

Саркомы молочной железы. Обзор литературы

Д.А. Рябчиков, И.К. Воротников, Н.В. Чхиквадзе, Е.Е. Миронова, М.В. Родионова, В.А. Мкртчян
 ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Денис Анатольевич Рябчиков dr.densr@mail.ru

В статье представлен обзор литературных источников, посвященных саркомам (неэпителиальным злокачественным опухолям) молочной железы. По данным различных авторов, саркомы составляют < 1 % всех злокачественных новообразований молочных желез. Эти опухоли вызывают повышенный интерес ученых в связи с их уникальными клинико-морфологическими характеристиками и непредсказуемым прогнозом.

Ключевые слова: саркома молочной железы, неэпителиальная опухоль молочной железы, ангиосаркома, рабдомиосаркома, хондросаркома, карциносаркома

Breast sarcomas. Literature review

D.A. Ryabchikov, I.K. Vоротnikov, N.V. Chkhikvadze, Ye. Ye. Mironova, M.V. Rodionova, V.A. Mkrтчhyan
 N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The article presents an overview of the literature about breast sarcomas (nonepithelial malignances). Primary sarcomas are extremely rare, with less than 1 % of all malignant tumors of the breast. Breast carcinomas cause an increased interest of the scientists due to their unique clinical and pathological features and unpredictable prognosis.

Key words: breast sarcoma, nonepithelial breast carcinoma, angiosarcoma, rhabdomyosarcoma, chondrosarcoma, carcinosarcoma

Саркомы (неэпителиальные опухоли) молочной железы (МЖ) — это чрезвычайно редкие злокачественные опухоли с уникальными клиническими, гистологическими и цитогенетическими характеристиками и непредсказуемым прогнозом. По данным различных авторов, саркомы составляют < 1 % всех злокачественных новообразований МЖ [1–4].

Выделяют 2 вида сарком МЖ: стромальные и развивающиеся при озлокачествлении стромального компонента листовидной опухоли с возможным образованием всех гистологических вариантов, характерных для стромальных сарком, но с присутствием эпителиального компонента, характерного для листовидных опухолей [4].

Согласно данным М.Р. Мооре и D. W. Kinne (1996), заболеваемость саркомой МЖ составляет 17 новых случаев на 1 млн женщин [2]. В клинике Мауо (США) С. Adem et al. в период с 1940 по 1999 г. было описано 18 случаев сарком МЖ из 27 881 случая злокачественных образований МЖ, что составило 0,0006 % [3]. В России самый большой анализ сарком МЖ (54 случая, что составило 0,4 % общей заболеваемости опухолями МЖ) был представлен Российским онкологическим научным центром им. Н.Н. Блохина в период с 1965 по 1999 г. [4].

Количество наблюдений сарком МЖ у различных авторов представлено в таблице.

Как видно, в литературе очень мало работ, посвященных изучению этой проблемы. С другой стороны, в анализируемой нами литературе большое

Количество наблюдений сарком МЖ у различных авторов

Авторы	Количество наблюдений
H. Gutman et al. (1994)	60
И.К. Воротников и соавт. (2000)	54
S.A. Silver et al. (1982)	50
R. Donnell et al. (1981)	40
P. Terrier et al. (1989)	33
S.G. Pollard et al. (1990)	25
G. McGregor et al. (1994)	20
C. Adem et al. (2004)	18
M.P. Moore et al. (1996)	17
M.J. Merino et al. (1983)	15
A. Jalil et al. (1996)	11
M.G. Smola (1993)	8
A. Gamoudi et al. (1995)	5
E. Ventrillon et al. (1992)	4
G. Falconieri et al. (1997)	2

количество работ посвящено описанию конкретных клинических случаев, из которых следует, что сар-

комы МЖ характеризуются чрезвычайно быстрым ростом, злокачественным течением, неудовлетворительным ответом на проводимую терапию, склонностью к местному рецидивированию и системному метастазированию [4].

По данным мировой литературы очевидно, что особенности клинического течения зависят от гистологического типа сарком.

Описаны следующие морфологические типы сарком МЖ:

- липосаркома;
- ангиосаркома;
- остеосаркома;
- лейомиосаркома;
- рабдомиосаркома;
- злокачественная фиброзная гистиоцитома;
- хондросаркома;
- нейrogenная саркома.

