

## Цитологические критерии дифференцирования филлодной опухоли молочной железы и фибroadеномы

О.Г. Григорук

КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к;  
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 656038 Барнаул, проспект Ленина, 40

Контакты: Ольга Григорьевна Григорук [cytolakod@rambler.ru](mailto:cytolakod@rambler.ru)

Статья посвящена определению цитологических критериев дифференцирования фибroadеномы и филлодной опухоли. При многофакторном анализе выявлены 11 наиболее информативных клеточных признаков фибroadеномы, ювенильной фибroadеномы и доброкачественной филлодной опухоли. По данным дискриминантного анализа доля случаев правильной классификации больных с доброкачественной филлодной опухолью составляет всего 37,97 %, что свидетельствует о трудностях дифференцирования данных опухолей. Фибroadеномы, пограничные и злокачественные филлодные опухоли имеют различные клеточные признаки, позволяющие диагностировать эти формы опухолей.

**Ключевые слова:** новообразования молочных желез, фибroadенома, ювенильная фибroadенома, филлодная опухоль, тонкоигольная аспирация, цитологическая диагностика, дискриминантный анализ

**Для цитирования:** Григорук О.Г. Цитологические критерии дифференцирования филлодной опухоли молочной железы и фибroadеномы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(1):19–28.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-19-28

### Cytological criteria of differentiation of phyllodes tumor of the breast and fibroadenoma

O.G. Grigoruk

Altai Regional Oncology Dispensary; 110k Zmeinogorskiy tract, Barnaul 656045, Russia;  
Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia; 40 Lenin Prospect, Barnaul 656038, Russia

The article is devoted to the determination of the cytological criteria of differentiation of fibroadenoma and phyllodes tumor. By means of multivariate analysis the 11 most informative cellular signs of fibroadenoma, juvenile fibroadenoma and benign phyllodes tumors were identified. According to the discriminant analysis, only 37.97 % of patients with benign phyllodes tumors are classified correctly, that indicates the difficulties of differentiation of these tumors. Some cellular signs of fibroadenoma, borderline and malignant phyllodes tumor allow to diagnose these forms of tumors.

**Key words:** breast neoplasms, fibroadenoma, juvenile fibroadenoma, phyllodes tumor, fine-needle aspiration, cytology diagnostic, discriminant analysis

**For citation:** Grigoruk O.G. Cytological criteria of differentiation of phyllodes tumor of the breast and fibroadenoma. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(1):19–28.

#### Введение

К группе фиброэпителиальных опухолей относят двухкомпонентные опухоли, в которых соединительно-тканый компонент сочетается с эпителиальным. Фиброэпителиальные опухоли молочных желез разделены на 3 основные группы: фибroadенома, ювенильная фибroadенома и филлодная опухоль. Три группы фиброэпителиальных опухолей молочной железы объединены не случайно — они имеют много общих характеристик, как по происхождению, так и по морфологии.

Фибroadеномы являются одной из наиболее распространенных доброкачественных опухолей молочной

железы у женщин в возрасте до 30 лет. По морфологическому строению фибroadеномы в зависимости от характера расположения соединительной ткани разделяются на периканаликулярные и интраканаликулярные, чаще встречаются смешанные формы. Развитие фибroadеном возможно в любом возрастном периоде. Выделяют несколько групп согласно возрасту. Первая группа риска — подростки и молодые девушки, начиная с 12 лет и заканчивая 20 годами. В этом возрасте чаще всего формируются незрелые, или ювенильные, фибroadеномы, отличительная их особенность — отсутствие внешней капсулы у опухоли. Ювенильная фибroadенома чаще встречается

у девочек, девушек-подростков, реже — у молодых женщин. Вторая группа риска — женщины до 35 лет. Третья группа риска — период менопаузы, после 45–50 лет, в этом возрасте чаще выявляются уже существующие несколько лет образования.

