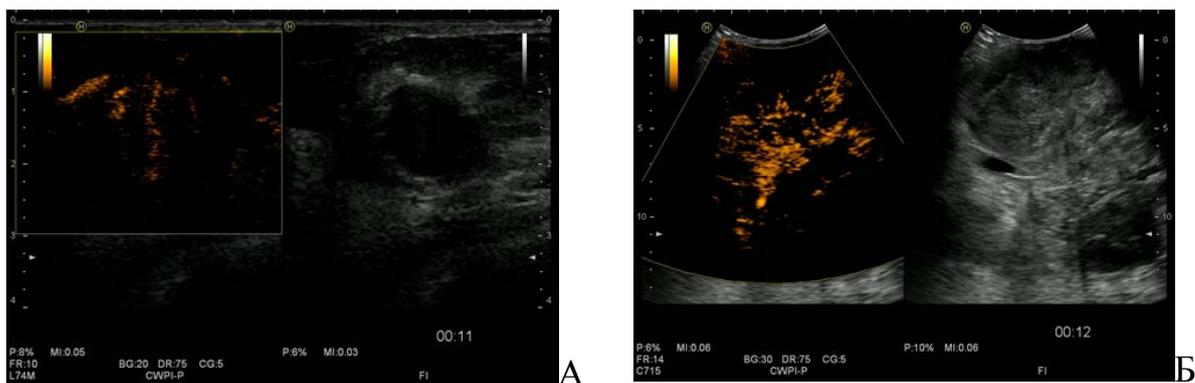


Рис. 22 Типы распределения сосудов: А. Древовидный; Б. Спиралевидный

Таким образом, комплексная оценка результатов УЗИ с контрастным усилением, включающая анализ кинетических кривых и определение типа сосудистого рисунка, позволила в подавляющем количестве случаев (93%) предположить злокачественный характер новообразований, что и было подтверждено при морфологическом исследовании.

Для оценки эффективности УЗИ с контрастным усилением в первичной диагностике ФО использована ROC кривая (рис. 23).

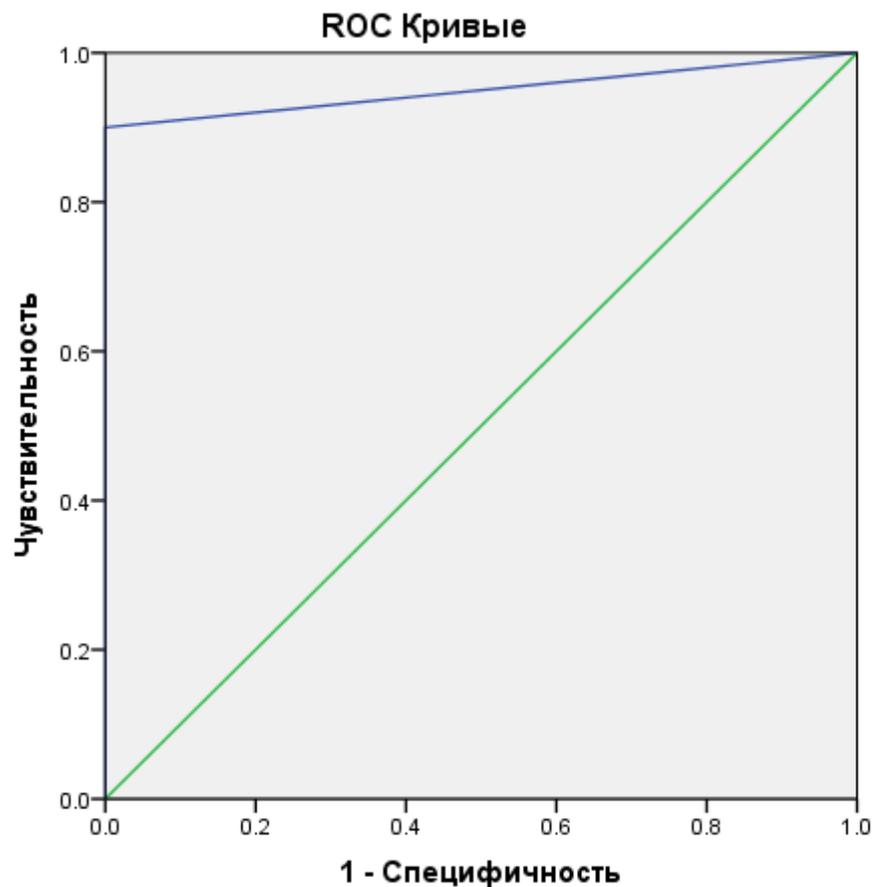


Рис. 23 ROC кривая оценки эффективности УЗИ с контрастным усилением в первичной диагностике филлоидных опухолей

Площадь под кривой (AUC) равнялась 0.95, что говорит о хорошей информативности метода и возможности использования результатов УЗИ с контрастным усилением в целях первичной диагностики ФО.

На основании представленных выше данных лучевых методов визуализации разработан алгоритм диагностики неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочной железы (Приложение 1). Помимо оценки клинической картины указанных групп заболеваний на основании результатов маммографии и ультразвукового исследования, проанализированы диагностические маркеры, используемые при соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением: StR (коэффициент жесткости), эластотипы, типы кинетической кривой и варианты сосудистой картины опухоли. Сочетание данных маркеров с учетом маммографической

картины и скорости роста позволило выделить три группы риска выявления ФО и СА: минимальный, умеренный и высокий риск.

3.2. Клинические характеристики филоидных опухолей

Средний возраст больных на момент начала лечения зависел от варианта опухоли. При доброкачественном он составил 42 года, при злокачественном – 52 года ($p=0.01$).

При анализе данных клинического осмотра и лучевых методов диагностики обнаружено преобладание ФО размером менее 5 см: при доброкачественном варианте -78% больных, пограничном -100% и при злокачественном варианте - 59%. Опухоли размером более 5 см чаще встречались при злокачественном варианте ФО (41%). Средний размер доброкачественных вариантов ФО составил 39.23 ± 3.7 мм, а злокачественных – 56.09 ± 13.28 мм. Несмотря на разницу абсолютных и средних значений размера опухоли достоверных отличий между различными вариантами ФО не выявлено ($p=0.23$, $p>0.05$). Таким образом, размер опухоли не может быть надежным признаком злокачественного процесса, как это утверждается в некоторых работах [4].

При анализе клинического течения ФО отмечено три типа роста: медленный (отсутствие изменения размеров опухоли в течение более 4 месяцев), быстрый рост (увеличение размера опухоли независимо от времени обнаружения) и двухфазный (медленный рост сменяется быстрым ростом). Доброкачественный вариант ФО в нашей работе характеризовался в основном медленным или двухфазным ростом (45% и 52%, соответственно), при пограничной форме чаще отмечен быстрый и двухфазный рост (43%), при злокачественном – быстрый (54%). При доброкачественном варианте быстрый рост зарегистрирован лишь у 2.4% больных (табл. 13).

Таблица 13

Скорость роста различных вариантов филоидных опухолей

Вариант ФО	Скорость роста		
	Медленный	Быстрый	Двухфазный
Доброкачественный	45.3%	2.4%	52.3%
Пограничный	14%	43%	43%
Злокачественный	11%	54%	35%

Выявлено влияние скорости роста на показатели 5-летней безрецидивной выживаемости. При медленном и двухфазном росте, что больше характерно для доброкачественного и пограничного вариантов, данный показатель составил 90% и 56%, соответственно, а при быстром росте, характерном для злокачественного варианта – 41% (рис. 24). Таким образом, скорость роста может быть клиническим диагностическим критерием при ФО ($p=0.01$).

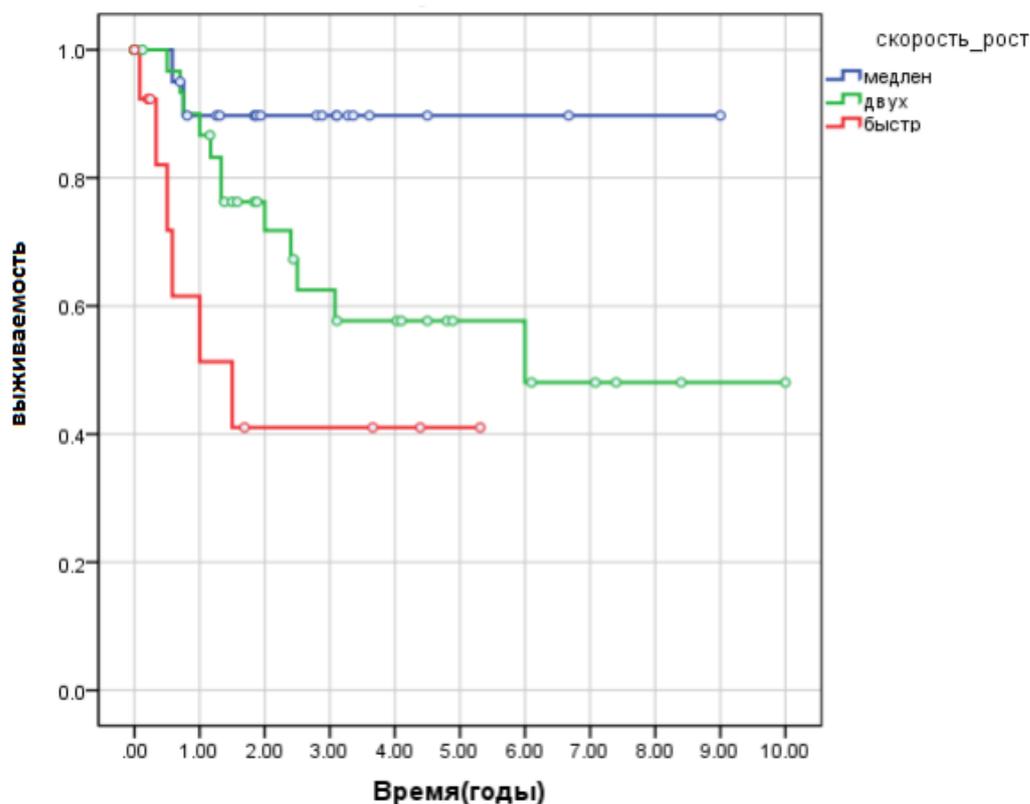


Рис. 24 Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных ФО в зависимости от скорости роста опухоли.

3.3.Патоморфологическая характеристика филлоидных опухолей

Морфологическое исследование выполнялось на догоспитальном этапе и в послеоперационном периоде. Результаты исследований сопоставлены.

На предоперационном этапе морфологическое исследование было выполнено 45 больным с ФО: 6 (13%) случаев - материал неинформативен, 13 (29%) - ложноотрицательное заключение, 9 (20%) – ФО без уточнения варианта и 17 (38%) – ФО с уточнением варианта. В 42.2% случаев не удалось установить правильный морфологический диагноз. Аспирационная биопсия была выполнена у 9 больных с ФО. Правильное заключение получено лишь в одном случае, что говорит о неудовлетворительных диагностических возможностях цитологического исследования при филлоидных опухолях.

В послеоперационном периоде всем больным выполнено морфологическое исследование операционного препарата. На основании оценки морфологических характеристик, представленных в разделе «Материалы и методы» определены варианты ФО. Кроме того, выполнено иммуногистохимическое исследование свежих операционных образцов в проспективной группе больных и исследование блоков в ретроспективной группе. После морфологического пересмотра и ИГХ исследования из первично включенных в работу больных исключено 13 в связи с ошибочным первичным диагнозом. В 8 случаях выявлен метапластический рак молочной железы, в 5 - фиброаденомы. В 4 случаях изменен вариант ФО.

Кроме стандартных характеристик оценена частота встречаемости и прогностическая значимость ряда морфологических и ИГХ характеристик ФО.

Оценка клеточной плотности. Помимо морфологического и иммуногистохимического исследования послеоперационных препаратов

произведена оценка клеточной плотности при различных вариантах ФО, саркомах, метапластическом раке молочной железы и фиброаденомах. Определены средние значения клеточной плотности в общей группе больных, а также в группе больных с рецидивами и отдаленными метастазами (табл. 14).

Таблица 14

Клеточная плотность при фиброэпителиальных и неэпителиальных опухолях молочной железы

Диагноз	Клеточная плотность (95%CI)	Клеточная плотность в группе больных без рецидива	Клеточная плотность в группе больных с местным рецидивом	Клеточная плотность в группе больных с отдаленными метастазами	P
ФА	1801.58±434.13 (800.47-2802.69)				
Доброк. вариант ФО	2709.67±337.74 (1380.58-4037.67)	2166.67±314.42 (1380.58-3142.27)	2923.67±289.1		0.002
Погран. вариант ФО	3493.00±100.42 (707.06-6278.94)	3159.00±9241.42 (707.06-4244.18)	3842.00±413.2		0.025
Злокач. вариант ФО	4141.96±397.06 (3258.55-4994.68)	3741.17±319.32 (3258.55-4144.61)	4317.37±323.15	4447.18±217.6	0.001
Саркомы	4608.86±747.08 (2842.32-6375.43)	3731.41±362.42 (28.42.32-4271.51)	4962.86±647.08	4991.27±.473	0.001
Метапластический рак	3965.71±237.91 (3383.56-4547.87)				

При анализе показателей клеточной плотности у больных ФО наблюдалась достоверная корреляция варианта опухоли со средними значениями клеточной плотности. Минимальное значение показателя отмечено при доброкачественном варианте ФО- 2709 и максимальное при злокачественном – 4141. Самый низкий показатель клеточной плотности зарегистрирован при фиброаденомах – 1801. Среднее отличие показателей клеточной плотности фиброаденом и злокачественных опухолей составило 2000. Необходимо отметить, что показатели клеточной плотности при злокачественном варианте ФО, саркомах и метапластическом раке оказались схожими.

В группе больных с рецидивами и метастазами, которые в основном выявлены при злокачественном варианте ФО и саркомах, зарегистрированы более высокие показатели клеточной плотности. Средние отличия в показателях составили 600-1200.

Таким образом, выявлены существенные отличия в показателях клеточной плотности между злокачественными и доброкачественными процессами, что позволяет использовать данный параметр как дополнительную опцию при дифференциальной диагностике этих процессов. Однако большой разброс в показателях клеточной плотности в общей группе больных и больных с рецидивами и метастазами (несмотря на различия средних величин) не позволяет выделить прогностически неблагоприятную группу больных и использовать изучаемый показатель в качестве прогностического маркера.

Иммуногистохимические маркеры. Оценена экспрессия ряда иммуногистохимических маркеров, которые используются с целью диагностики, дифференциальной диагностики и определения прогноза при саркомах мягких тканей и других злокачественных новообразованиях (табл. 15). В таблице представлена частота экспрессии данных маркеров при различных вариантах ФО. Уровень маркеров изучен как в мезенхимальном, так и эпителиальном и сосудистом компонентах опухоли.

Таблица 15

Частота экспрессии ИГХ маркеров при фиброэпителиальных опухолях молочной железы.

ИГХ маркер	Частота экспрессии ИГХ маркеров при различных вариантах ФО			
	Доброкачественный (%)	Промежуточный (%)	Злокачественный (%)	Все (N)
десмин(epi)	0%	0%	0	0
десмин(mes)	10%	0%	15%	6
EMA(epi)	88.2%	66.7%	21/21(100)	55
EMA(mes)	0%	0%	5%	1
CD34(epi)	0%	0%	0%	0
CD34(mes)	55%	40%	36.4%	27
CD34(сосуды)	100%	100%	95.2%	58
EGFR(epi)	5.9%	20%	7.69%	4
EGFR(mes)	100%	80%	90.9%	57
Erg(epi)	0%	0%	0%	0
Erg(mes)	0%	0%	0%	0
Erg(сосуды)	100%	100%	100%	59
CD117(epi)	64.5%	60%	60%	35
CD117(mes)	6.5%	25%	45%	12
CD10(epi)	87.5%	100%	90.5%	53
CD10(mes)	50%	60%	71.4%	34
ER(epi)	96.9%	100%	95%	56
ER(mes)	0%	0%	0%	0
HER2 (epi)	32.3%	50%	33.3%	20
HER2 (mes)	0%	0%	0%	0
SMA(epi)	84.3%	100%	66.7%	47
SMA(mes)	71%	60%	71.4%	41
SMA(сосуды)	100%	75%	95.5	56

ИГХ маркер	Частота экспрессии ИГХ маркеров при различных вариантах ФО			
AR(epi)	21.9%	20%	14.3%	8
AR(mes)	0%	0%	0%	0%
S100(epi)	84.2%	100%	91.1%	52
S100(mes)	15.6%	20%	42.9%	15
p16(epi)	21.9%	50%	14.3%	13
p16(mes)	43.8%	60%	86.4%	61
PgR(epi)	84.4%	100%	68.8%	48
PgR(mes)	0%	0%	0%	0%
phh3(epi)	0%	0%	0%	0%
phh3(mes)	71.9%	80%	91.1%	47
Средний ki67(mesen)	100%	100%	100%	59

При анализе результатов ИГХ выявлено достоверное преобладание экспрессий ряда маркеров в мезенхимальном компоненте опухоли преимущественно при злокачественном варианте ФО. В частности при злокачественном варианте ФО по сравнению с доброкачественным чаще регистрировалось наличие таких маркеров как десмин (15% и 10%, соответственно), ЕМА (5% и 0%), CD117 (45% и 6.25%), CD10 (71.4% и 50%), S100 (42.9% и 15.6%), phh3 (91.1% и 71.9%). Различные уровни экспрессии Ki67 зарегистрированы в мезенхимальном компоненте у всех больных. Эти белки, особенно их высокая экспрессия встречается при целом спектре сарком мягких тканей, в т.ч. при рабдомиосаркоме, лейомиосаркоме, злокачественной фиброгистиоцитоме, синовиальной саркоме, дерматофибросаркоме и нейрогенных опухолях.

Экспрессия указанных маркеров встречалась и в эпителиальном компоненте ФО, однако их достоверная разница при различных вариантах опухоли выявлена лишь в единичных случаях

В частности, ген p16, являющийся геном супрессором опухолевого роста, нами выявлен как в мезенхимильном, так и эпителиальном компонентах опухоли. Частота экспрессии гена в мезенхимальном компоненте при доброкачественном варианте ФО составила 43.8%, при промежуточном – 60%, при злокачественном – 86.4%, а в эпителиальном частота экспрессии составила 21.9%, 50% и 14.3% соответственно.