При микроскопическом исследовании сарком МЖ выявляется абсолютное отсутствие эпителиальных клеток, наличие полиморфизма, увеличение ядра с вырженными ядрышками, некротический компонент.

Рассмотрим некоторые из них.

Ангиосаркома МЖ – редкое новообразование, которое может возникнуть впервые (первичная) или вследствие лечения рака МЖ (вторичная) [1]. Ангиосаркомы МЖ заслуживают особого внимания, поскольку отличаются быстрым распространением на окружающие ткани, соответственно, оказание хирургической помощи в данном случае становится крайне проблематичным. Большинство авторов отмечают, что клинический прогноз этих опухолей является крайне неблагоприятным, так как быстро появляются как местные рецидивы, так и отдаленные метастазы; в этой группе пациенток наблюдается очень низкая выживаемость, как общая, так и безрецидивная. Выделяют ангиосаркомы 3 классов:

1) высокодифференцированные опухоли, состоящие из патологических сосудов, которые окружают протоки МЖ и вовлекают в опухолевый процесс жировую ткань. Кровеносные сосуды выстланы однослойными эндотелиальными клетками с гиперхромными ядрами и небольшим количеством митозов. Высокодифференцированные ангиосаркомы ассоциируются с более благоприятным течением – высокой безрецидивной выживаемостью и меньшим количеством отдаленных метастазов;

2) умеренно-дифференцированные ангиосаркомы имеют мелкие очаги веретенообразных клеток;

3) низкодифференцированные ангиосаркомы характеризуются более выраженной пролиферацией и атипией клеток, зачастую с зонами некроза. Такие опухоли характеризуются низкой 5-летней выживаемостью и быстрым метастазированием [5].

Учитывая недостаточный опыт лечения пациенток с ангиосаркомами из-за редкости этих опухолей, им должен быть предложен максимальный спектр лечебных мероприятий, включая адъювантную лучевую терапию и химиотерапию [6–8]. S. Al-Salam et al. (2012) из университета Объединенных Арабских Эмиратов описали двусторонние первичные ангиосаркомы МЖ [9]. Мы нашли в литературе описание всего 4 случаев данного заболевания [10, 11].

A. E. Greijer et al. (2005) и S. Dohi et al. (2010) описали индуцированный гипоксией фактор-1 (HIF-1) как один из основных при возникновении первичных ангиосарком МЖ [12, 13].

S. Al-Salam et al. (2012) выявили 3 основных фактора (HIF-1 α , VEGF и MAC-1), играющих главную роль в развитии двусторонней первичной ангиосаркомы МЖ [9]. В литературе мы практически не встретили случаев, в которых были выявлены положительные рецепторы эстрогенов и прогестерона, и поэтому в настоящее время невозможно установить связь между ангиосаркомой и ее гормональной зависимостью [5, 14]. Иммуногистохимическое исследование (положительность факторов VEGF и CD31) подтверждает сосудистую природу опухоли [15, 16]. При данном виде сарком 3-летняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость составляют 38 % и 14 % соответственно [17]. K. Sondena et al. было проведено исследование метастазов всех зарегистрированных первичных ангиосарком МЖ. Исследователи сделали вывод, что печень была более частой мишенью, затем – легкие, лимфатические узлы, кости, костный мозг, реже яичники, почки, сальник, надпочечники, желудок, поджелудочная железа, брюшина, пищевод и кожа [16, 18]. Позитронно-эмиссионная томография с использованием ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы показала интенсивное накопление глюкозы в ангиосаркоме, что позволяет использовать этот метод для диагностики заболевания [19, 20]. Биопсия с последующим иммуногистохимическим исследованием является «золотым стандартом» для установления диагноза первичной ангиосаркомы МЖ.