Филлодные опухоли являются редким новообразованием, составляют 0,3–0,6 % всех опухолей молочных желез [1]. В настоящее время насчитывается до 50 форм этого заболевания (лифовидная фиброаденома, филлодная фиброаденома, интраканаликулярная фиброаденома с клеточной стромой, гигантская миксоматозная фиброаденома и др.), что связано с довольно разнообразной морфологической картиной процесса и своеобразным клиническим течением. Большинство исследователей предпочитают называть эту опухоль «лифовидной опухолью» по причине ее макроскопического сходства с листом растения с фестончатым краем, в зарубежной литературе употребляется термин «*phyllodes tumor*» [2]. Филлодные опухоли молочной железы представляют собой необычную группу фиброэпителиальных новообразований, которые имеют морфологическое сходство с интраканаликулярной фиброаденомой с пролиферацией стромального компонента, которые принято называть клеточными. Филлодные опухоли делят на 3 группы в зависимости от выраженности пролиферации стромального компонента: доброкачественные, пограничные и злокачественные. Клеточные признаки стромального и эпителиального компонентов филлодных опухолей весьма разнообразны, что создает серьезные проблемы при уточнении принадлежности новообразования к той или иной группе. Сведения о частоте каждой группы неопределенны. Это заболевание не фигурирует в статистических документах, в которых филлодные опухоли отнесены к фиброаденомам. Дифференцировать филлодную опухоль и фиброаденому не всегда просто. Доброкачественная филлодная опухоль имеет много однотипных признаков с фиброаденомой, тогда как злокачественная может быть ошибочно расценена как первичная саркома молочной железы или карцинома с веретеноклеточной метоплазией. Филлодные опухоли с промежуточными клеточными признаками относятся к пограничной категории. Дифференцировать доброкачественную филлодную опухоль и клеточную фиброаденому наиболее сложно при цитологическом исследовании и трепанобиопсии.

Часть одинаковых клеточных признаков при фиброаденоме и филлодной опухоли уже давно наводит на мысль о родстве этих опухолей. Однако клиническое течение фиброаденомы и филлодной опухоли различается. Фиброаденома крайне редко перерождается в злокачественную опухоль, при фиброаденоме достаточно оперативно удалить образование. При филлодных опухолях новообразование удаляется

с захватом значительного количества ткани молочной железы, что исключает возможность рецидива, позволяет точно определить характер опухоли при гистологическом исследовании (доброкачественная, пограничная или злокачественная) [3].

В течение последних десяти лет повысился интерес к диагностике, изучению молекулярно-генетических особенностей, клинического течения, прогноза филлодных опухолей. В 2011 г. исследователи из Японии проанализировали результаты лечения больных со злокачественной формой филлодной опухоли с наличием и без наличия фиброаденомы в анамнезе и установили, что результаты лечения пациенток с фиброаденомой в анамнезе оказались значительно лучше по сравнению с пациентками без фиброаденомы, у которых был отмечен быстрый рост опухоли в течение 6 мес, что повлекло за собой агрессивное лечение [4]. В этом исследовании ученые впервые предположили, что фиброаденомы и филлодные опухоли могут развиваться по 2 путям. В работе исследователей из Чикаго в 2012 г. авторы описали развитие филлодных опухолей у матери и дочери и предположили возможность генетической предрасположенности к развитию опухолей [5].

Команда ученых из Сингапура в 2014 г. с использованием секвенирования следующего поколения убедительно показала взаимосвязь фиброэпителиальных опухолей на основании обнаружения однотипных мутаций. Молекулярно-генетические исследования с использованием передовых технологий секвенирования ДНК установили причину возникновения фиброаденомы: в 59 % случаев этого заболевания определялся ген *MED12*, а мутации в экзоне 2 гена *MED12* были обнаружены при исследовании 98 фиброаденом после секвенирования, причем 71 % мутаций обнаружен в кодоне 44 [6–8]. Мутировавший ген *MED12* в 60 % наблюдений фиброаденом, чаще в интраканаликулярных (82 %), обнаружили и ученые из Германии в 2015 г. [9]. Подобные исследования проведены при изучении мутационного статуса филлодных опухолей. Однотипные с фиброаденомами мутации в гене *MED12* обнаружены при секвенировании следующего поколения во всех вариантах филлодных опухолей. Ученые показали, что фиброаденомы и филлодные опухоли связаны с мутациями в стромальных клетках, в отличие от мутаций в карциномах молочных желез, где генетические аномалии возникают в эпителиальных клетках [8]. В других научных работах мутации в гене *MED12* были обнаружены в 67 % (6 из 9) фиброаденом и у 45 % (5 из 11) пациенток с филлодными опухолями [10]. Общая частота мутаций гена *MED12* незначительно отличалась в доброкачественных филлодных опухолях (62,5 %) и фиброаденомах (59 %). В других исследованиях [11] мутации в гене *MED12* отмечены в 65,1 % доброкачественных филлодных опухолей, в 65,6 % пограничных и в 42,8 %

злокачественных. Опухоли с наличием мутаций в гене *MED12* отличались более доброкачественным течением опухолевого процесса, длительной безрецидивной выживаемостью. Отсутствие мутаций в гене *MED12* коррелировало с более высокой вероятностью рецидива [11]. По данным N. Pfaff и соавт. (2015), злокачественные филлодные опухоли имели мутации лишь в 20 % наблюдений [9].