Высокая частота экспрессии EGFR отмечена при всех вариантах ФО в мезенхимальном компоненте (80-100%), в то время как в эпителиальном компоненте такая экспрессия регистрировалась значительно реже (5.9-20%).

Экспрессия SMA чаще встречалась в эпителиальном компоненте при доброкачественном (84.3%) и пограничном (100%) вариантах, по сравнению со злокачественным вариантом ФО (66.7%). В мезенхимальном компоненте высокие уровни экспрессии были практически равномерно распределены между различными вариантами ФО (около 60-70%).

Рецепторы стероидных гормонов также исследованы в мезенхимальном и эпителиальном компонентах ФО. Экспрессия рецепторов андрогенов выявлена только в эпителиальном компоненте: при доброкачественном варианте ФО -21.9%, пограничном -20% и злокачественном -14.3%. Высокая экспрессия рецепторов прогестерона и эстрогенов также выявлена только в эпителиальном компоненте (84%-96%, 100% и 81%-96%, соответственно). Случаев высокой экспрессии стероидных рецепторов в мезенхимальном компоненте не зарегистрировано.

Экспрессия гена HER2 в мезенхимальном компоненте отсутствовала, в то время как в эпителиальном компоненте HER2+ зарегистрирован при доброкачественном, пограничном и злокачественном вариантах ФО в 32.3%, 50% и 34.4% соответственно.

Проанализировано влияние вышеуказанных ИГХ маркеров на прогноз при ФО молочной железы. При некоторых маркерах зарегистрировано достоверное влияние на показатели безрецидивной и/или общей выживаемости. В частности, в десмина позитивной группе (рис. 25) показатели безрецидивной выживаемости достоверно ниже, чем в десмин-негативной (33% и 68.4%, соответственно, $p=0.046$).

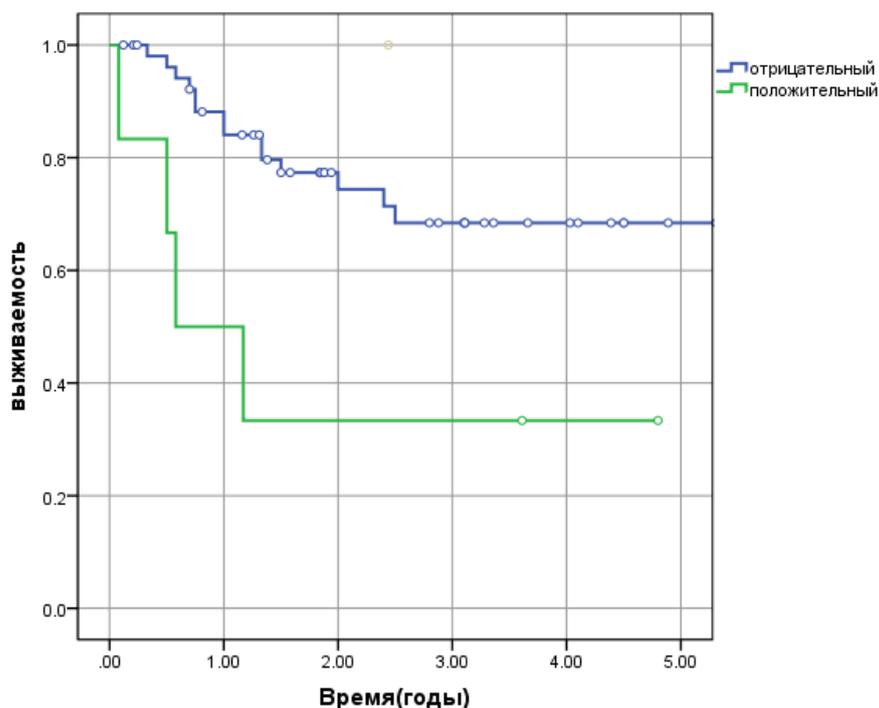


Рис. 25 Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных ФО в зависимости от экспрессии десмина.

Наличие экспрессии CD117 в опухолевой ткани повлияло как на общую, так и безрецидивную выживаемость. При CD117-позитивных опухолях данные показатели составили 48.7% и 33%, соответственно, а при CD117-негативных, 93.8% и 78.8%, соответственно (рис. 26, 27).

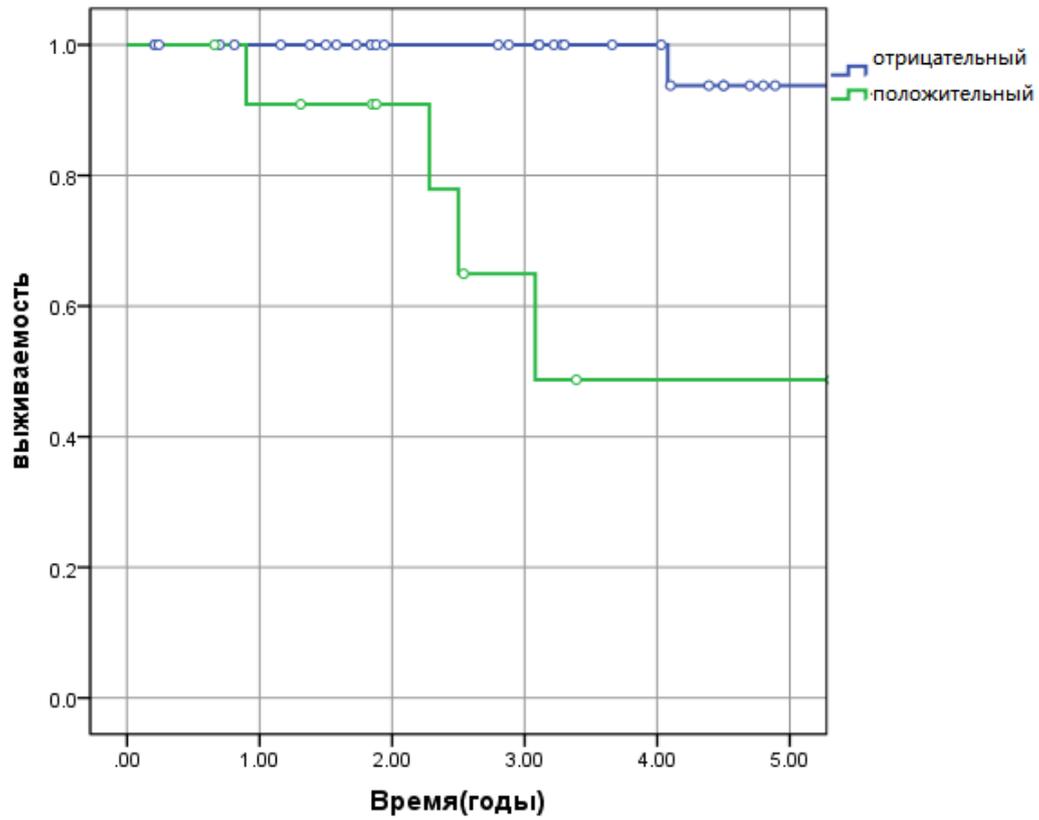


Рис. 26 Пятилетняя общая выживаемость больных ФО в зависимости от экспрессии CD117 ($p=0.002$).

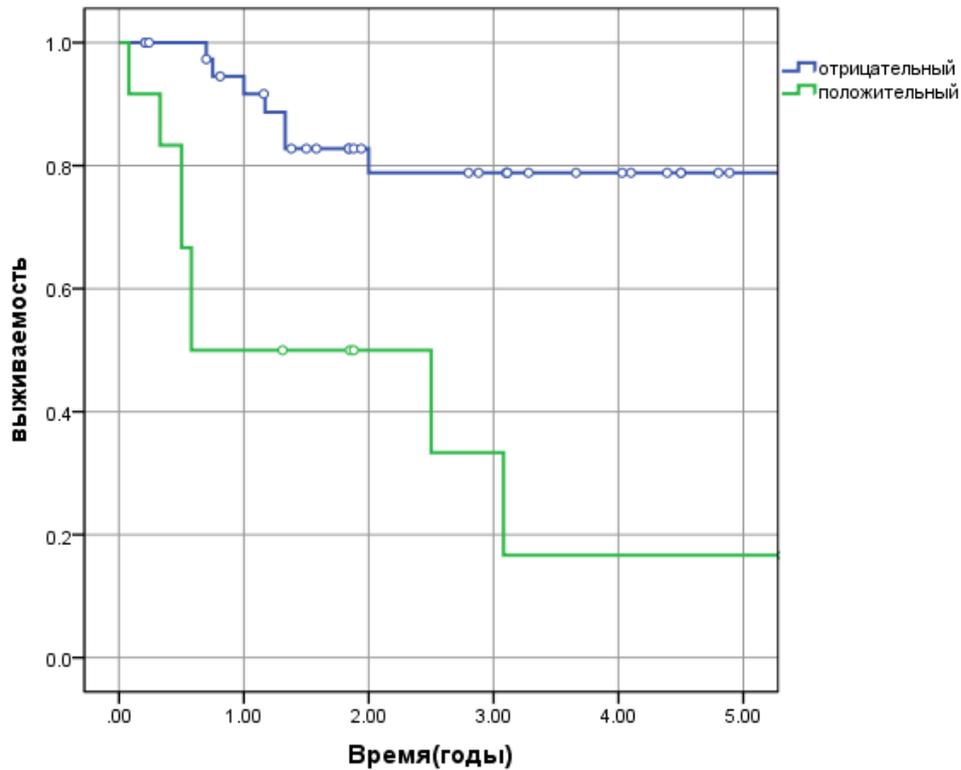


Рис. 27 Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных ФО в зависимости от экспрессии CD117 ($p=0.001$).

При анализе маркера S100 только его экспрессия в эпителиальном компоненте оказала влияние на прогноз (рис. 28, 29). Показатель общей выживаемости при S100-позитивных и негативных опухолях составили 84.9% и 26.7% ($p=0.022$). Кроме того, при S100-позитивных опухолях отмечена тенденция к увеличению показателей безрецидивной выживаемости (68.2% и 21.4%, соответственно)

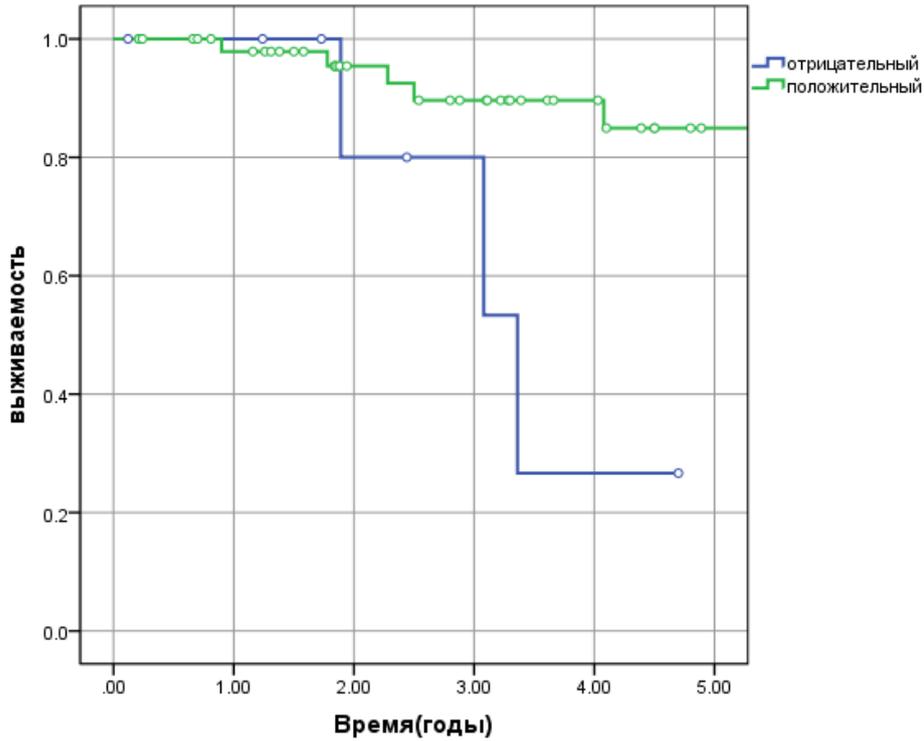


Рис. 28 Пятилетняя общая выживаемость больных ФО в зависимости от экспрессии S100 ($p=0.022$).

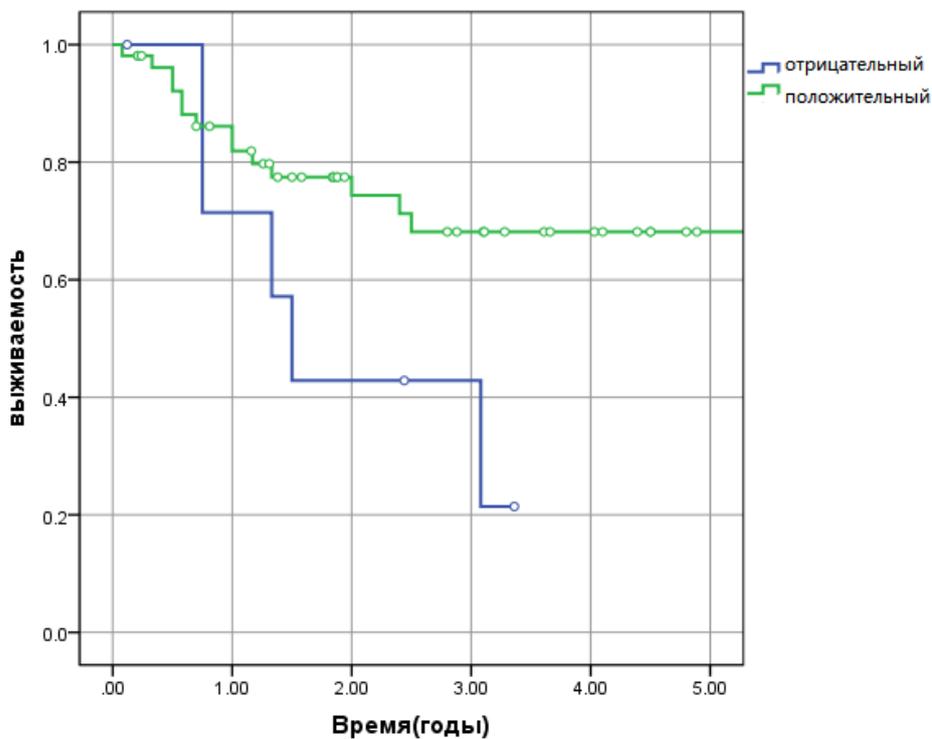


Рис. 29 Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных ФО в зависимости от экспрессии S100 ($p=0.088$).

При анализе остальных маркеров, в т.ч. рецепторов стероидных гормонов и HER2 существенного влияния на прогноз не обнаружено.

Как правило, при саркомах мягких тканей отмечается высокая экспрессия сразу нескольких маркеров, характерных для той или иной морфологической структуры опухоли. Это позволяет уточнить гистогенетическую природу опухоли, оценить ее злокачественный потенциал и определить тактику лечения.

Таким образом, при злокачественном варианте ФО также выявлено наличие экспрессий нескольких маркеров, характерных для сарком мягких тканей. Это говорит не только об их общем тканевом происхождении, но и косвенно предполагает возможность изучения эффективности применения стандартных для сарком мягких тканей вариантов системного лечения при местно-распространенных и диссеминированных формах ФО.

Иммуногистохимическая оценка уровня митотической активности. Помимо оценки частоты экспрессии ИГХ маркеров, изучены уровни экспрессии маркеров митотической активности (степени пролиферации) Ki67 и phh3 как в общей группе больных, так и в группе больных с рецидивами опухоли и метастатическим процессом. При оценке показателей Ki 67 и phh3 выявлены отличия средних значений экспрессии при всех вариантах ФО (табл. 16).

Таблица 16

Показатели пролиферативной активности у больных неэпителиальными и фиброэпителиальными опухолями молочной железы.

Диагноз	Ki67 % (95%CL)	Уровень маркеров в группе больных без рецидива	Уровень маркеров в группе больных с местным рецидивом	Уровень маркеров в группе больных с отдаленными метастазами
ФА	8.7±2.0			
Доброкач. вариант ФО	9.2±4.1	9.1±3.6	14.0±0.7	
Погран. вариант ФО	7.0±0.32	9.2±1.4	17.0±0.2	
Злокач. вариант ФО	29.34±4.4	24.4±4.3	31.1±0.4	35.2±3.7
СА	34.28±6.5	24.72±7.1	37.4±5.3	39.4±7.1
Метапл. рак	45.18±3.0			
Диагноз	Phh3			
ФА	1.10±0.49			
Доброкач. вариант ФО	1.6±0.74	1.6±0.74	1.81±0.81	
Погран. вариант ФО	0.93±0.44	0.93±0.41	1.7±1.3	
Злокач. вариант ФО	8.12±2.2	8.19±2.20 (9.37±3.94	9.72±1.71
СА	3.08±1.34	2.35±1.41	4.31±1.57	4.81±1.19
Метапл. рак	9.17±3.96			

Уровень данных маркеров при злокачественном варианте ФО оказался самым высоким (29.34% и 8.12, соответственно) и достоверно отличался от доброкачественного (9.02% и 1.6, соответственно) и пограничного (7.0% и

0.93, соответственно) вариантов ФО. Следует отметить, что при анализе экспрессии указанных маркеров при доброкачественном и пограничном вариантах достоверных отличий в их уровнях не получено, что с учетом благоприятного клинического течения пограничного варианта позволяет отнести его к доброкачественному варианту. Иными словами, с точки зрения оценки иммуногистохимических маркеров и клинического течения ФО, вместо 3 вариантов опухоли (объединив доброкачественный и пограничный вариант в одну группу) можно рассматривать лишь два варианта – доброкачественный и злокачественный. Кроме того, необходимо отметить, что уровни экспрессии Ki 67 и p16 в группе больных с рецидивами и метастазами выше, чем в группе без таковых. В частности, при злокачественном варианте в группе без рецидивов данные показатели составили 24% и 8.19, соответственно, при рецидиве 31% и 9.37, а при метастазах 35.2% и 9.72.