L. R. Silverman et al. было показано, что адъювантная химиотерапия более эффективна у пациенток с низкодифференцированными опухолями и что факторы некроза опухолей α и α -интерферон были добавлены в комплексную терапию и показали эффективность около 84 % [21]. Хирургическое лечение пациенток с ангиосаркомами МЖ по-прежнему является наиболее применимым подходом. Подмышечная лимфаденэктомия не представляется целесообразной, так как метастазирование в основном происходит гематогенно и крайне редко лимфогенно. Объем выполняемых операций во встречаемых нами публикациях очень разнообразен и противоречив. В настоящее время хорошо известно, что полное хирургическое лече-

ние ангиосаркомы МЖ является оптимальным методом, а мастэктомия — наилучшим вариантом [3]. Противоположное мнение у S. Al-Salam et al., они в качестве лучшего метода лечения рассматривают радикальную резекцию, после которой необходимо проведение адъювантной химиотерапии и лучевой терапии [9].

В большинстве случаев лечение ангиосарком проводится с использованием химиотерапии: циклофосфамид, антрациклин или алкилирующие агенты [18, 22]. Также опубликованы довольно хорошие результаты с применением паклитаксела [23–28]. Препараты нового поколения, направленные против неоангиогенеза, а также бевацизумаб [29–34] и рапамицин [18] также могут оказывать благоприятное воздействие.

Рабдомиосаркома МЖ является наиболее распространенной агрессивной опухолью мягких тканей у детей и подростков (девочек) и составляет 4–8 % всех злокачественных заболеваний среди них. Большинство рабдомиосарком МЖ являются вариантами метапластической карциномы, злокачественной листовидной опухоли. Наиболее распространенным гистологическим подтипом является альвеолярный тип опухоли.

Генетический анализ является важным методом для гистологического типирования. F.G. Van et al. было показано, что рабдомиосаркомы МЖ представлены транслокацией короткого плеча хромосомы 11, в то время как 72–75 % альвеолярных рабдомиосарком — отличительной транслокацией t (2;13) (q35; q14) между генами *PAX* (на длинном плече хромосомы 2) и *FKHR* (на длинном плече хромосомы 13). Транслокацией t (1;13) (p36; q14) между генами *PAX7* (на коротком плече хромосомы 1) и *FKHR* представлено 10 % случаев этого типа [35].

Прогноз при первичной или метастатической рабдомиосаркоме весьма неутешительный. Общая 10-летняя выживаемость не превышает 40 % [35].

N. Nogi et al. описали клинический случай 13-летней девочки с первичной альвеолярной рабдомиосаркомой МЖ, которой была выполнена радикальная мастэктомия. Найдены метастазы в 9 лимфатических узлах. Через 2 нед после операции выявлены отдаленные метастазы в легких и костях. Смерть наступила через 8 мес. Вероятнее всего, статус подмышечных лимфатических узлов и возраст пациентки играют большую роль в развитии и прогрессировании заболевания [15]. Несмотря на то что рабдомиосаркома чаще поражает детей и подростков, она может быть выявлена и у женщин среднего возраста. Количество пораженных подмышечных лимфатических узлов и возраст пациентки играют важную роль в прогнозе первичной рабдомиосаркомы груди [36].

Хондросаркома МЖ. Исключая злокачественную листовидную опухоль и метапластическую карцино-

му с наличием в них хрящевого компонента, в доступной нам литературе описано несколько случаев первичной хондросаркомы МЖ [37]. Первое упоминание было в докладе T. Kennedy и J. D. Biggart (1967) [38]. Два случая описаны в докладе E. Beltaos и T.K. Banerjee (1978) [39] и четыре случая — в исследовании G. Thilagavathi (1992) [40]. По одному случаю описано S. Guymar et al. (2001) [41] и S. Errarhay et al. (2013) [37]. Прогноз хондросаркомы МЖ неизвестен, так как многие из зарегистрированных случаев трудно проанализировать в связи с отсутствием подробной клинической или морфологической информации. Как правило, эти опухоли больших размеров, поражают женщин старше 40 лет и не вовлекают в процесс кожу. План лечения, как правило, основывается на ретроспективном анализе историй болезней. Хирургический метод остается ключевым в лечении хондросарком МЖ. Комплексное лечение может снизить частоту местных и системных рецидивов. Роль химиотерапии и лучевой терапии пока не установлена из-за ограниченного числа зарегистрированных случаев [39].