В практическом здравоохранении, когда оценка наличия мутаций в стромальных клетках пока не имеет широкого применения, отличить фиброаденомы от доброкачественных филлодных опухолей проблематично. При диагностике фиброэпителиальных опухолей молочной железы до настоящего времени применяют физикальный осмотр, маммографию и сонографию, а также используют возможности первичной морфологической верификации с помощью быстрого, простого, дешевого и доступного метода — цитологического исследования. Научных работ, посвященных цитологической диагностике фиброэпителиальных опухолей, немного.

**Цель** данного исследования — оценить возможности цитологической диагностики при дифференцировании филлодной опухоли молочной железы и фиброаденомы на этапе амбулаторного обследования пациенток.

### Материалы и методы

Цитологической лабораторией КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» накоплен большой практический опыт цитологической диагностики заболеваний молочных желез, в числе которых 120 филлодных опухолей (79 (65,8 %) доброкачественных, 18 (15 %) пограничных и 23 (19,2 %) злокачественных), диагностированных в течение 25 лет. В настоящей работе были изучены результаты обследования 3958 пациенток с заболеваниями молочных желез, диагностированными с использованием цитологического метода в лаборатории в 2018 г. Из цитологических регистрационных журналов были выбраны данные пациенток с фиброэпителиальными опухолями молочной железы. Диагноз уточняли на основании медицинских карт и данных канцер-регистра КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», а также результатов гистологического исследования. Для цитологической диагностики использовали традиционный метод тонкоигольной аспирационной биопсии. Для проведения световой микроскопии препараты окрашивали по Паппенгейму.

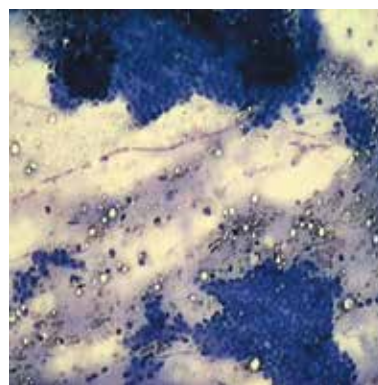
Полученные данные с учетом архивного материала филлодных опухолей оценивали с помощью прикладных программ Microsoft® Office Excel 2010, Statistica Microsoft Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). С применением многофакторного анализа отбирали наиболее значимые цитологические показатели, оценивали влияние

отобранных признаков для решения дифференциально-диагностических задач при установлении цитологического диагноза. С применением дискриминантного анализа статистически определяли признаки, которые позволили установить максимальные различия в группах больных. Значимость особенностей клеток опухоли, включенных в модель для выполнения дискриминантного анализа, оценивали с использованием статистического F-критерия Фишера.

### Результаты и обсуждение

При дифференцировании фиброэпителиальных опухолей молочных желез полученная информация о пациентках определяла их разделение на 3 основные группы: фиброаденома, ювенильная фиброаденома и филлодная опухоль. Фиброаденома диагностирована у 475 (12 %) пациенток, ювенильная фиброаденома — у 2 (0,05 %), филлодные опухоли — у 18 (0,45 %) (табл. 1).

Развитие фиброаденом чаще наблюдалось у женщин в возрасте от 20 до 35 лет ( $31,53 \pm 6,24$ ), единичные случаи имели место в группе пациенток старше 45 лет. Как правило, в цитологических препаратах при фиброаденоме отмечается обильный клеточный состав. Фон препарата представляют мелкозернистые оксифильные массы с большим количеством мелких, отдельно лежащих, голых округлых и овальных мономорфных ядер. Первый компонент — эпителиальный, представлен многочисленными обширными клеточными структурами из клеток кубического эпителия, тяжами, комплексами, имеющими извитые формы с разветвленными краями (рис. 1). Клетки мелкого и среднего размера, мономорфные. При пролиферации клеточного состава отмечается умеренный ядерный полиморфизм.