Таким образом, патоморфологическое исследование операционного материала позволяет не только дифференцировать ФО от других доброкачественных и злокачественных процессов, но и оценить степень злокачественности (вариант) ФО. Иммуногистохимическое исследование позволяет уточнить степень злокачественности опухоли, оценить дополнительные маркеры, экспрессия которых потенциально может влиять на прогноз заболевания и (в перспективе) на тактику системного лечения.

Глава 4. Эффективность хирургического лечения при филлоидных опухолях молочной железы

Хирургическое вмешательство является ведущим методом лечения филлоидных опухолей. Стандартными операциями длительное время являлись ампутация и мастэктомия. В настоящее время в большинстве исследований говорят о возможности расширения показаний к органосохраняющим операциям, однако четких критериев отбора больных для подобных операций в настоящее время нет. Кроме того, пока остаются открытыми вопросы, касающиеся оптимальной ширины резекции и прогностической значимости статуса краев резекции. В данном исследовании все больные были подвергнуты оперативному лечению: 51 (70%) пациенту выполнены органосохраняющие операции и 22 (32%) пациентам со злокачественным и пограничным вариантами ФО - мастэктомия.

Выбор объема операции зависел от предоперационного диагноза и размера опухоли. По поводу предполагаемых морфологически не подтвержденных доброкачественных образований, а также доброкачественном варианте ФО в основном выполнялись органосохраняющие операции. При морфологическом подтверждении злокачественной природы образования и размере его более 5 см в большинстве случаев выполнялась мастэктомия или ампутация молочной железы.

Вариант органосохраняющей операции также зависел от первичного клинического диагноза. При опухолях менее 5 см и предварительном диагнозе – фиброаденома выполнялись сверхэкономные операции (энуклеации). При морфологическом подтверждении диагноза «филлоидная опухоль» выполнялись операции в объеме секторальной резекции, сегментарной резекции или квадрантэктомии.

На основании данных клинико-инструментального и послеоперационного морфологического исследований оценен прогноз

заболевания в зависимости от варианта ФО, размера опухоли, варианта операции, типа органосохраняющей операции и ширины края резекции.

При оценке эффективности лечения ФО выявлено, что на безрецидивную выживаемость достоверно влияет объем операции и вариант ФО. Частота местных рецидивов при доброкачественном варианте составила 9.5%, при пограничном и злокачественном вариантах 43% и 45.5%, соответственно ($p=0.006$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость после хирургического лечения в общей группе больных составила 62.6% (рис.30), а в зависимости от варианта ФО равнялась 88.4%, 41.7% и 32.0% соответственно (рис.30).

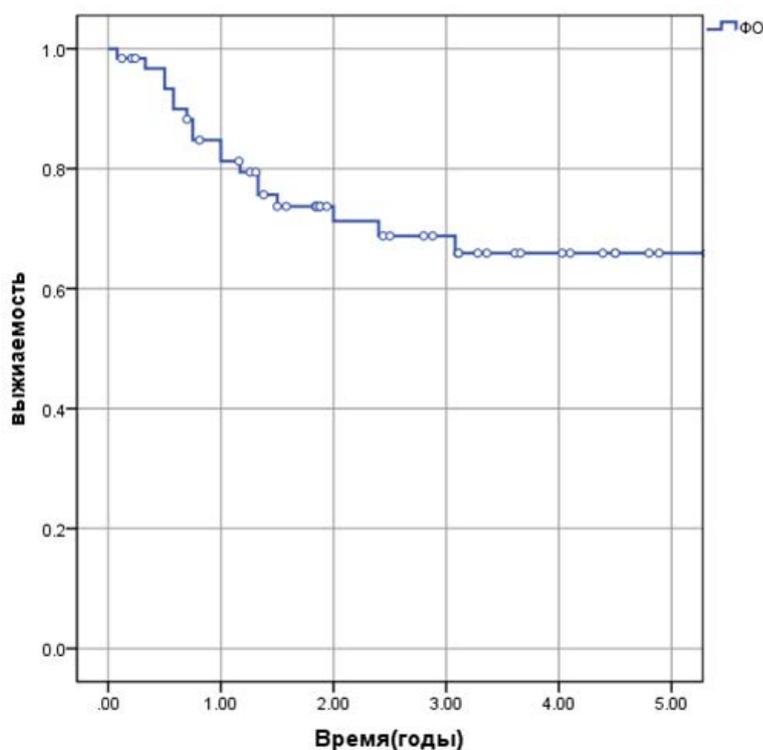


Рис.30. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных ФО после хирургического лечения.

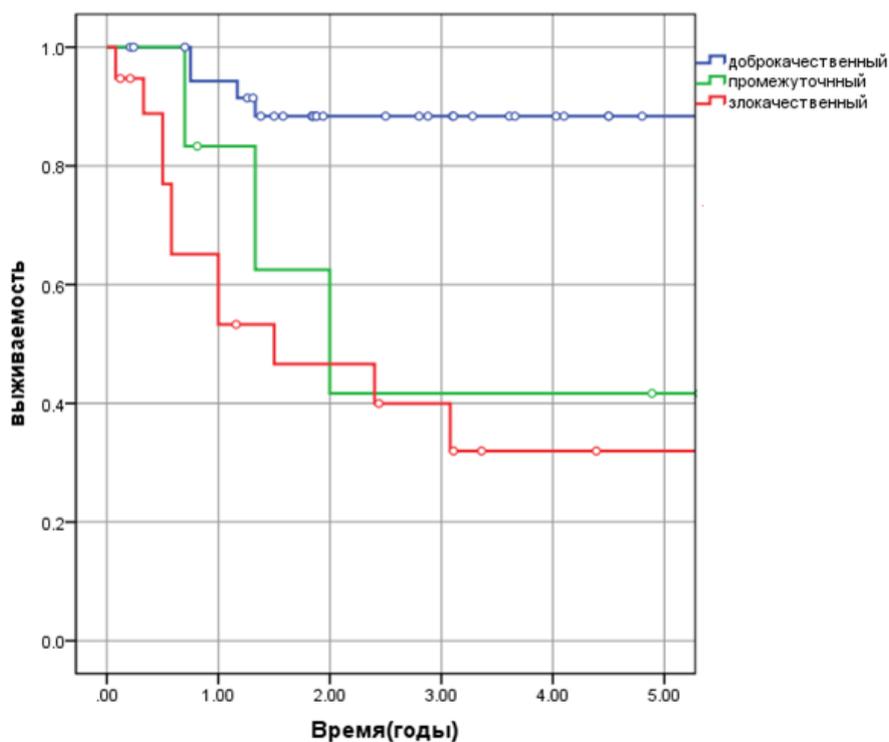


Рис. 31 Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных ФО в зависимости от морфологического варианта опухоли.

Показатели общей выживаемости зависели от варианта ФО и в среднем составили 79.3% (рис. 32).

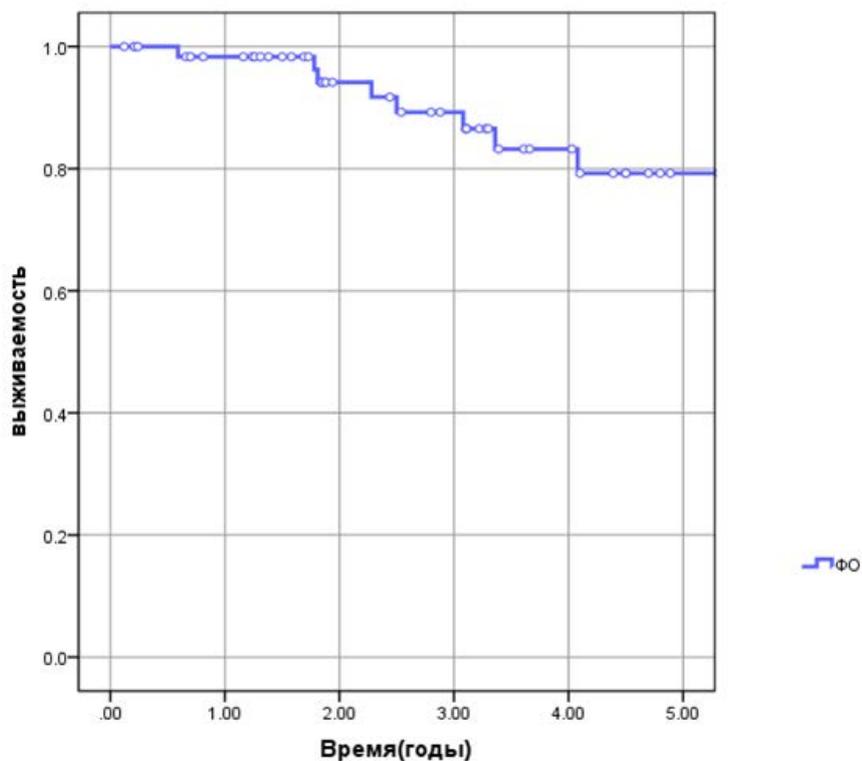


Рис. 32 Общая 5-летняя выживаемость больных ФО после хирургического лечения.

Наиболее высокий показатель 5-летней общей выживаемости (рис.33) отмечен при доброкачественном (95.5%) и пограничном (100%) вариантах, а наиболее низкий – при злокачественном варианте ФО (45.2%).

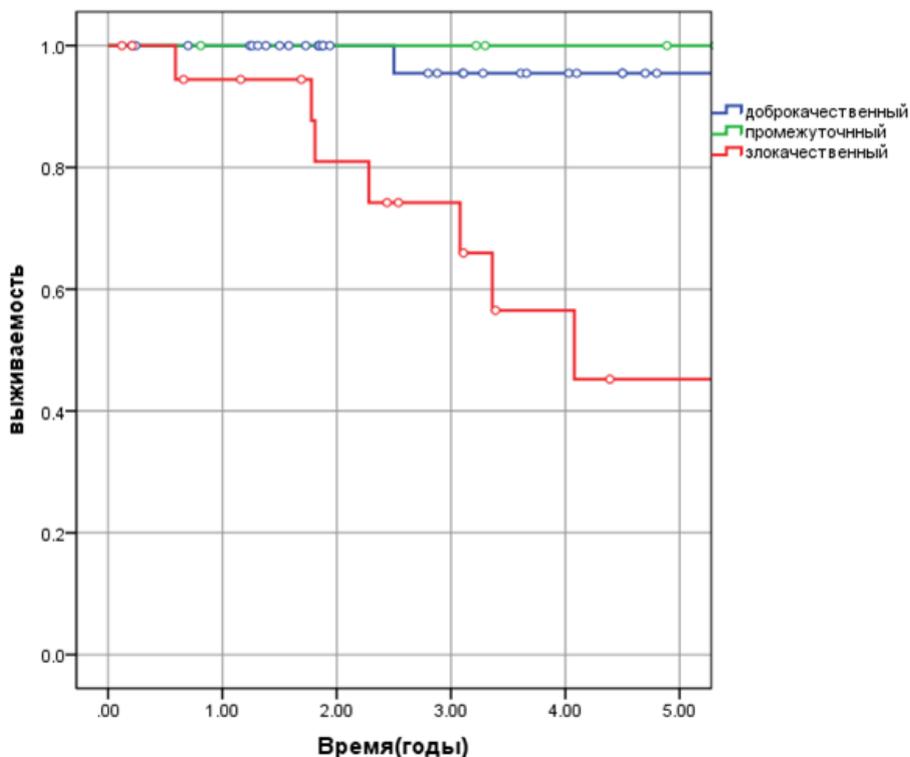


Рис. 33 Общая 5-летняя выживаемость больных ФО в зависимости от варианта опухоли.

При анализе влияния объема операции на отдаленные результаты лечения выявлено, что показатели безрецидивной выживаемости после мастэктомии (ампутации) выше, чем после органосохраняющих операций и составляют 74% и 62.7%, соответственно (рис. 34). Однако эти отличия статистически недостоверно, так как группы больных неоднородны. Как правило, при больших размерах опухоли или в случае морфологического подтверждения (на предоперационном этапе) злокачественного характера опухоли выполнялась ампутация (мастэктомия), в остальных случаях, в т.ч. при злокачественном варианте ФО – органосохраняющие операции.

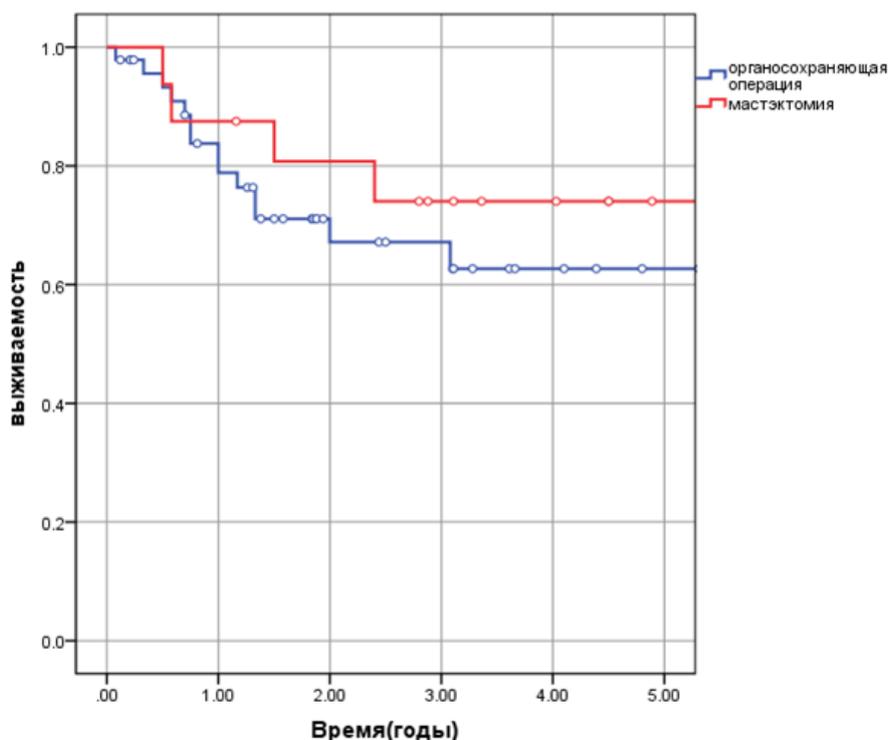


Рис. 34 Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных ФО в зависимости от объема оперативного вмешательства.

При этом частота рецидивов при различных вариантах оперативного вмешательства зависела от морфологического варианта ФО. В частности, при выполнении органосохраняющих операций частота рецидивов равнялась 29%: при доброкачественном варианте – 12.5%, при злокачественном – 70%. При выполнении мастэктомии местные рецидивы возникли у 13% больных. Все рецидивы отмечены только при злокачественном варианте ФО (100%).

Больные, подвергавшиеся сохранным операциям стратифицированы в две группы: 1. Группа – ширина края резекции менее 10 мм; 2 – ширина края более 10 мм. На основании анализа ретроспективных данных было сложно распределить больных в данные группы, так как не во всех случаях была четко указана ширина резекции. Тем не менее, отмечается высокая частота развития местных рецидивов при ширине края резекции менее 10 мм, по сравнению с шириной резекции более 10 мм (табл.17, рис.35).

Таблица 17

Частота рецидивов в зависимости от ширины краев резекции

Ширина резекции	Всего %	Количество рецидивов		
		Доброкачественный вариант ФО %	Пограничный вариант ФО %	Злокачественный вариант ФО %
Более 10 мм	15.6	-	25	31.6
Менее 10 мм	33	19	66	100

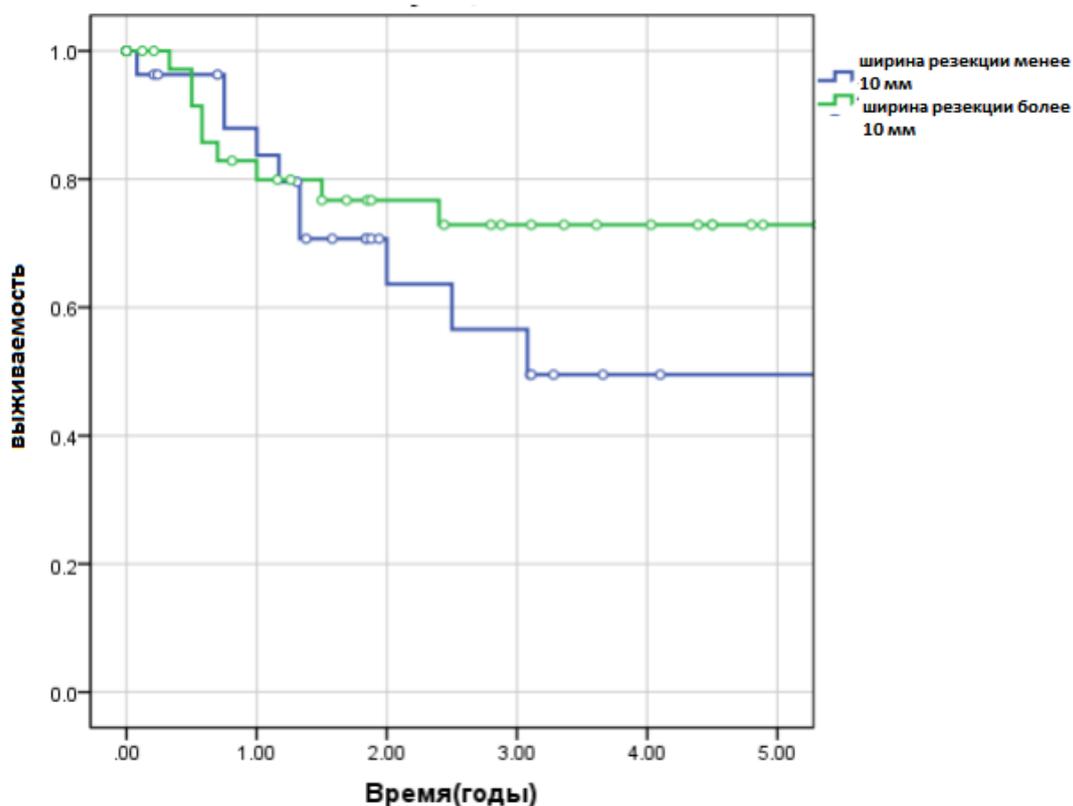


Рис.35 Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных ФО в зависимости от ширины края резекции.