Карциносаркомы характеризуются малигнизацией как стромального, так и эпителиального компонента листовидных опухолей. Для карциносарком характерной особенностью является то, что метастазирование происходит как по лимфогенному так и по гематогенному пути. И.К. Воротников и соавт. (2000) описали 4 случая карциносарком [4]. Диагноз был установлен гистологическим и иммуногистохимическим методами. У всех 4 пациенток лимфогенного метастазирования не обнаружено, им была выполнена радикальная мастэктомия, адъювантная химиотерапия по схеме CAF (6 курсов; в 1 случае применяли карбоплатин, доксорубин, 5-фторурацил), лучевая терапия (суммарная очаговая доза 40 Гр) на область послеоперационного рубца и регионарные зоны, местных рецидивов не отмечено. У одной из пациенток через 4 мес после операции выявлены множественные метастазы в легкие. У 3 пациенток признаков рецидива не обнаружено (срок наблюдения 6 мес) [4].

Итак, саркомы МЖ — это чрезвычайно редкое злокачественное заболевание с уникальными клиническими, гистологическими и цитогенетическими характеристиками. Правильный диагноз позволяют установить иммуногистохимические исследования. Ввиду чрезвычайно низкой частоты встречаемости и недостаточного количества зарегистрированных случаев роль хирургического метода лечения является ведущей. На сегодняшний день роль адъювантного лечения сарком МЖ до конца не ясна. Предстоит пройти долгий путь гистохимических и генетических исследований для определения возникновения, течения, прогноза и лечения пациенток с этой патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. McGowan T.S., Cummings B.J., O'Sullivan B. et al. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):383–90.
2. Moore M.P., Kinne D.W. Breast sarcoma. *Surg Clin North Am* 1996;76(2):383–92.
3. Adem C., Reynolds C., Ingle J.N., Nascimento A.G. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer* 2004;91(2):237–41.
4. Воротников И.К. Неэпителиальные и фиброэпителиальные опухоли молочной железы: клиника, диагностика, лечение. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
5. Ohta M., Tokuda Y., Kuge S. et al. A case of angiosarcoma of the breast. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27(2):91–4.
6. Hunter T.B., Martin P.C., Dietzen C.D., Tyler L.T. Angiosarcoma of the breast. Two case reports and a review of the literature. *Cancer* 1985;56(8):2099–106.
7. Merino M.J., Carter D., Berman M. Angiosarcoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1983;7(1):53–60.
8. Donnell R.M., Rosen P.P., Lieberman P.H. et al. Angiosarcoma and other vascular tumors of the breast. *Am J Surg Pathol* 1981;5(7):629–42.
9. Al-Salam S., Balalaa N., Faour I. et al. HIF-1 α , VEGF и WT-1 are protagonist in bilateral primary angiosarcoma of breast: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(3):247–53.
10. van Geel A.N., den Bakker M.A. Bilateral angiosarcoma of the breast in a fourteen-year-old child. *Rare Tumors* 2009;28(1):e38.
11. Khoshim M., Sadiq S., Ajarim D., Jamjoom Z.A. Bilateral angiosarcoma of the breast – a case report. *Jpn J Surg* 1991;21(6):693–95.
12. Greijer A.E., van der Groep P., Kemming D. et al. Up-regulation of gene expression by hypoxia is mediated predominantly by hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *J Pathol* 2005;206(3):291–304.
13. Dohi S., Ohno S., Ohno Y. et al. WT1 expression correlates with angiogenesis in endometrial cancer tissue. *Anticancer Res* 2010;30(8):3187–92.
14. Sher T., Hennessy B.T., Valero V. et al. Primary angiosarcomas of the breast. *Cancer* 2007;110(1):173–8.
15. Nogi H., Kobayashi T., Kawase K. et al. Primary rhabdomyosarcoma of the breast in a 13-year-old girl: report of a case. *Surg Today* 2007;37(1):38–42.
16. Søndena K., Heikkilä R., Nysted A. et al. Diagnosis of brain metastases from a primary hemangiosarcoma of the spleen with magnetic resonance imaging. *Cancer* 1993;71(1):138–41.