**Рис. 1.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Первый компонент фиброаденомы — клеточные комплексы пролиферирующего кубического эпителия. Окрашивание по Паппенгейму,  $\times 100$

**Fig. 1.** Breast biopsy specimen (cytological smear). First component of fibroadenoma — cell complexes of proliferating cuboidal epithelium. Papanicolaou staining,  $\times 100$

Таблица 1. Цитологическая диагностика заболеваний молочных желез по итогам работы лаборатории в 2018 г., n = 3958

Table 1. Cytological diagnostics of breast diseases according to the results obtained by the laboratory in 2018, n = 3958

Группа пациенток Patient group	Характеристика клеточного состава Cell characteristics	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
1	Различные типы карцином молочной железы Various types of breast carcinomas	627 (15,84)
2	Другие злокачественные опухоли (лимфома, меланома, первичная саркома) Other malignant tumors (lymphoma, melanoma, primary sarcoma)	3 (0,08)
3	Подозрение на злокачественную опухоль Suspected malignant tumor	17 (0,43)
4	Дисгормональные процессы Dishormonal disorders	1328 (33,55)
5	Описательный характер клеточного состава Description of cells	1219 (30,80)
6	Воспалительные процессы Inflammation	178 (4,50)
7	Неадекватный материал Improper quality of biomaterial	91 (2,30)
Изучаемая группа опухолей Group of tumors examined		
8	Пунктат получен из очага фиброаденомы Biopsy specimen was taken from fibroadenoma	475 (12,00)
9	Пунктат получен из очага ювенильной фиброаденомы Biopsy specimen was taken from juvenile fibroadenoma	2 (0,05)
10	Филлодные опухоли: Phyllodes tumors:	18 (0,45)
	доброкачественные benign	15
	пограничные border	1
	злокачественные malignant	2

Второй компонент – фибробластоподобные клетки, может быть представлен единичными фиброцитами или их значительным количеством (рис. 2). Кроме мелкозернистого фона отмечаются гомогенные участки розоватого межклеточного вещества.

Дифференцировать при цитологическом исследовании типы фиброаденом некорректно в связи с отсутствием возможности оценки окружающих тканей. В цитологических препаратах клеточный состав периканаликулярной и интраканаликулярной фиброаденом однотипный. Возможный вариант цитологического заключения: пунктат получен из очага фиброаденомы или данные клеточные элементы более характерны для фиброаденомы. Дифференцировать фиброаденому необходимо с фиброзно-кистозной болезнью, филлодной опухолью, высокодифференцированной карциномой. Неверное указание при цитологическом исследовании на злокачественный

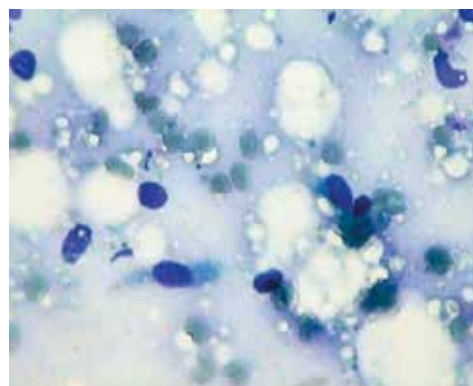
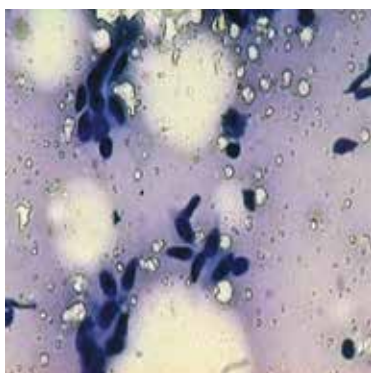


Рис. 2. Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Второй компонент фиброаденомы – фибробластоподобные клетки. Окрашивание по Паппенгейму, ×400

Fig. 2. Breast biopsy specimen (cytological smear). Second component of fibroadenoma – fibroblast-like cells. Papanicolaou staining, ×400



**Рис. 3.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Ювенильная фиброаденома. Проплиферация фибробластоподобных клеток с полиморфизмом. Окрасивание по Паппенгейму,  $\times 200$

**Fig. 3.** Breast biopsy specimen (cytological smear). Juvenile fibroadenoma. Proliferation of fibroblast-like cells with polymorphism. Papanicolaou staining,  $\times 200$

процесс при фиброаденоме является редкостью, возможно при недостаточном опыте врача-цитолога или при выраженном клеточном полиморфизме эпителиальных клеток клеточной фиброаденомы.