Наибольшая частота местных рецидивов зарегистрирована при сверхэкономных оперативных вмешательствах (энуклеация) по поводу предполагаемых доброкачественных опухолей. При фиброаденомах подобные операции редко приводили к рецидиву, однако при филоидных опухолях такая тактика сопровождалась достоверным ростом частоты

развития местного рецидива (31%). Пятьдесят процентов местных рецидивов выявлено при доброкачественных вариантах ФО, которые на предоперационном этапе были расценены как фиброаденомы. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при выполнении сегментарных резекций и энуклеаций составили 74.3% и 52.7%, соответственно (рис. 36).

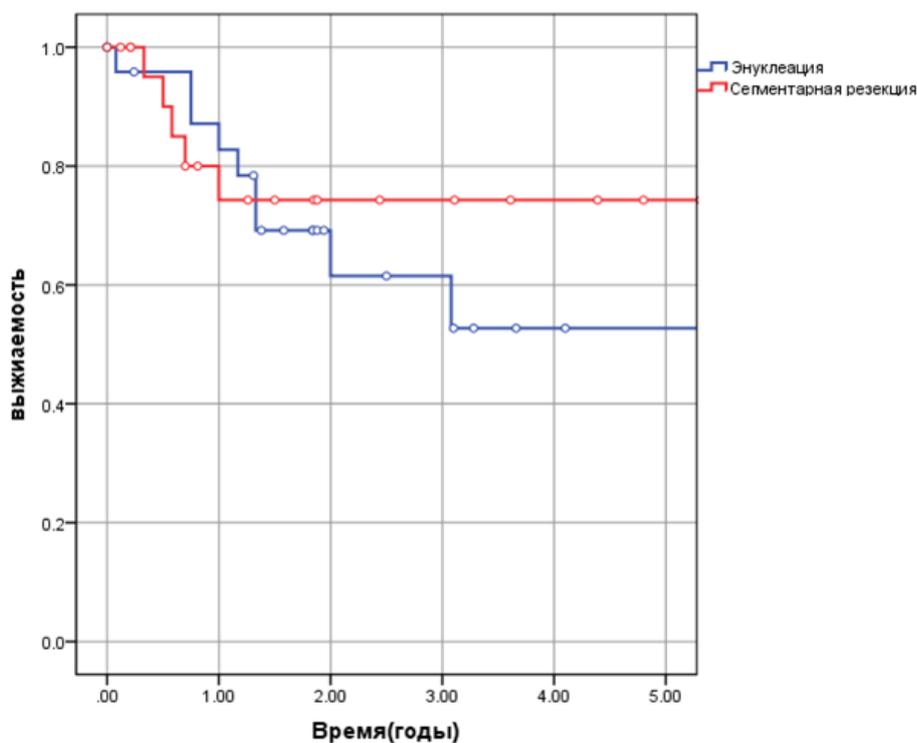


Рис. 36. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных ФО в зависимости от типа органосохраняющей операции.

При оценке показателей общей выживаемости при различных объемах оперативного вмешательства не выявлено ухудшение прогноза при выполнении сохранных операций. Пятилетняя общая выживаемость при мастэктомиях и органосохраняющих операциях составила 84.8% и 76.4%, соответственно ($p=0.53$, рис.37). Данный показатель при органосохраняющем лечении в объеме энуклеации и сегментарной резекции составил 72.5% и 81.3%, соответственно ($p= 0.8$, рис. 38). Таким образом, объем операции (в т.ч. вариант органосохраняющей операции) не влиял на общую выживаемость больных ФО, в то время как уменьшение объема операции привело к увеличению частоты развития местных рецидивов.

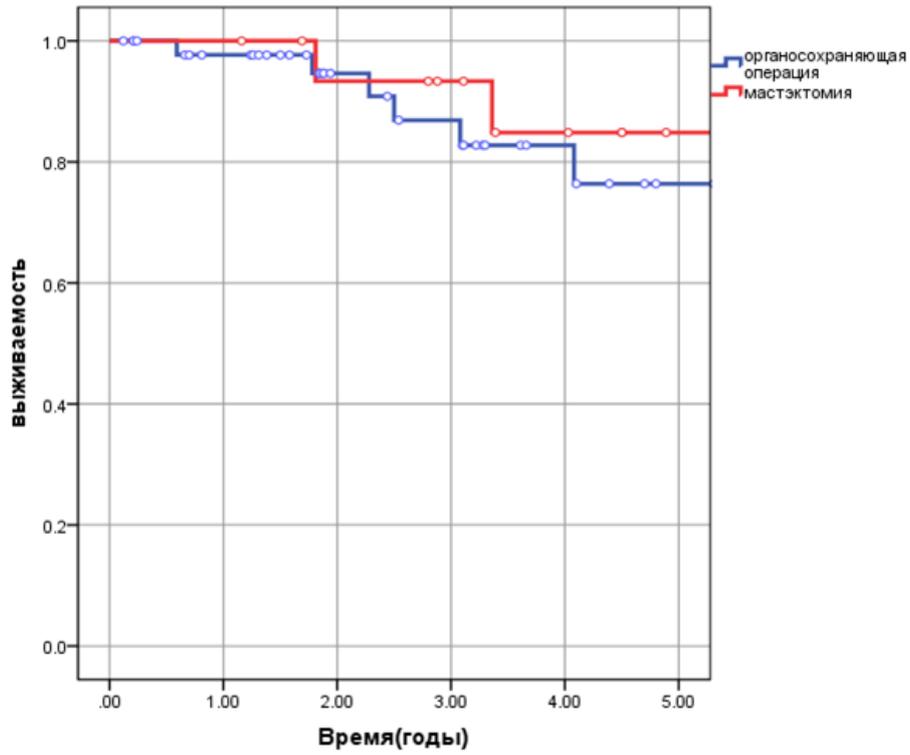


Рис. 37 Общая 5-летняя выживаемость больных ФО в зависимости от объема оперативного вмешательства.

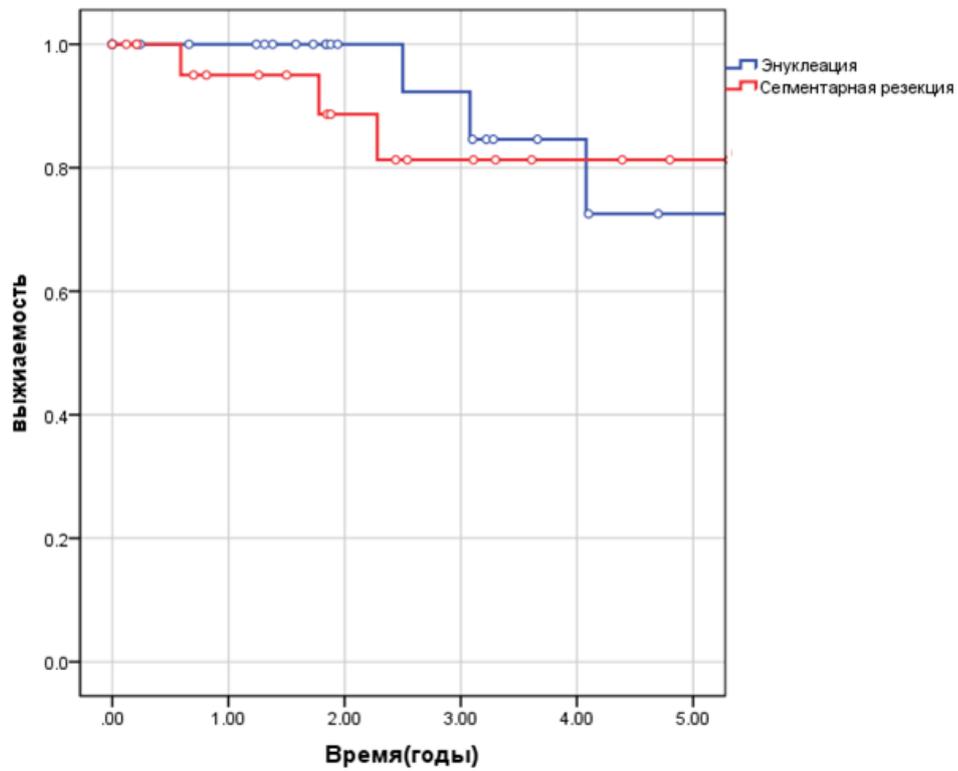


Рис.38 Общая 5-летняя выживаемость больных ФО в зависимости от варианта органосохраняющей операции.

При анализе влияния объема опухоли на прогноз заболевания не выявлено достоверных отличий в показателях общей и безрецидивной выживаемости в группах больных с размером опухоли более и менее 5 см ($p>0.05$, рис. 39, 40).

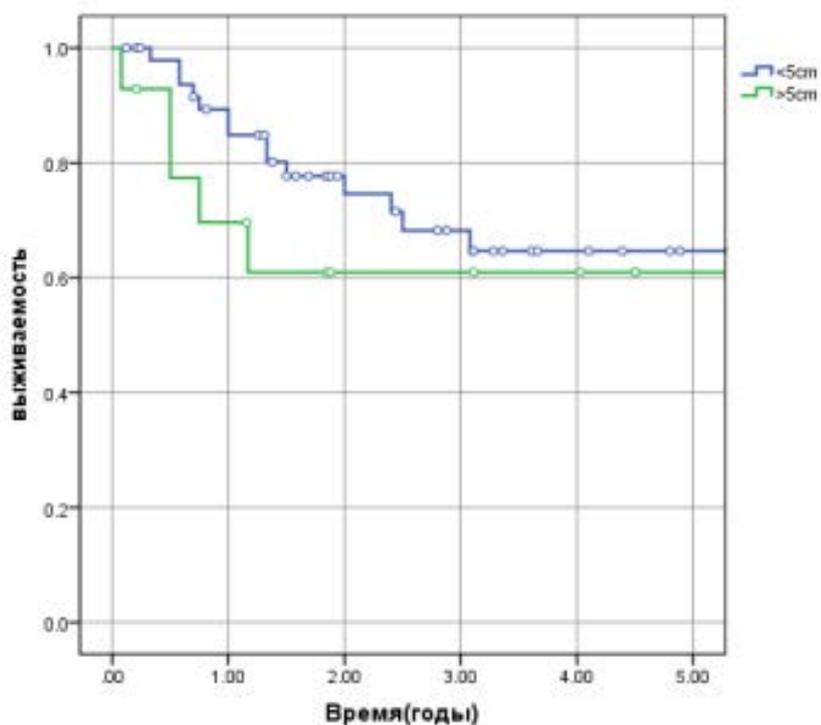


Рис. 39 Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных ФО в зависимости от размера опухоли (<5 см -64.6%, > 5 см -60.9%, $p=0.5$).

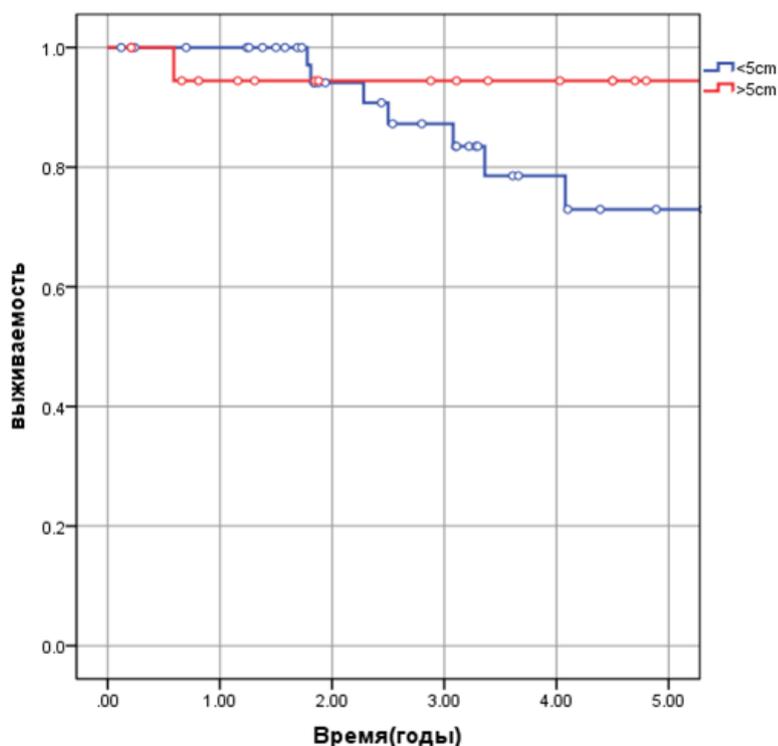


Рис. 40 Пятилетняя общая выживаемость больных ФО в зависимости от размера опухоли (<5 см -73%, > 5 см -94%, $p=0.27$).

Выявлена тенденция к снижению показателей безрецидивной выживаемости при опухолях размером менее 2 см по сравнению с размером более 2 см (30% и 67.1%, рис. 41). Однако такие результаты связаны не с размером опухоли, а с объемом операции. При минимальных опухолях чаще выполнялись сверхэкономные операции по поводу предполагаемых фиброаденом, что и привело к увеличению частоты местных рецидивов.

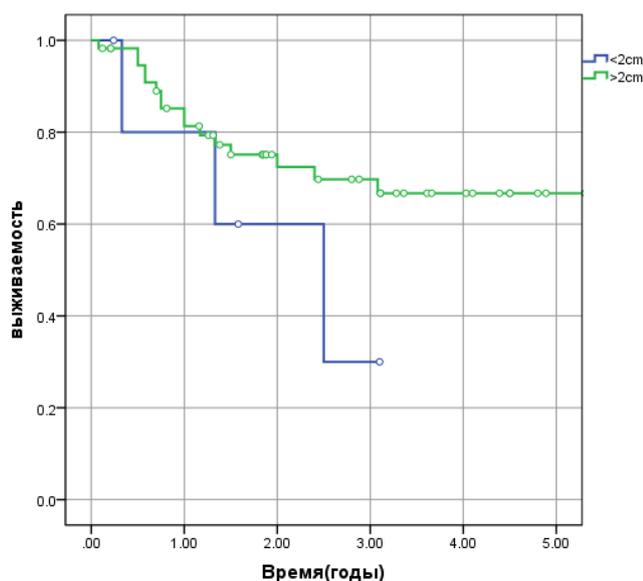


Рис. 41 Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных ФО в зависимости от размера опухоли (<2 см -30%, > 2 см -67.1%, $p=0.27$).

Сроки развития местных рецидивов после хирургического лечения варьировали в широких пределах и зависели от морфологического типа опухоли. При доброкачественном варианте ФО рецидивы выявлены через 9–59 месяцев (в среднем 27 мес) после лечения, при пограничном - через 16–38 месяцев (в среднем 26 мес), а при злокачественном - через 1–27 месяцев (в среднем 12 мес) ($p<0.05$). Таким образом, больные со злокачественным вариантом ФО нуждаются в тщательном динамическом наблюдении в связи с высоким риском раннего развития рецидива.

Отдаленные метастазы при ФО зарегистрированы только при злокачественном варианте опухоли, в среднем через 13 месяцев после хирургического вмешательства. Метастазы выявлены у 6 (40%) больных и локализовались в костях и легких. У пяти больных на предоперационном этапе имелось подозрение на метастазы в регионарные лимфатические узлы, однако их поражение обнаружено лишь в одном случае при злокачественном варианте ФО. Таким образом, большинству пациентов (даже со злокачественным вариантом) нет необходимости выполнять подмышечную лимфаденэктомию без морфологического подтверждения поражения регионарных лимфатических узлов.

Таким образом, результаты хирургического лечения зависят не только от морфологической структуры опухоли, в т.ч. варианта ФО, экспрессии ИГХ, но и от объема оперативного вмешательства. Выявлено достоверное увеличение частоты местных рецидивов при злокачественном варианте ФО, а также при органосохраняющем лечении. Сверхэкономные операции типа энуклеации сопровождались высокой частотой развития местных рецидивов вне зависимости от варианта ФО, что позволяет рекомендовать отказаться от такого объема операции (даже при доброкачественном варианте ФО). На общую выживаемость влиял вариант ФО – выявлено снижение данного показателя при злокачественном варианте ФО. При этом объем операции не оказал существенного влияния на показатели общей выживаемости. На основании полученных данных разработан алгоритм хирургического лечения филоидных опухолей (Приложения 2 и 3).

Глава 5. Особенности диагностики и лечения сарком молочной железы

Саркомы молочных желез относительно редкая группа заболеваний, частота выявления которых не превышает 1% от всех злокачественных новообразований молочной железы. Вопросы ранней диагностики и эффективного лечения данной патологии пока не решены. Основным методом лечения сарком является хирургический. Остальные виды лечения пока имеют второстепенное значение.

Эффективность лучевых методов диагностики. На первом этапе работы проанализирована эффективность лучевых методов диагностики при саркомах молочной железы. В данную группу вошло 15 пациентов.

В 80% случаев при клиническом осмотре, маммографии и УЗИ был поставлен диагноз саркома (40%) или подозрение (40%) на злокачественную опухоль и только в 20% случаев был поставлен диагноз фиброаденома или киста.

При СА прямой зависимости частоты ошибок от размера опухоли не выявлено. Практически во всех случаях (15 больных) размер опухоли превышал 2 см, т.е. был доступен для полноценной пальпации.

Помимо стандартного обследования, включающего маммографию и УЗИ, в проспективной группе больных выполнена соноэластография (3 случая, табл. 18, 19, рис.42) и УЗИ с контрастным усилением (4 случая).

Таблица 18

Соноэластография. Распределение больных саркомами по эластотипам.

Эластотип	Саркома	
	N	%
1	-	-
2	-	-
3	1(3)	33.33
4	2(3)	66.67
5	-	-

Таблица 19

Соноэластография. Распределение больных по коэффициенту жесткости (StR).