17. Fernandez Ortega A., Gil Gil J.M., Urruticoetxea A., Serra Payr J.M. Angiosarcoma of the breast. Two cases following breast conserving treatment for invasive carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2006;8(7):536–9.
18. Vemulapalli S., Mita A., Alvarado Y. et al. The emerging role of mammalian target of rapamycin inhibitors in the treatment of sarcomas. *Target Oncol* 2011;6(1):29–39.
19. Glazebrook K.N., Magut M.J., Reynolds C. Angiosarcoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(2):533–8.
20. Zeng W., Styblo T.M., Li S. et al. Breast angiosarcoma: FDG PET findings. *Clin Nucl Med* 2009;34(7):443–5.
21. Silverman L.R., Deligdisch L., Mandeli J., Greenspan E.M. Chemotherapy for angiosarcoma of the breast: case report of 30 year survival and analysis of the literature. *Cancer Invest* 1994;12(2):145–55.
22. Georgiannos S.N., Sheaff M. Angiosarcoma of the breast: a 30 year perspective with an optimistic outlook. *Br J Plast Surg* 2003;56(2):129–34.
23. Johnson C.M., Garguilo G.A. Angiosarcoma of the breast: a case report and literature review. *Curr Surg* 2002;59(5):490–4.
24. Casper E.S., Waltzman R.J., Schwartz G.K. et al. Phase II trial of paclitaxel in patients with soft-tissue sarcoma. *Cancer Invest* 1998;16(7):442–6.
25. Fata F., O'Reilly E., Ilson D. et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999;86(10):2034–7.
26. Penel N., Bui B.N., Bay J.O. et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5269–74.
27. Hata A., Katakami N., Fujita S. et al. Angiosarcoma arising from right atrium: remarkable response to concurrent chemoradiotherapy with carboplatin and paclitaxel. *J Thorac Oncol* 2011;6(5):970–1.
28. Vakkalanka B., Milhem M. Paclitaxel as neoadjuvant therapy for high grade angiosarcoma of the spleen: a brief report and literature review. *Clin Med Insights Oncol* 2010;4:107–10.
29. Rosen A., Thimon S., Ternant D. et al. Partial response to bevacizumab of an extensive cutaneous angiosarcoma of the face. *Br J Dermatol* 2010;163(1):225–7.
30. Azizi A.A., Haberler C., Czech T. et al. Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) expression and possible response to angiogenesis inhibitor bevacizumab in metastatic alveolar soft part sarcoma. *Lancet Oncol* 2006;7(6):521–3.
31. Shih T., Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther* 2006;28(11):1779–802.
32. Fuller C.K., Charlson J.A., Dankle S.K., Russell T.J. Dramatic improvement of inoperable angiosarcoma with combination paclitaxel and bevacizumab chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(4):e83–4.
33. Park M.S., Ravi V., Araujo D.M. Inhibiting the VEGF-VEGFR pathway in angiosarcoma, epithelioid hemangioidendothelioma, and hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor. *Curr Opin Oncol* 2010;22(4):351–5.
34. Desbiens C., Hogue J.C., Lévesque Y. Primary breast angiosarcoma: avoiding a common trap. *Case Rep Oncol Med* 2011;2011:517047.
35. Barr F.G., Chatten J., D'Cruz C.M. et al. Molecular assays for chromosomal translocations in the diagnosis of pediatric soft tissue sarcomas. *JAMA* 1995;273(7):553–7.
36. Li D.L., Zhou R.J., Yang W.T. et al. Rhabdomyosarcoma of the breast: a clinicopathologic study and review of the literature. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(14):2618–22.
37. Erraray S., Fetohi M., Mahmoud S. et al. Primary chondrosarcoma of the breast: a case presentation and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2013;11(1):208.
38. Kennedy T., Biggart J.D. Sarcoma of the breast. *Br J Cancer* 1967;21(4):635–44.
39. Beltaos E., Banerjee T.K. Chondrosarcoma of the breast. Report of two cases. *Am J Clin Pathol* 1979;71(3):345–9.
40. Thilagavathi G., Subramanian S., Samuel A.V. et al. Primary chondrosarcoma of the breast. *J Indian Med Assoc* 1992;90(1):16–7.
41. Guymar S., Ferlicot S., Genestie C. et al. Breast chondrosarcoma: a case report and review. *Ann Pathol* 2001;21(2):168–71.