Strain Ratio (StR)	Саркома	
	N	%
< 4	-	-
4	-	-
>4	3	100%

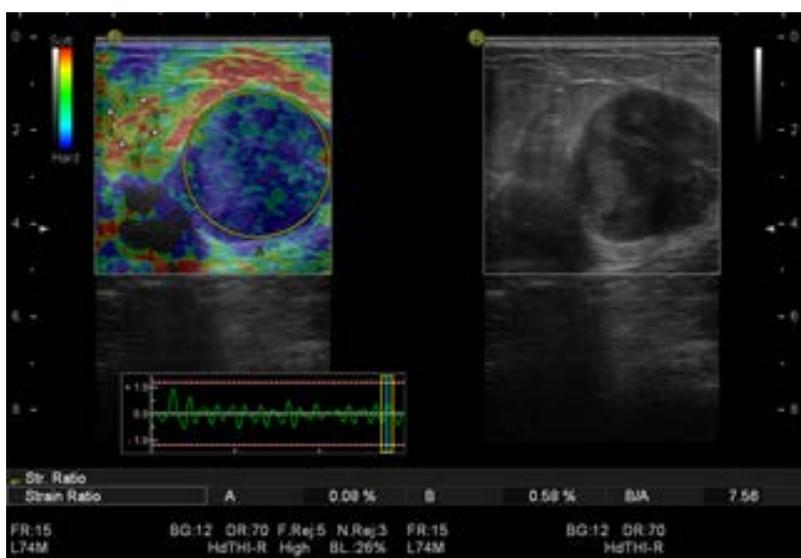


Рис. 42 Соноэластография. Саркома молочной железы.

Учитывая небольшое количество наблюдений достоверно оценить эффективность соноэластографии в диагностике сарком сложно. Однако преобладание 4 эластотипа и значение коэффициента жесткости (StR) выше 4 единиц указывало на злокачественный процесс во всех случаях.

УЗИ с контрастным усилением выполнено 4 больным. Во всех случаях зарегистрирован третий тип кинетической кривой и «спиралевидный» тип сосудистой картины (паттерн), что характерно для злокачественных процессов (рис. 43).

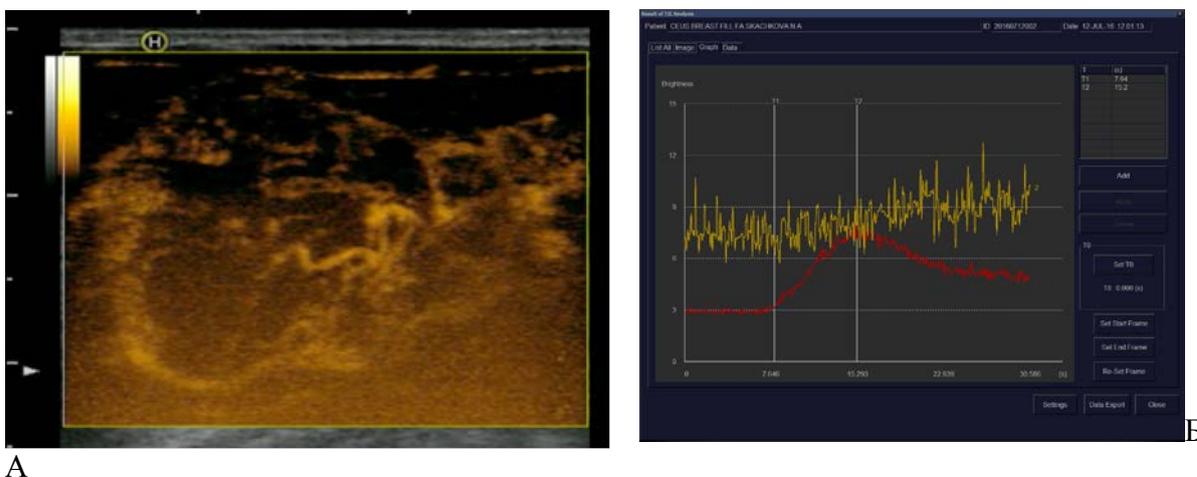


Рис. 43 УЗИ с контрастным усилением при саркоме молочной железы (А). Третий тип кинетической кривой (Б).

При использовании соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением в группе больных с саркомами молочной железы диагностических ошибок не зарегистрировано, что говорит о возможности дальнейшего изучения эффективности данных методик при первичной диагностике мезенхимальных опухолей молочной железы.

Морфологические и иммуногистохимические характеристики сарком молочной железы. Морфологическое исследование на предоперационном этапе было выполнено 7 больным. Правильный диагноз установлен в 4 случаях (57%). В случае предполагаемых доброкачественных образований трепан-биопсия не выполнялась. При подозрении на злокачественный процесс у ряда больных выполнялось срочное интраоперационное морфологическое исследование. В послеоперационном

периоде морфологическое исследование выполнено во всех случаях. По итогам исследования наибольшую часть составили ангиосаркомы (10 пациентов), в остальных случаях выявлены недифференцированные полиморфноклеточные саркомы и лимфосаркома (4 и 1 соответственно). Кроме того, в 8 случаях не подтвержден первоначальный диагноз саркома молочной железы. При пересмотре препаратов и ИГХ во всех случаях выявлен метапластический рак.

Проанализированы гистологические характеристики сарком (табл. 20). Отдельно рассмотрены данные показатели у больных с рецидивами и метастазами.

Таблица 20

Гистологические характеристики сарком

Показатель	Общая группа	Больные без рецидивов	Рецидив	
			Больные с местным рецидивом	Больные с метастазами
Полиморфизм	2.8±0.22(2.27-3.29)	2.3±0.24(2.14-3.08)	2.9±0.13(2.61-3.27)	2.9±0.17(2.63-3.25)
Митотический индекс	27.33±9.11 (6.32-48.35)	18.40±6.05 (6.32-36.43)	33.4± 9.43	37.4± 4.43
Преобладание стромы (%)	8/9(88.89%)	88.89%		
Клеточность	2.56±0.29	2.13±0.17	2.79±0.19	2.76±0.12
Ki67 % (95%CL)	34.28±6.5 (19.35-49.21)	24.72±7.1 (19.35-32.16)	37.4±5.3	39.4±7.1
Phh3	3.08±1.34 (0.21-6.37)	2.35±1.41 (0.21-3.77)	4.31±1.57	4.81±1.19
Клеточная плотность (95%CI)	4608.86±747.08 (28.42.32-6375.43)	3731.41±362.42 (28.42.32-4271.51)	4962.86±647.08	4991.27±.473

При анализе полученных данных выявлена достоверная разница в показателях митотического индекса в общей группе больных по сравнению с группой больных с рецидивом заболевания и метастазами (18.4 и 33.4;37.4, соответственно). Кроме того, выявлены достоверные отличия и в показателях активности клеточной пролиферации: Ki67 – 24.72% и 37.4%; 39.4%, соответственно и Phh3 – 2.35 и 4.31;4.81, соответственно. При автоматизированной оценке клеточной плотности также выявлена разница между этими группами (приблизительно 1200 клеток на 1мм² среза).

Таким образом, эти показатели могут служить дополнительными критериями оценки прогноза при лечении больных с саркомами молочной железы.

Иммуногистохимические маркеры. Оценена экспрессия ряда иммуногистохимических маркеров, которые используются с целью диагностики, дифференциальной диагностики и определения прогноза при саркомах мягких тканей и других злокачественных новообразованиях (табл. 21). В таблице представлена частота выявления экспрессии данных маркеров при саркомах и метапластическом раке, который также характеризуется поражением мезенхимального компонента. Уровень маркеров изучен как в мезенхимальном, так и эпителиальном и сосудистом компонентах опухоли.

Таблица 21

Частота экспрессии ИГХ маркеров при саркомах и метапластическом раке молочной железы.

Маркер	Частота экспрессии			
	Саркома		Метапластический рак	
	N	%	N	%
EMA(еpi)	0	0	2	25
EMA(mes)	2	16.67	0	0
CD34(mes)	6	40	0	0
CD34(сосуды)	15	100	8	100
EGFR(еpi)	0	0	5	62.5
EGFR(mes)	2	13.4	5	62.5
Erg(mes)	10	66.7	0	0
Erg(сосуды)	15	100	8	100
CD117(еpi)	0	0	6	75
CD117(mes)	3	20	7	87.5
CD10(еpi)	0	0	2	25
CD10(mes)	6	40	7	87.5
ER(еpi)	0	0%	2	25
HER2 (mes)	1	6.7	0	0
SMA(endoth)	2	50	0	0
SMA(mes)	6	40	7	87.5
SMA(сосуды)	15	100	6	75
S100(еpi)	0	0	4	50
S100(mes)	4	26.7	4	50
p16(еpi)	0	0	3	50
p16(mens)	14	100	3	37.5
phh3(mes)	13	71.9	7	80

Маркер	Частота экспрессии			
	Саркома		Метапластический рак	
	N	%	N	%
ki67(epi)	0	0	0	100
ki67(mesen)	15	100	7	100

Таким образом при саркомах молочной железы выявлена экспрессия нескольких ИГХ маркеров: CD34-40%, EMA – 16.67%, EGFR-13.4%, ERG-66.7%, CD117-20%, CD10-40%, SMA 40%, S100-26.7%, Phh3 71.9%, Ki67-100%. При метапластическом раке также выявлена экспрессия схоже спектра ИГХ маркеров (EGFR, CD117, CD10, SMA, S100, Phh3, Ki67), однако частота их регистрации была приблизительно в два раза выше.

Таким образом, при саркомах молочной железы также выявлено наличие экспрессии нескольких маркеров, характерных для сарком мягких тканей. Это говорит не только об их общем тканевом происхождении, но и косвенно предполагает возможность изучения эффективности применения стандартных для сарком мягких тканей вариантов системного лечения при местно-распространенных и диссеминированных формах сарком молочной железы.

Скорость роста сарком молочной железы. При СА практически все опухоли на момент диагностики превышали размер 2 см, а в 40% случае их размер был более 5 см. Такое преобладание при СА опухолей большого размера обусловлено преимущественно быстрым (93%) и постоянным ростом этих опухолей. Таким образом, скорость роста может быть клиническим диагностическим критерием при СА.

Эффективность хирургического лечения. Как указано выше хирургическое вмешательство является ведущим методом лечения СА. При

СА органосохраняющие операции выполнены лишь в двух случаях (13%), остальным 13 (87%) больным выполнены мастэктомии или ампутации.

При выполнении операций по поводу СА 5-летняя безрецидивная выживаемость в общей группе больных составила 37.7% (рис. 44). На отдаленные результаты лечения оказал влияние размер опухоли: при опухолях категории T1-2 безрецидивная выживаемость равнялась 57.7%, а при T3 -18.8% (рис. 45). Алгоритм хирургического лечения представлен в Приложении 3.

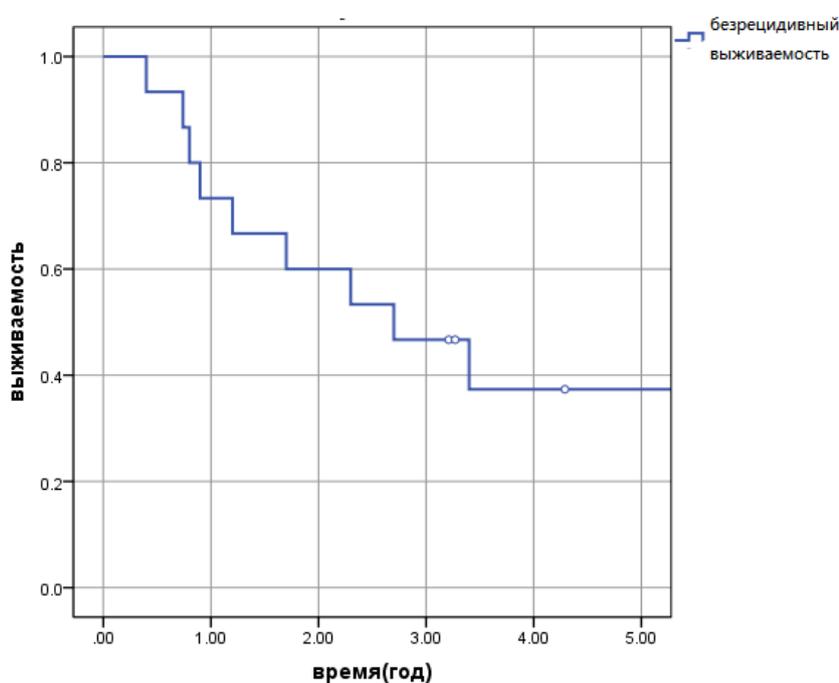


Рис. 44 Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных с саркомами молочной железы

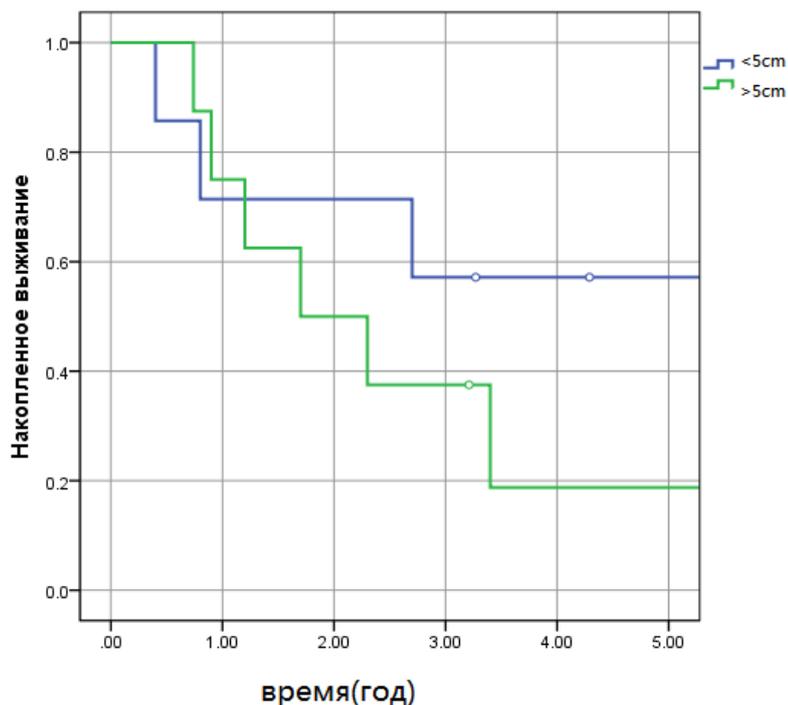


Рис. 45 Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных с саркомами молочной железы в зависимости от размера опухоли (Т1-2-57%, Т3-18.8%)

Сроки возникновения рецидива при СА составили 3-11 месяцев (в среднем 6 мес). Таким образом, больные со злокачественным вариантом ФО и саркомами нуждаются в тщательном динамическом наблюдении в связи с высоким риском раннего развития рецидива.

Показатель 5-летней общей выживаемости при СА равнялся 53.3% в общей группе (рис. 46) и 44.4% у больных с размером опухоли более 50 мм (рис. 47).

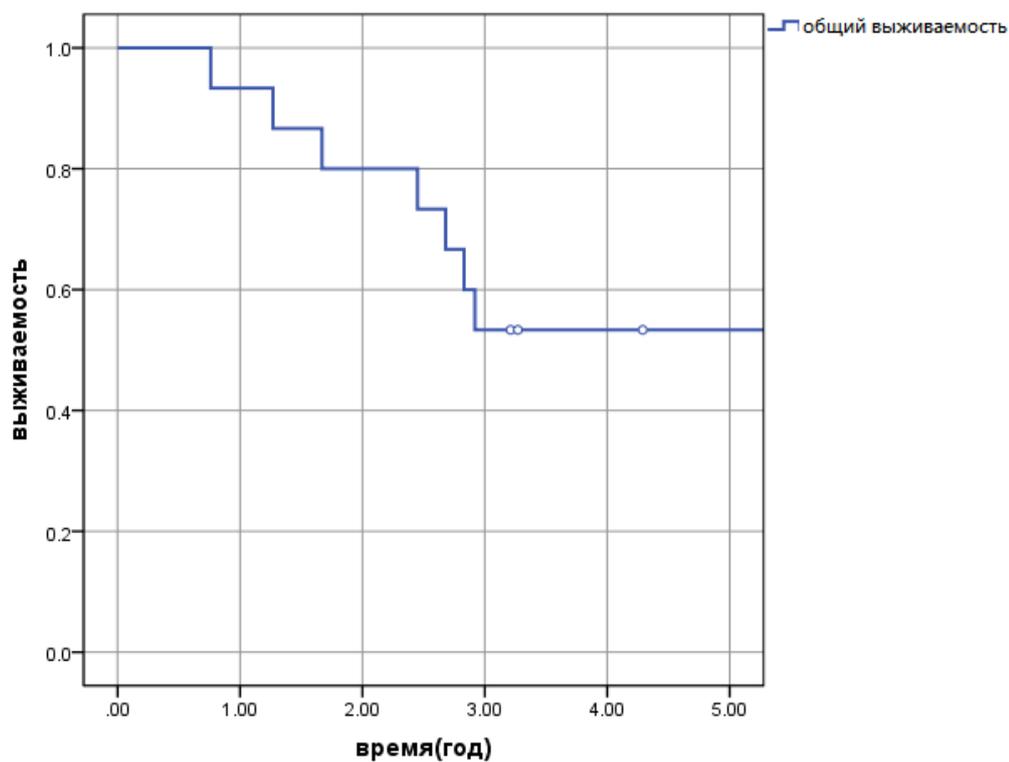


Рис. 46 Пятилетняя общая выживаемость больных с саркомами молочной железы.

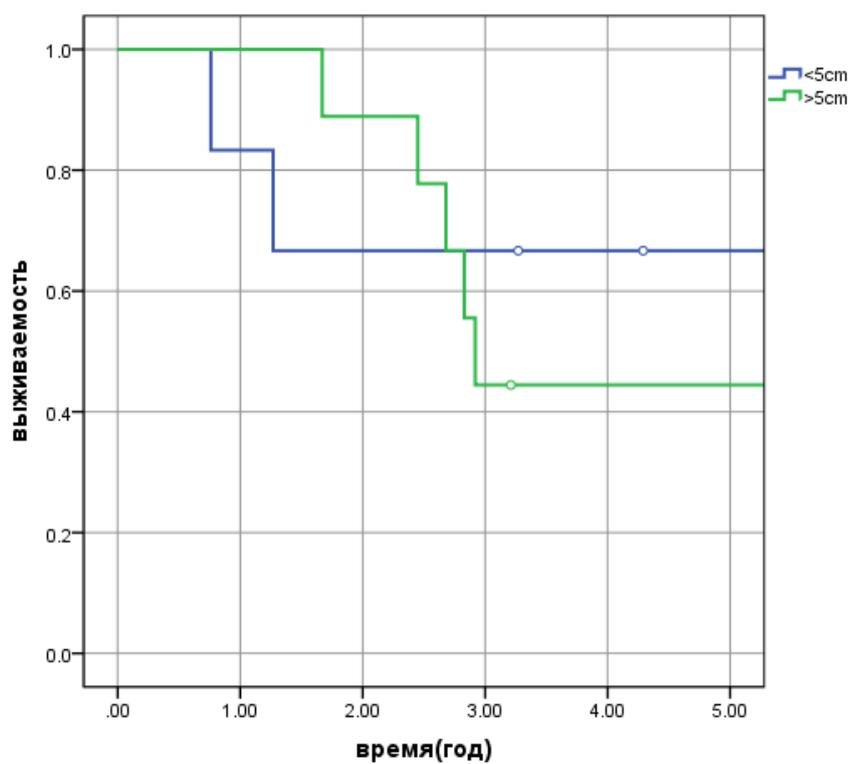


Рис. 47 Пятилетняя общая выживаемость больных с саркомами молочной железы в зависимости от размера опухоли (T1-2-66.7%, T3-44.4%)

При СА отдаленные метастазы выявлены у 8 больных (53%) в среднем через 9 месяцев после операции. У всех больных метастазы локализовались в легких. Подозрение на поражение регионарных лимфатических узлов зафиксировано только у одной больной, однако при выполнении мастэктомии ни в одном случае метастазов не выявлено. Таким образом, большинству пациентов с СА нет необходимости выполнять подмышечную лимфаденэктомию без морфологического подтверждения поражения регионарных лимфатических узлов.

Адьювантное лечение при радикальном хирургическом вмешательстве больным, включенным в исследование, проводилось редко. В основном послеоперационное системное лечение и лучевая терапия назначались больным с высоким риском рецидива. При СА рецидив выявлен у 1 из 3-х больных, подвергшихся послеоперационной лучевой терапии. Адьювантная химиотерапия проведена лишь в 4 случаях. Объем материала не позволил оценить эффективность лучевой терапии и системного лечения в данном исследовании.

Таким образом, саркомы молочной железы имеют более четкие, чем ФО лучевые характеристики, которые позволяют по крайней мере в половине случаев поставить точный диагноз на предоперационном этапе. С другой стороны саркомы обладают схожими со злокачественным вариантом ФО иммуногистохимическими и клиническими характеристиками: преобладание высокой скорости роста опухоли, ранние сроки возникновения рецидива, преобладание опухолей размером более 5 см, крайне редкое поражение регионарных лимфатических узлов, высокая частота отдаленных метастазов с поражением легких. Эти данные, а также экспрессия схожих ИГХ маркеров позволяют говорить о возможности изучения эффективности системных видов терапии, применяемых при лечении диссеминированных форм сарком мягких тканей.

Глава 6. Обсуждение результатов исследования

Злокачественные новообразования молочной железы мезенхимального происхождения относительно редкая патология, которая по различным данным занимает не более 1-2% от всех злокачественных опухолей данной локализации. К рассматриваемой группе заболеваний относятся саркомы и злокачественные варианты филлоидной опухоли (ФО). Эти новообразования характеризуются высокой частотой местного рецидивирования и высоким метастатическим потенциалом.

Ввиду отсутствия на ранних этапах развития изучаемой группы новообразований четких клинических патогномичных симптомов, диагностические ошибки регистрируются приблизительно в 70% случаев. При предоперационном морфологическом исследовании также допускается большое количество ошибок. Все это не позволяет планировать адекватную тактику лечения у данной категории больных.

Учитывая высокую частоту ошибок на уровне амбулаторного звена, на первом этапе работы проанализирована эффективность традиционных методов диагностики заболеваний молочной железы (маммография, УЗИ, морфологическое исследование), а также изучена точность новых опций ультразвукового исследования (соноэластография и УЗИ с контрастным усилением) и иммуногистохимического исследования.

Первоначально на основании данных послеоперационного морфологического исследования диагноз филлоидная опухоль или саркома был поставлен в 101 случае. При пересмотре архивных препаратов и выполнении ИГХ у 13 больных диагноз не подтвержден. В 8 случаях выявлен метапластический рак, в 5 - фиброаденомы. В дальнейшем анализу подверглись данные о 88 больных: ФО -73, СА-15.

Наибольшая частота ложных заключений зарегистрирована при маммографии (76%). На основании рентгенологических данных сложно было дифференцировать доброкачественный вариант ФО с фиброаденомами при размере опухолей не превышающем 2-5 см. Во всех случаях

визуализировалось гомогенное затемнение с четкими ровными контурами. При опухолях более 5 см контуры опухолевого узла чаще были неровными, структура опухоли полинодозная с кистозными включениями, что (с учетом клинического течения) позволяло заподозрить ФО.

При УЗИ ложные заключения встречались часто (66%), однако реже, чем при маммографии. Данный метод позволял более четко оценить не только форму и контуры опухоли, но и ее внутреннюю структуру, в том числе при минимальных размерах узла. В частности в В-режиме ФО визуализировались как солидные образования, овальной или округлой формы, с четким контуром, неоднородной структурой за счет кистозных включений щелевидной или листовидной формы. К сожалению, при гомогенной структуре ФО ультразвуковое исследование не позволяло дифференцировать ФО (особенно доброкачественный вариант) от доброкачественных процессов, в частности от фиброаденом.

Учитывая недостаточно высокую эффективность маммографии и ультразвукового исследования в В-режиме, изучена диагностическая точность соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением при фиброэпителиальных и неэпителиальных опухолях молочной железы.

При СЭГ оценивалась жесткость образований на основании анализа их качественных и количественных характеристик. В результате определен коэффициент жесткости и эластотип образований у больных основной группы (ФО и СА) и больных контрольной группы (фиброаденомы).

При фиброаденомах структура эхосигнала была гомогенной и опухоли картировались в основном 2 эластотипом. При ФО эхо-сигнал отличался гетерогенностью: солидная часть картировалась 2-4 эластотипом, кистозная часть картировалась 0 (BGR) эластотипом. Показатели коэффициента жесткости (StR) при ФО незначительно превышали пороговое значение 4,0, в то время как при фиброаденомах StR был в основном менее 4,0 (93%). Точность диагностики при СЭГ практически не зависела от

размера опухоли. В результате частота ложных заключений не превысила 30%.

Сравнительно небольшой группе больных выполнено УЗИ с контрастным усилением. Ранее эффективность данной методики в диагностике фиброэпителиальных опухолей не изучалась. При ФО и СА отмечалось неравномерное хаотичное контрастное усиление, с последующим вымыванием контрастного вещества (3 тип кинетической кривой) или с выходом на плато (2 тип кинетической кривой). Необходимо отметить, что 3 тип кинетической кривой, как правило, соответствует злокачественному процессу. При фиброаденомах отмечалось равномерное постепенно нарастающее контрастное усиление, в большинстве случаев с выходом на плато (2 тип кинетической кривой). Второй тип кинетической кривой соответствует чаще доброкачественному процессу. Помимо типа кинетической кривой оценивался характер сосудистой картины, которая по данным УЗИ с контрастированием делится на два типа (паттерна) «древовидный», который зарегистрирован при доброкачественных процессах и «спиралевидный», который чаще выявлялся при филоидных опухолях и саркомах. Оценка типа кинетической кривой и типа сосудистой картины позволила дифференцировать доброкачественные и злокачественные процессы, уменьшив вероятность ошибки. В результате при УЗИ с контрастным усилением ложное заключение получено всего в 1 случае. Возможно это связано с малым количеством наблюдений. Однако предварительные результаты позволяют надеяться на высокую эффективность данной методики в диагностике изучаемой патологии.

На основании данных лучевых методов визуализации филоидных опухолей, сарком и фиброаденом разработан алгоритм диагностики неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочной железы. Помимо оценки клинической картины указанных групп заболеваний на основании результатов маммографии и ультразвукового исследования, проанализированы диагностические маркеры, используемые при

соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением: StR (коэффициент жесткости), эластотипы, типы кинетической кривой и варианты сосудистой картины опухоли. Сочетание данных маркеров с учетом маммографической картины и скорости роста позволило выделить три группы риска выявления ФО и СА: минимальный, умеренный и высокий риск. В итоге, включение в стандартный диагностический алгоритм соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением позволило увеличить точность диагностики неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей на 28%.

Предоперационное морфологическое исследование не позволило точно верифицировать диагноз на предоперационном этапе более чем у 40% больных. В частности, при ФО материал был либо неинформативен, либо получены ложно-отрицательные заключения. При ФО трудности морфологической диагностики связаны прежде всего с гетерогенностью структуры опухоли, которая может содержать как доброкачественный, так и злокачественный компоненты. В результате, ограниченное количество материала не позволяет оценить истинную степень злокачественности опухоли или дифференцировать доброкачественный вариант ФО от фиброаденомы.

Послеоперационное морфологическое исследование позволило более объективно интерпретировать картину патологического процесса. Однако повторное исследование архивного материала, анализ дополнительных срезов парафиновых блоков, а также применение иммуногистохимического исследования дали исчерпывающую информацию о первичной опухоли, которая привела к пересмотру первоначального диагноза. В частности, некоторые доброкачественные варианты ФО оказались после пересмотра фиброаденомами, а при злокачественном варианте ФО в 8 случаях оказался метапластический рак. Последний также имеет мезенхимальную природу, однако малигнизации может подвергаться как стромальный, так и эпителиальный компоненты опухоли. Полученные результаты говорят о необходимости тщательного исследования при фиброэпителиальных и

неэпителиальных опухолях как можно большего количества срезов и необходимости использования в спорных случаях ИГХ, так как тактика лечения и динамического наблюдения зависят от морфологической структуры данной группы новообразований.

У всех больных выполнено иммуногистохимическое исследование с целью оценки диагностических маркеров, используемых для уточнения гистогенеза сарком мягких тканей. Данные маркеры исследованы в эпителиальном, мезенхимальном и сосудистом компонентах изучаемых опухолей. Обнаружена экспрессия нескольких белков при всех формах ФО, преимущественно при злокачественном варианте ФО, несколько реже при доброкачественном варианте: десмин (15% и 10%, соответственно), ЕМА (5% и 0%), CD117 (45% и 6.25%), CD10 (71.4% и 50%), S100 (42.9% и 15.6%), pph3 (91.1% и 71.9%). Характерные для рака молочной железы биологические маркеры, включающие стероидные рецепторы и Her2, зарегистрированы с высокой частотой в эпителиальном компоненте у большинства больных, в мезенхимальном компоненте экспрессия данных маркеров не выявлена. При саркомах молочной железы также выявлено несколько ИГХ маркеров: CD34-40%, ЕМА – 16.67%, EGFR-13.4%, ERG-66.7%, CD117-20%, CD10-40%, SMA 40%, S100-26.7%, Phh3 71.9%, Ki67-100%.

Таким образом, при злокачественном варианте ФО и саркомах молочной железы также выявлено наличие экспрессии нескольких маркеров, характерных для сарком мягких тканей. Как указано выше, это говорит как об их общем тканевом происхождении, так и возможности применения стандартных для сарком мягких тканей схем системного лечения и при местно-распространенных и диссеминированных формах ФО и сарком. Учитывая определенную эффективность таргетной терапии при саркомах мягких тканей можно надеяться на успех данного вида лечения и при злокачественном варианте ФО.

Помимо морфологического и иммуногистохимического исследования послеоперационных препаратов произведена оценка клеточной плотности при различных вариантах ФО, саркомах, метапластическом раке молочной железы и фиброаденомах. При анализе показателей клеточной плотности у больных ФО наблюдалась достоверная корреляция варианта опухоли со средними значениями клеточной плотности. Минимальное значение показателя отмечено при доброкачественном варианте ФО- 2709 и максимальное при злокачественном – 4141, саркомах -4608 и метапластическом раке- 3965. Самый низкий показатель клеточной плотности зарегистрирован при фиброаденомах – 1801. Среднее отличие показателей клеточной плотности фиброаденом и злокачественных опухолей составило 2000.

Таким образом, выявлены существенные отличия в показателях клеточной плотности между злокачественными и доброкачественными процессами, что позволяет использовать данный параметр как дополнительную опцию при дифференциальной диагностике этих процессов.

Помимо оценки частоты экспрессии ИГХ маркеров, изучены уровни экспрессии маркеров митотической активности (степени пролиферации) Ki67 и phh3 как в общей группе больных, так и в группе больных с рецидивами опухоли и метастатическим процессом. Уровень данных маркеров при злокачественном варианте ФО оказался самым высоким (29.34% и 8.12, соответственно) и достоверно отличался от доброкачественного (9.02% и 1.6, соответственно) и пограничного (7.0% и 0.93, соответственно) вариантов ФО. При анализе экспрессии указанных маркеров при доброкачественном и пограничном вариантах достоверных отличий в их уровнях не получено, что с учетом благоприятного клинического течения пограничного варианта позволяет отнести его к доброкачественному варианту. С точки зрения оценки иммуногистохимических маркеров и клинического течения ФО, вместо 3 вариантов опухоли (объединив доброкачественный и пограничный

вариант в одну группу) логично рассматривать лишь два варианта – доброкачественный и злокачественный.

На основании клинических данных, в т.ч. результатов лучевых методов диагностики нами проанализированы особенности клинического течения ФО и СА. В некоторых исследованиях особое внимание обращают на прогностическое значение клинических и морфологических характеристик опухоли. В частности в ряде работ крупный размер опухоли является достоверным признаком злокачественного процесса при фиброэпителиальных новообразованиях [66, 95, 104, 137]. В нашем исследовании выявлена лишь тенденция к преобладанию опухолей размером более 5 см при злокачественном варианте ФО и СА по сравнению с доброкачественным вариантом ($p>0.05$). В исследовании встречались опухоли более 10 см без признаков злокачественности и злокачественные варианты размером менее 2 см. Таким образом, размер опухоли не может быть надежным патогномичным признаком, позволяющим определить степень злокачественности опухоли.

Несколько иные данные получены при анализе скорости роста ФО и СА. При злокачественном варианте ФО и СА чаще отмечен быстрый рост, 54% и 93%, соответственно. При доброкачественном варианте быстрый рост встречался достоверно ниже, чем при вышеуказанных опухолях и зарегистрирован лишь у 2.4% больных. Таким образом, постоянное увеличение опухоли вне зависимости от времени обнаружения опухоли позволяет заподозрить злокачественный процесс при любом размере опухоли и в комплексе с данными лучевых методов исследования может быть клиническим диагностическим критерием при фиброэпителиальных опухолях.

Нами оценена эффективность лечения ФО и СА в зависимости от клинических, морфологических и молекулярно-биологических характеристик опухоли. В первую очередь оценено влияние на прогноз объема оперативного вмешательства, в т.ч. ширины резекции. Анализ данных

показал, что уменьшение объема оперативного вмешательства не привело к ухудшению показателей общей (скорректированной) выживаемости. Пятилетняя общая выживаемость при мастэктомиях и органосохраняющих операциях составила 84.8% и 76.4%, соответственно ($p=0.53$), а при органосохраняющем лечении в объеме энуклеации и сегментарной резекции составила- 72.5% и 81.3%, соответственно ($p= 0.8$). В то время как показатели безрецидивной выживаемости коррелировали с вариантом хирургического вмешательства. Наибольшая частота местных рецидивов зарегистрирована при органосохраняющем лечении (29%). При этом практически треть рецидивов (31%) выявлена при сверхэкономных операциях типа энуклеации опухоли или ширине резекции менее 10 мм по поводу предполагаемых фиброаденом. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при выполнении сегментарных резекций и энуклеаций составили 74.3% и 52.7%, соответственно. После мастэктомии рецидивы возникли у 13% пациентов со злокачественным вариантом ФО. При остальных вариантах рецидивов не отмечено. Необходимо отметить, что при выборе объема операции в большинстве случаев ориентировались на размер опухоли и в меньшей степени на вариант ФО.

При СА в основном выполнялись мастэктомии и ампутации, которые сопровождались развитием местного рецидива в 15% случаев. Органосохраняющие операции выполнены только 2 больным, в обоих случаях зарегистрированы рецидивы.

Сроки возникновения рецидива зависели от морфологической структуры опухоли: при доброкачественном и пограничном вариантах ФО рецидивы выявлены в среднем через 27 мес. и 26 мес. после операции, соответственно, а при злокачественном варианте ФО и СА через 12 мес. и 6 мес., соответственно.

В настоящее время ведутся споры об оптимальном объеме операции при ФО и СА и, в частности, об оптимальной ширине резекции. Результаты исследований достаточно противоречивы. По данным Onkendi, Jang и ряда

других исследователей ширина резекции 10 мм и менее не ухудшает прогноз заболевания. С другой стороны Mangi указывает на нарастание частоты рецидивов при ширине резекции менее 10 мм. При экономном иссечении доброкачественных вариантов ФО типа энуклеации многие авторы предлагают ограничиться наблюдением, та же тактика предлагается и при позитивных краях.

В нашей работе при ширине резекции менее 10 мм частота местных рецидивов составила 33%. Особенно высокий уровень рецидивирования при данном объеме резекции зарегистрирован при злокачественном варианте ФО (100%). Как указано выше экономные операции по типу энуклеации также сопровождались высокой частотой развития рецидивов. При этом риск возникновения рецидива не зависел от варианта ФО. В частности, около 50% всех рецидивов при указанном объеме операций отмечено при доброкачественном варианте ФО. Это прежде всего связано с тем, что энуклеации выполнялись при первичном ошибочном клиническом или морфологическом диагнозе фиброаденома. Размер этих опухолей как правило не превышал 5 см. Экономные операции при фиброаденомах не сопровождаются существенным риском развития рецидива в отличие от ФО.

В результате, сверхэкономные операции (энуклеации) увеличивают риск возникновения местного рецидива в равной степени при любом варианте ФО, что не позволяет рекомендовать данный вид операции при изучаемой патологии. Более того, при злокачественном варианте ФО желательно выполнение повторной операции. При ширине края резекции менее 10 мм также возрастает вероятность рецидива, однако этот риск прежде всего относится к злокачественному варианту ФО. Основываясь на анализе полученных данных, органосохраняющие операции по поводу злокачественного варианта ФО любого размера сопровождаются высокой частотой местного рецидивирования. ФО не имеют истинной капсулы, что не позволяет точно (особенно при злокачественном варианте) интраоперационно оценить границы опухоли. В таком случае только

ампутация (мастэктомия), выполненная на первом этапе лечения, позволяет снизить вероятность рецидива. Доброкачественный и пограничный варианты ФО обладают относительно благоприятным прогнозом и низкой частотой рецидивов в общей группе больных. Данная категория пациентов может подвергаться органосохраняющему лечению практически при любом размере опухоли если можно достичь негативных краев. При позитивных краях, что как правило встречается при энуклеации частота рецидивов возрастает до 50%.

Как рассмотрено выше, на вероятность развития местного рецидива по данным однофакторного анализа влияет ряд параметров, включающих размер опухоли, скорость ее роста, степень злокачественности (морфологический вариант ФО), объем операции и экспрессия некоторых иммуногистохимических маркеров. Однако при многофакторном анализе достоверное влияние на прогноз оказали только объем оперативного вмешательства и морфологический вариант ФО (табл.22).

Таблица 22

Факторы, влияющие на частоту развития местных рецидивов.
Многофакторный анализ.

	B	SE	Вальд	ст.св.	Знач.	Exp (B)	ДИ 95.0% для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
Объем операции	-3.849	1.847	4.340	1	.037	.021	.001	.796
Размер опухоли	.477	1.478	.104	1	.747	1.612	.089	29.177
Скорость роста	-1.345	.749	3.222	1	.073	.261	.060	1.132
десмин_mens	-.002	.002	.712	1	.399	.998	.994	1.002
ki67_mesene- centage	.003	.021	.024	1	.877	1.003	.963	1.045
phh3_mens	-.175	.209	.705	1	.401	.839	.558	1.263
CD10_mens	.007	.022	.110	1	.740	1.007	.965	1.051
CD117_mens	.001	.002	.150	1	.698	1.001	.997	1.004
CD34_mens	.165	.203	.664	1	.415	1.179	.793	1.754
S100_mens	.000	.002	.011	1	.917	1.000	.996	1.004
Гистологический вариант ФО	2.665	.872	9.338	1	.002	14.367	2.600	79.372

Заключение

Большое количество ошибок при первичной диагностике неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей приводит к выбору неадекватной тактики лечения. В представленном исследовании доказано, что включение в алгоритм обследования данной группы больных соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением позволяет в большинстве случаев избежать диагностических ошибок и скорректировать план лечения.

Основным методом лечения первичных локальных форм неэпителиальных опухолей является хирургическое вмешательство. При определении оптимального объема оперативного вмешательства прежде всего необходимо ориентироваться на морфологический вариант опухоли, который достоверно влияет на прогноз заболевания. Другие клинические и иммуногистохимические характеристики дают дополнительную информацию о характере опухолевого процесса. В частности, при неопределенном предоперационном морфологическом заключении на основании оценки скорости роста, размеров опухоли, активности клеточной пролиферации и экспрессии ИГХ маркеров можно относительно точно судить о степени злокачественности выявленной опухоли. Оценка пролиферативной активности на основании анализа уровней Ki67 и Pph3 в сочетании с расчетом клеточной плотности позволяет четко дифференцировать пограничный (доброкачественный) и злокачественный варианты в спорных случаях. При определении объема операции в любом случае необходимо ориентироваться как на размер молочной железы, так и размер опухоли.

В исследовании показано, что при неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолях недопустимо выполнение энуклеаций, которые сопровождаются высокой частотой рецидивов вне зависимости от морфологического варианта опухоли. Нежелательно выполнение органосохраняющих операций с шириной резекции менее 10 мм при

злокачественном варианте ФО и саркомах, так как рецидивы возникают у 100% больных.

При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия целого ряда маркеров, характерных для злокачественных опухолей мезенхимального происхождения, в первую очередь - сарком мягких тканей. В настоящее время для данного типа опухолей есть эффективные схемы химиотерапии и таргетной терапии. Это говорит о целесообразности изучения эффективности системной специфической терапии и при неэпителиальных опухолях молочной железы.

Выводы

1. Частота ошибочных заключений при диагностике филоидных опухолей достигает 76% при маммографии, 66% - при УЗИ, 40% - при предоперационном морфологическом исследовании материала трепан-биопсии. При диагностике сарком частота ошибок составила 55%, 48% и 43%, соответственно. Включение в стандартный диагностический алгоритм (пальпация, маммография, УЗИ) соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением позволило увеличить точность диагностики неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей на 28%.
2. Автоматизированный подсчет клеточной плотности неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей позволяет получить дополнительную информацию при дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных подтипов заболевания. Показатель клеточной плотности при фиброаденомах равнялся-1801, при доброкачественном варианте ФО- 2709, при злокачественном-4141, при саркоме- 4608 ($p < 0.05$).
3. Для филоидных опухолей характерно наличие экспрессии ряда иммуногистохимических маркеров: CD34 (46%), S100 (25.9%), CD117 (22%), десмин (10%). Это свидетельствует не только об их общем происхождении со стромальными саркомами, но и косвенно предполагает возможность изучения эффективности применения стандартных для сарком мягких тканей вариантов системного лечения при местно-распространенных и диссеминированных формах ФО.
4. Уровни экспрессии маркеров клеточной пролиферации Ki67 и Phh3 у пациентов с прогностически благоприятными доброкачественным (9.2% и 1.6, соответственно) и пограничным (7.0% и 0.93, соответственно) вариантами ФО практически идентичны и достоверно отличаются от уровня экспрессии данных маркеров у больных со злокачественным вариантом ФО (29.3% и 8.12, соответственно,

$p < 0.05$). Это позволяет выделить только два варианта ФО – злокачественный и доброкачественный.

5. Риск развития местного рецидива при хирургическом лечении ФО зависит от морфологического варианта опухоли. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при доброкачественном и злокачественном вариантах равняются 88.4% и 32.0%, соответственно, а показатели общей выживаемости равняются 95.5% и 45%, соответственно ($p < 0.05$).
6. Показатели безрецидивной выживаемости коррелировали с вариантом хирургического вмешательства. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при выполнении сегментарной резекции равнялись 74.3%, энуклеации - 52.7% ($p < 0.05$).

Практические рекомендации

При выявлении с помощью УЗИ и маммографии доброкачественных опухолей молочной железы (прежде всего фиброаденом) рекомендуется дополнительное исследование, включающее соноэластографию и УЗИ с контрастным усилением, что позволит избежать диагностических ошибок и назначения неадекватного лечения.

В сомнительных случаях оценка клеточной плотности позволит дифференцировать доброкачественные и злокачественные варианты фиброэпителиальных и неэпителиальных опухолей молочной железы.

При планировании хирургического лечения ФО следует отказаться от энуклеации, так как она сопровождается высокой частотой развития местных рецидивов вне зависимости от морфологического варианта ФО.

Список использованной литературы

1. Воротников И.К., Богатырев В.Н., Корженкова Г.П. Листовидные опухоли и саркомы молочных желез: клиника, диагностика, лечение//Маммология.-2006.-№1.- с. 20-23
2. Григорук О.Г., Богатырев В.Н., Лазарев А.Ф., Соколов В.К., Фролова Т.С., Базулина Л.М. Цитологическая диагностика листовидных опухолей и сарком молочной железы// Маммология.-2005.-№1.- с. 30-32.
3. Летягин В.П., Воротников И.К., Корженкова Г.П. Листовидные опухоли молочных желез. //Маммология .- 1997.- № 3.- С. 23-25
4. Ржанков С.В., Хачкурузов С.Г. Клинико-рентгенологическая диагностика сарком молочной железы. // Клин.мед.- 1978.- № 5. С. 48-51
5. Франк Г.А., Белоус Т.А., Бахмутский Н.Г. Листовидная опухоль и саркома молочной железы. //Архив патологии. 1984.- №1. - С. 23-30
6. Adachi Y, Matsushima T, Kido A, et al. Phyllodes tumor in adolescents. Report of two cases and review of the literature. // Breast Dis. -1993. - Vol.6. -P.285-293.
7. Adem C, Reynolds C, Ingle JN, Nascimento AG. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature.// Br J Cancer. - 2004 Jul 19;91(2):237-41
8. Aimee M. Crago, M.D., Ph.D. and Samuel Singer, M.D., Clinical and Molecular Approaches to Well-differentiated and Dedifferentiated Liposarcoma// Curr Opin Oncol. 2011 Jul; 23(4): 373–378.
9. Al-Benna S., Poggemann K., Steinau H.U., Steinstraesser L. Diagnosis and management of primary breast sarcoma. //Breast Cancer Res. Treat. 2010;122(August (3)):619–626.
10. Alison L. Cheah¹, Steven D. Billings², J. Jordi Rowe. Mesenchymal tumours of the breast and their mimics: a review with approach to diagnosis// Pathology Volume 48, Issue 5, August 2016, Pages 406–424

11. Aranda FI, Laforga JB, Lopez JL. Phyllodes tumor of the breast. An immunohistochemical study of 28 cases with special attention to the role of myofibroblast. // *Pathol Res Pract.* -1994. -Vol.190. -P.474-481.
12. Azzopardi JG. Sarcoma in the breast. // In: Bennington J, ed. *Problems in breast pathology.* - Philadelphia: WB Saunders 1979. -Vol. II. -P.355-359.
13. Barrow GJ, Janjan NA, Gutman H, et al. Role of radiotherapy in sarcoma of the breast—a retrospective review of the M.D. Anderson experience. *Radiother Oncol* 1999; 52:173–178.
14. Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE, Cole BF. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors// *Ann Surg Oncol.* -2009.-Vol.16.-P.2288-2294.
15. Bartoli C, Zurrida S, Veronesi P, et al. Small sized phyllodes tumor of the breast // *Eur J Surg Oncol.* - 1990. -Vol.16. -P.215-219.
16. Belkacémi Y, Bousquet G, Marsiglia H. et al. Phyllodes tumor of the breast//*Int J Radiat Oncol Biol Phys.*-2008.-Vol.70.-P.492-500.
17. Benjamin Y Tan, Geza Acs, Sophia K Apple, Sunmil Badve, Ira Bleiweiss, et al. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. //*Histopathology* 2016, 68,5-21
18. Bennett IC, Khan A, DeFreitas R, et al. Phyllodes tumours: a clinicopathological review of 30 cases. // *Aust N Z J Surg.* -1992. -Vol.62. - P.628–633.
19. Billings, S.D., McKenney, J.K., Folpe, A.L. et al. Cutaneous angiosarcoma following breast-conserving surgery and radiation: an analysis of 27 cases. //*Am J Surg Pathol.* 2004; 28: 781–788
20. Blichert-Toft M, Hansen JP, Hansen OH, et al. Clinical course of cystosarcoma phyllodes related to histologic appearance // *Surgery, Gynecology & Obstetrics* - 1975. -Vol.140. -P. 929-932.
21. Bousquet G, Confavreux C, Magné N, de Lara CT, Poortmans P, Senkus E, de Lafontan B, Bolla M, Largillier R, Lagneau E, Kadish S, Lemanski C, Ozsahin M, Belkacémi Y. Outcome and prognostic factors in breast

- sarcoma: a multicenter study from the rare cancer network.// *Radiother Oncol.* 2007 Dec;85(3):355-61. Epub 2007 Nov 26.
22. Brenn, T. and Fletcher, C.D. Radiation-associated cutaneous atypical vascular lesions and angiosarcoma: clinicopathologic analysis of 42 cases. // *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 983–996
 23. Briggs RM, Walters M, Rosenthal D. Cystosarcoma phyllodes in adolescent female patients.// *Am J Surg.* -1983. -Vol.146. -P.712–714.
 24. Browder W, McQuitty JT, et al. Malignant cystosarcoma phyllodes: treatment and prognosis. // *AM J Surg* – 1987. - 136:239-41.
 25. Burton GV, Hart LL, Leight GS Jr, et al. Cystosarcoma phyllodes. Effective therapy with cisplatin and etoposide chemotherapy.// *Cancer.*-1 Jun 1989. - Vol.63(11). -P.2088-2092.
 26. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zager GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast // *Cancer.* - 2000. -Vol. 89. - P.1520-1511.
 27. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zager GK,Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. // *Cancer* 2000.- 89:1502-11.
 28. Chao TC, Lo YF, Chen SC, Chen MF. Sonographic features of phyllodes tumors of the breast // *Ultrasound Obstet Gynecol.* - 2002. - Vol. - 20. - P. 64-71.
 29. Chao TC, Lo YF, et al. Sonographic freatures of phylloes tumors of the breast.// *Ultrasound Obstet Gynecol* – 2002. - 20:64-71.
 30. Chart YJ,Chen BF,Chang CL,et a1. Expression of p53 protein and Ki67 antigen in phyllodes tumor of the breast[J].//*J Chin Meal* 4"Dc,2004,67(1):3-8.
 31. Chen WH, Chen SP,Tzen CY. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. // *J. Surg Oncol.* -2005. -Vol.91. - P.185-194.

32. Chua CL, Thomas A, Ng BK. Cystosarcoma phyllodes: a review of surgical options. // *Surgery*. - 1989. - Vol. 105. - P.141-147.
33. Chua CL. Cystosarcoma phyllodes: Asian variations.// *Aust N Z J Surg*. - 1988. - Vol.58. - P.301-305.
34. Chua. C.L., Thomas. A., and Ng. B.K. Cystosarcoma phyllodes—asian variations. // *Aust NZ J Surg*.1988; 58: 301–305
35. Ciatto S, Bonardi R, Cataliotti L, et al. Phyllodes tumour of the breast: a multicenter series of 59 cases // *Eur J Surg Oncol*. - 1992. - Vol.18. -P.549-549.
36. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Rosendahl I, et al. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients.// *Cancer*. -1991. -Vol.68. -P.2017–2022.
37. Confavreux C, Lurkin A, Mitton N, Blondet R, Saba C, Ranchere D, et al. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast - a retrospective study // *Eur J Cancer*. -2006. -Vol. 42 (16). -P. 2715-2721.
38. Contarini O, Urdaneta LF, Wayne H, et al. Cystosarcoma phyllodes of the breast: a new therapeutic proposal. // *Am Surg*. -1982.-Vol.48.-P.157–166.
39. De Roos WK, Kaye P, Dent DM. Factors leading to local recurrence or death after surgical resection of phyllodes tumours of the breast.// *Br J Surg*. -1999. -Vol.86. -P.396–399.
40. Deen SA, McKee GT, Kissin MW. Differential cytologic features of fibroepithelial // *Cytopathol*. -1999.- Vol.20. -P.53–56.
41. Elson, B.C., Ikeda, D.M., Andersson, I., and Wattsgard, C. Fibrosarcoma of the breast: mammographic findings in five cases.// *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 158: 993–995
42. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25:iii102–112.

43. Fajdić J, Gotovac N, Hrgović Z, Kristek J, Horvat V, Kaufmann M. Phyllodes tumors of the breast diagnostic and therapeutic dilemmas. // *Onkologie*. 2007;30:113–118.
44. Feakins RM, Mulcahy HE, Nickols CD, et al. p53 expression in phyllodes tumours is associated with histological features of malignancy but does not predict outcome. // *Histopathology*. - 1999. Vol.35. -P.162–169.
45. Fernandez BB, Hernandez FJ, Spindler W. Metastatic cystosarcoma phyllodes: a light and electron microscopic study.// *Cancer*. 1976;37:1737–1746
46. Fou A, Schnabel FR, Hamele-Bena D, et al. Long-term outcomes of malignant phyllodes tumors patients: an institutional experience. // *Am J Surg*. -Oct 2006. -Vol.192(4). -P.492-495.
47. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the preoperative diagnosis of phyllodes tumors of the breast: a study of 84 cases // *Breast*. - Feb 2007. - Vol. 16(1). - P.27-37.
48. Franceschini G, Masetti R, Brescia A, et al. Phyllodes tumor of the breast: magnetic resonance imaging findings and surgical treatment. // *Breast J*. Mar-Apr 2005. -Vol.11(2). -P.144-145.
49. Geisler DP, Boyle MJ, Malnar KF, et al. Phyllodes tumors of the breast: a review of 32 cases. // *Am Surg*.2000;66:360– 366.
50. Gnerlich JL, Williams RT, Yao K, Jaskowiak N, Kulkarni SA. Utilization of radiotherapy for malignant phyllodes tumors: analysis of the National Cancer Data Base, 1998–2009. // *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1222–1230.
51. Gordon PB, Gagnon Fa, Lanzkowsky L, Solid breast masses diagnosed as fibroadenoma at fine-needle aspiration biopsy: acceptable rates of growth at long-term follow-up // *Radiology*. - Oct 2003.- Vol. 229(1). P.223-238.
52. Grimes MM. Cystosarcoma phyllodes of the breast:histologic features, flow cytometric analysis and clinical correlations. // *Mod Pathol*. -1992. Vol.5. - P.232–239.

53. Hart J, Layfield LJ, Trumbull WE, et al. Practical aspects in the diagnosis and management of cystosarcoma phyllodes. // *Arch Surg.* -1988. -Vol.123. - P.1079–1083.
54. Hawkins RE, Schofield JB, Fisher C, et al. The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes. // *Cancer.* - 1992. -Vol.69. -P.141–147.
55. Hines JR, Murad TM, Beal JM. Prognostic indicators in cystosarcoma phyllodes. // *Am J Surg* -1987. - 153:276-80.
56. Inoshita S. Phyllodes tumour (cystosarcoma phyllodes) of the breast: a clinicopathologic study of 45 cases. // *Acta Pathol Jpn.* - 1988. Vol.38. - P.21–33.
57. Jardim DL1, Conley A, Subbiah V. Comprehensive characterization of malignant phyllodes tumor by whole genomic and proteomic analysis: biological implications for targeted therapy opportunities//*Orphanet J Rare Dis.*-2013.-Vol.8:112.
58. Jone AM, Mitter R, Poulsom R , et al. mRNA expression profiling of phyllodes tumors of the breast: identification of genes important in the development of borderline and malignant phyllodes tumours. // *J Pathol.* 2008, 216(4):408-417.
59. Jones, A.M., Mitter, R., Springall, R. et al. A comprehensive genetic profile of phyllodes tumours of the breast detects important mutations, intra-tumoral genetic heterogeneity and new genetic changes on recurrence. //*J Pathol.* 2008; 214: 533–544
60. Kapiris I, Nasiri N, A'Hern R, Healy V, Gui GP, Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. //*Eur J Surg Oncol.* 2001;27:723-30.
61. Karim RZ, Gerega SK, Yang YH, et al. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological analysis of 65 cases from a single institution. //*Breast.* 2009;18:165–170.

62. Kersting, C., Kuijper, A., Schmidt, H. et al. Amplifications of the epidermal growth factor receptor gene (egfr) are common in phyllodes tumors of the breast and are associated with tumor progression. // *Lab Invest.* 2006; 86: 54–61
63. Kessinger A, Foley JF, Lemon HM, . Metastatic cystosarcoma phyllodes : a case report and review of the literature. // *J Surg Oncol* – 1972. - 4:131-47.
64. Khanna S, Gupta S, Khanna NN. Sarcomas of the breast: homogenous or heterogenous? *J Surg Oncol* – 1981.- 18:119-28.
65. Kim S, Kim J-Y, Kim DH, Jung WH, Koo JS. Analysis of phyllodes tumor recurrence according to the histologic grade. // *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141:353–363.
66. Kucuk U, Pala EE, Bayol U, Erdogan IG. The important morphological parameters used to differentiate benign/malignant phyllodes tumors of the breast. // *Turk Patoloji Derg.* 2012;28:345-50.
67. Kuijper A1, Snijders AM, Berns EM. et al. Genomic profiling by array comparative genomic hybridization reveals novel DNA copy number changes in breast phyllodes tumours // *Cell Oncol.*-2009.-Vol.31.-P.31-39.
68. Laé M, Vincent-Salomon A, Savignoni A, et al. Phyllodes tumors of the breast segregate in two groups according to genetic criteria. // *Mod Pathol.* 2007;20:435–444
69. Lae, M., Vincent-Salomon, A., Savignoni, A. et al. Phyllodes tumors of the breast segregate in two groups according to genetic criteria. // *Mod Pathol.* 2007; 20: 435–444
70. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. // *World Health Organization Classification of Tumours of the Breast.* Lyon: IARC Press; 2012.
71. Lee JW, Nadelman CM, Hirschowitz SL, Debruhl ND, Breasett LW, Malignant phyllodes tumor of a genotypic male, phenotypic female with liposarcomatous differentiation // *Breast J.* - May-Jun 2007. -Vol. 13(3). - P-312-313.

72. Leeberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen Ma, Dershaw DD. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings // *Radiology*. - Jan 1996. -Vol.198(1). -P.121-124.
73. Lim WK, Ong CK, Tan J, et al. Exome sequencing identifies highly recurrent MED12 somatic mutations in breast fibroadenoma. // *Nat Genet*. 2014;46:877–880.
74. Lin C-C, Chang H-W, Lin C-Y, Chiu C-F, Yeh S-P. The clinical features and prognosis of phyllodes tumors: a single institution experience in Taiwan. // *Int J Clin Oncol*. 2013;18:614–620.
75. Lin JJ, Huang CS, Yu J, et al. Malignant phyllodes tumors display mesenchymal stem cells. // *Breast Cancer Res*. 2014;16(2):R29.
76. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the surveillance, epidemiology, and end results(SEER) // program. *Cancer*. -2006. -Vol.107. -P.2127-2133.
77. Malgorzata Banys-Paluchowski, Eike Burandt, Alexander Quaas, Waldemar Wilczak, Stefan Geist, Guido Sauter, Natalia Krawczyk, Klaus Pietzner, and Peter Paluchowski. Liposarcoma of the breast arising in a malignant phyllodes tumor: A case report and review of the literature.// *World J Clin Oncol*. 2015 Oct 10; 6(5): 174–178.
78. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors.// *Arch Surg*. - 1999. - Vol.134. -P.487–492.
79. Margaret I. Liang, Bhuvaneswari Ramaswamy, Cynthia C Patterson, et al. Giant breast tumors: Surgical management of phyllodes tumors, potential for reconstructive surgery and a review of literature.//*World Journal of Surgical Oncology* – 2008. - 6:117.
80. Masahiro Yokouchi, Satoshi Nagano, Yuko Kijima, Takako Yoshioka, Akihide Tanimoto, Shoji Natsugoe and Setsuro Komiya. Solitary breast metastasis from myxoid liposarcoma// *Central Ltd*. 2014

81. McDivitt RW, Urban JA, Farrow JH. Cystosarcoma phyllodes. // Johns Hopkins Med J. - 1987. -Vol.120. -P.33–45.
82. McGowan TS, Cummings BJ, O'Sullivan B, Catton CN, Miller N, Panzarella T. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:383–390
83. McGregor GI, Knowling MA, Este FA. Sarcoma and cystosarcoma phyllodes tumors of the breast: a retrospective of 58 cases. // *Am J Surg.* - 1994. Vol.167. -P.477–480.
84. Millar EKA, Beretov J, Marr P, et al. Malignant phyllodes tumours of the breast display increased stromal p53 protein expression.// *Histopathology.* - 1999. Vol.34. -P.491–496.
85. Mituś J, Reinfuss M, Mituś JW, et al. Malignant phyllodes tumor of the breast: treatment and prognosis. *Breast J.* //2014;20:639–644.
86. Morales-Vásquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast.// *Breast J.* -Nov-Dec 2007. -Vol.13(6). -P.551-556.
87. Morgan, E.A., Kozono, D.E., Wang, Q. et al. Cutaneous radiation-associated angiosarcoma of the breast: poor prognosis in a rare secondary malignancy. //*Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 3801–3808
88. Muller J, *Über den feineren Bau und Die Formen der Krankhaften Geschwulste* Berlin: G Reiner, 1838,1:54-57.
89. Muzaffar N, Al Gari M. Breast sarcoma. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013; 23:285–286.
90. Narayanakar RP, Gangaiah DM, Althaf S, Dev K, Kurpad V, Gurawalia J. Cystosarcoma phyllodes: Pathological enigma: A retrospective review of 162 cases. //*Indian Journal of Cancer*, July- September 2015, Vol 52; 365-368
91. Ng CCY, Tan J, Ong CK, et al. MED12 is frequently mutated in breast phyllodes tumours: a study of 112 cases. //*J Clin Pathol.* 2015;68:685–691

92. Nizri E, Merimsky O, Lahat G. Optimal management of sarcomas of the breast: an update. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14:705–710.
93. North JH, Jr, McPhee M, Arredondo M, Edge SB. Sarcoma of the breast: implications of the extent of local therapy. *Am Surgeon*. 1998;64:1059–1061.
94. Nuria Li, Maria Teresa Cusidó, Beatriz Navarro, Francesc Tresserra, Sonia Baulies, Carmen Ara, and Rafael Fabregas. Breast sarcoma. A case report and review of literature// *Int J Surg Case Rep*. 2016; 24: 203–205.
95. Pacchiarotti A, Selman H, Gentile V, et al. First case of transformation for breast fibroadenoma to high-grade malignant phyllodes tumor in an in vitro fertilization patient: misdiagnosis of recurrence, treatment and review of the literature. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17:2495-8.
96. Palmer ML, De Risi DC, Pelikan A, et al. Treatment options and recurrence potential for cystosarcoma phyllodes. // *Surg Gynecol Obstet* . -1990. - Vol.170. -P.193–196.
97. Pandey M., Mathew A., Jayasree K. et al. Malignant phyllodes tumor // *The Breast Journal*. - 2001. - Vol.7. - P. 411-416.
98. Park IH, Kwon Y, Kim EA, Lee KS, Ro J. Major response to sunitinib (Sutene) in metastatic malignant phyllodes tumor of breast// *Invest New Drugs*.-2009.-Vol.27.-P.387-388.
99. Parker SJ, Harries SA, Phyllodes tumors // *Postgrad Med J*. - 2001. -Vol. 77. - P. 428-435.
100. Pencavel T., Allan C.P., Thomas J.M., Hayes A.J. Treatment for breast sarcoma: a large, single-centre series.// *Eur. J. Surg. Oncol*. 2011;37(August (8)):703–708.
101. Pezner RD, Schultheiss TE, Paz IB. Malignant phyllodes tumor of the breast: Local control rates with surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008.-71:710-3.

102. Qun-Chao Hu, MD, PhD, Xin Mei, MD, et al. Early Local Recurrence Presents Adverse Effect on Outcomes of Primary Breast Sarcoma.// *Medicine (Baltimore)*. - 2016 Jan; -Vol. 95(1): e2422.
103. Rajan PB, Cranor ML, Rosen PP. Cystosarcoma phyllodes in adolescent girls and young women. // *Am J Clin Pathol*. - 1998. -Vol.22. - P.64–69.
104. Ramakan P, Chakravarthy S, Cherian JA, Abraham DT, Paul MJ. Challenges in management of phyllodes tumors of the breast: a retrospective analysis of 150 patients. // *Indian J Cancer*. 2013; 50:345-8
105. Rao CR, Narasimhamurthy NK, Jaganathan K, et al. Cystosarcoma phyllodes: diagnosis by fine needle aspiration cytology. // *Acta Cytol*. - 1992. -Vol.36. -P.203–207.
106. Reinfuss M, Mitus J, Duda K, et al. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases // *Cancer*. - 1996. -Vol. 77. -P.910–916.
107. Rix DB, Tredwell SJ, Forward AD. Cystosarcoma phyllodes (cellular intracanalicular fibroadenoma): clinical- pathological relationships // *Can J Surg*. -1971.-Vol.14.-P.31–37.
108. Rowell MD, Perry RP, Jeng-Gwang H, Barranco SC Phyllodes tumors // *Am J Surg* 1993.- 165:376-79.
109. Saito, T., Ryu, M., Fukumura, Y. et al. A case of myxoid liposarcoma of the breast. // *Int J Clin Exp Pathol*. 2013; 6: 1432–1436
110. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, Delledonne V, Grassi M, Rovini D, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast.// *Cancer* 1989. - 63:2532-36.
111. Sanaa Errarhay, Mohamed Fetohi, Samia Mahmoud, Hanane Saadi, Chahrazed Bouchikhi, and Abdelaziz Banani. Primary chondrosarcoma of the breast: a case presentation and review of the literature// *World J Surg Oncol*. 2013; 11: 208.

112. Shabalova IP, Chemeris GJ, Ermilova VD, et al. Phyllodes tumour: cytologic and histologic presentation of 22 cases, and immunohistochemical demonstration of p53. // *Cytopathology*. -Jun 1997. -Vol.8(3). -P.177-187.
113. Shahbahang, M., Francheschi, D., Sundaram, M., Castillo, M.H., Moffat, F.L., Frank, D.S. et al. Surgical management of primary breast sarcoma. // *Am Surg*. 2002; 68: 673–677
114. Simi U, Moretti D, Iaconi P, et al. Fine needle aspiration cytopathology of phyllodes tumor. // *Acta Cytol*. -1988. -Vol.32. -P.63–66.
115. Spitaleri G, Toesca A, Botteri E, Bottiglieri L, et al. Breast Phyllodes tumor: A review of literature and a single center retrospective series analysis // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. - 2013. - Vol. 88. - P.427-436.
116. Stanford Medicine. Surgical pathology criteria. Phyllodes tumor of the breast. Cited 25 Mar 2016.
117. Supriya Mallick, Nikhil P.Joshi, Soumyajit Roy, et al. Malignant and borderline phyllodes tumor of breast treated with a multi-modality approach in a tertiary cancer care centre in North India.// *South Asian Journal of Cancer*. January-March 2016- Vol.5. 1-3.
118. Tan EY, Tan PH, Yong WS, et al. Recurrent phyllodes tumours of the breast: pathological features and clinical implications // *ANZ J Surg*. - Jun 2006. -Vol.76(6). -P.467-480.
119. Tan H, Zhang S, Liu H, Peng W, Li R, Gu Y, Wang X, Mao J, Shen X. Imaging findings in phyllodes tumors of the breast. // *Eur J Radiol*. - Jan 2012. -Vol. 81(1). - P. 62-69.
120. Tan PH, Jayabaskar T, Chuah K-L, et al. Phyllodes tumors of the breast: the role of pathologic parameters.// *Am J Clin Pathol*. -2005- 123:529–540.
121. Tan PH, Thike AA, Tan WJ, et al. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. // *J Clin Pathol*. 2012;65:69–76.

122. Tan WJ, Lai JC, Thike AA, Lim JC, Tan SY, Koh VC, Lim TH, Bay BH, Tan MH, Tan PH. Novel genetic aberrations in breast phyllodes tumours: comparison between prognostically distinct groups // *Breast Cancer Res Treat.* -2014. -Vol.145. -P.635-645.
123. Tan, J., Ong, C.K., Lim, W.K. et al. Genomic landscapes of breast fibroepithelial tumors. // *Nat Genet.* 2015; 47: 1341–1345
124. Telli, M.L., Horst, K.C., Guardino, A.E., Dirbas, F.M., and Carlson, R.W. Phyllodes tumours of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. // *J Natl Compr Canc Netw.* 2007; 5: 324–330
125. Teo JY, Cheong CS-J, Wong CY. Low local recurrence rates in young Asian patients with phyllodes tumours: less is more. // *ANZ J Surg.* 2012;82:325–328.
126. Tierney JF, Stewart LA, Parmar MKB, et al. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration.* *Lancet* 1997;350:1647–1654.
127. Timothy D. Pencave, Andrew Haye. Breast sarcoma – a review of diagnosis and management // 2009 Volume 7, Issue 1, Pages 20–23
128. Tse GM, Chaiwun B, Lau KM et al. Endothelin-1 expression correlates with atypical histological features in mammary phyllodes tumours // *J Clin Pathol.* -Sep. 2007. -Vol.60(9). - P.1051-1056.
129. Tse GM, Putti TC, Lui PC, et al. Increased c-kit (CD117) expression in malignant mammary phyllodes tumors. // *Mod Pathol.* - Jul 2004. - Vol.17(7). -P.827-831.
130. Tse GM, Lee CS, Kung FY, Scolyer RA, Law BK, Lau TS, Putti TC. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. // *Am J Clin Pathol.* 2002 Oct;118(4):522-6.

131. Tsubochi H, Sato N, Kaimori M, Imai T. Osteosarcomatous differentiation in lung metastases from a malignant phyllodes tumour of the breast. // *J Clin Pathol*. 2004;57:432–434.
132. Vidal M, Peg V, Galvan P, et al. Gene expression-based classifications of fibroadenomas and phyllodes tumours of the breast. // *Mol oncol*. 2015.- 9(6):1081-1090.
133. Vorherr H, Vorherr UF, Kutvirt DM, et al. Cystosarcoma phyllodes: epidemiology, pathohistology, pathobiology, diagnosis, therapy, and survival.// *Arch Gynecol*. -1985. -Vol.236(3). -P.173-181.
134. Wang F, Jia Y, Tong ZS. Comparison of the clinical and prognostic features of primary breast sarcomas and malignant phyllodes tumor. // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. - 2015, - Vol.45(2), -P.146-152.
135. Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 26 cases. // *Cancer*. -1986. -Vol.58. -P.2282–2289.
136. West TL, Weiland LH, Clagett OT. Cystosarcoma phyllodes. // *Ann Surg*. -1971; 173:520-8.
137. White DS, Irvine TE, Rapidly progressive multifocal phyllodes tumour of the breast: A case report and review of the literature. // *Int J Surg Case Rep*. 2013; 4:901-3
138. Wiratkapun C., Piyapan P., Lertsithichai P., Larbcharoensub N., Fibroadenoma versus phyllodes tumor: distinguishing factors in patients diagnosed with fibroepithelial lesions after a core needle biopsy // *Diagn Interv Radiol*. -2014. -Vol. 20. -P.27-33.
139. World Health Organisation. Histological typing of breast tumors.// *Tumori*. -1982.-Vol.68. -P.181-98.
140. Yabuchi H, Soeda H, Matsuo Y, et al. Phyllodes tumor of the breast: correlation between MR findings and histologic grade.// *Radiology*. -Dec 2006. -Vol.241(3). -P.702-709.
141. Yamashita J, Ogawa M, Egami H. Abundant expression of immunoreactive endothelin-1 in mammary phyllodes tumour—possible

- paracrine role of endothelin-1 in the growth of stromal cells in phyllodes tumour. // *Cancer Res.* -1992. -Vol.52.-P.4046–4049.
142. Yang, W.T., Hennessy, B.T., Dryden, M.J., Valero, V., Hunt, K.K., and Krishnamurthy, S. Mammary angiosarcomas: imaging findings in 24 patients. // *Radiology.* 2007; 242: 725–734
143. Yanhong Zhang, MD; Celinaa G. Kleer, MD. Phyllodes Tumor of the Breast: Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular//Genetic Updates *Arch Pathol Lab Med* –July 2016. Vol 140; 665-671.
144. Yen-Fa TOH Mpath, Phaik-Leng CHEAH MBBS, FRC Path, et al. Phyllodes tumours of the breast: retrospective analysis of a university hospital's experience.//*Malasyian J Pathol* - 2016; 38(1): 19-24.
145. Yilmaz E, Sal S, Lebe B, Differentiation of phyllodes tumors versus fibroadenomas: mammographic and sonographic features // *Acta Radiol* - 2002. - Vol.43. -P.34-39.
146. Yokouchi. M., Nagano. S., Kijima. Y. et al. Solitary breast metastasis from myxoid liposarcoma.//*BMC Cancer.* 2014; 14: 482
147. Zelek L, Llombart-Cussac A, Terrier P, Pivot X, Guinebretiere JM, Le Pechoux C, Tursz T, Rochard F, Spielmann M, Le Cesne A. Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 2003;21:2583–2588.

Алгоритм диагностики неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочной железы

МГ-маммография, СЭГ-соноэластография, УЗИ- КУ -УЗИ с контрастным усилением, StR-коэффициент жесткости



Алгоритм хирургического лечения филоидных опухолей



Алгоритм хирургического лечения филоидных опухолей