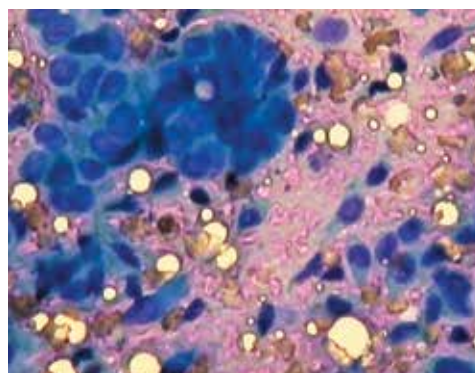
Ювенильную фиброаденому диагностировали у 2 пациенток 16 и 17 лет. При ювенильной фиброаденоме общий принцип строения фиброаденом сохраняется, но стромальный и эпителиальный компоненты отличаются от аналогичных структур в фиброаденомах у взрослых. Эпителиальные комплексы клеток определяются в виде структур с умеренно выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом. Строма характеризуется повышенным содержанием клеточных элементов с овальными и веретенообразными ядрами (рис. 3). Дифференцируют ювенильную фиброаденому прежде всего от филлоидной фиброаденомы, реже — от карциномы.

Доброкачественные филоидные опухоли определены у 15 (83,33 %) пациенток, пограничная форма — у 1 (5,56 %), злокачественная — у 2 (11,11 %).

Доброкачественные филоидные опухоли по цитологическим признакам можно разделить на 3 варианта:

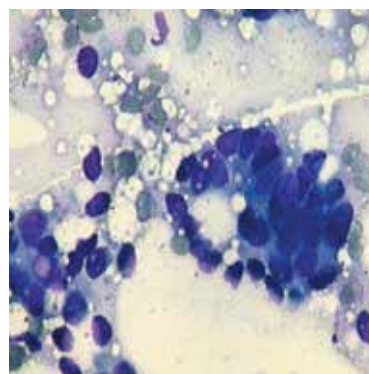
- 1) доброкачественная филоидная опухоль с обязательным присутствием соединительнотканых и эпителиальных клеточных элементов;
- 2) доброкачественная филоидная опухоль с преобладанием эпителиального компонента и скудно представленным соединительнотканым компонентом;
- 3) доброкачественная филоидная опухоль, в которой преобладают клеточные элементы, напоминающие клеточный состав содержимого кистозной полости.

В 1-м варианте цитологических препаратов с доброкачественной филоидной опухолью обнаруживаются участки оксифильного вещества, в которых замурованы фибробластоподобные клетки (рис. 4).



**Рис. 4.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Доброкачественная филоидная опухоль, 1-й вариант. Сочетание соединительнотканых и эпителиальных клеточных элементов. Окрасивание по Паппенгейму,  $\times 400$

**Fig. 4.** Breast biopsy specimen (cytological smear). Benign phyllodes tumor, 1st variant. Combination of connective tissue and epithelial cells. Papanicolaou staining,  $\times 400$



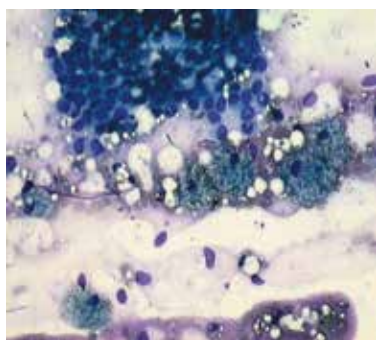
**Рис. 5.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Доброкачественная филоидная опухоль, 2-й вариант. Проплиферация эпителиальных клеточных элементов, единичные фибробластоподобные клетки. Окрасивание по Паппенгейму,  $\times 200$

**Fig. 5.** Breast biopsy specimen (cytological smear). Benign phyllodes tumor, 2nd variant. Proliferation of epithelial cells; rare fibroblast-like cells. Papanicolaou staining,  $\times 200$

Фибробластоподобные клетки имеют мономорфные гипохромные ядра. Многочисленные эпителиальные комплексы представлены кубическим эпителием. Клетки более крупного размера, чем при фиброаденомах, образуют клеточные скопления в виде бесформенных тяжей.

Во 2-м варианте цитологических препаратов с доброкачественной филоидной опухолью отмечаются в большом количестве клеточные скопления эпителиальных клеток опухоли с ядерным полиморфизмом и лишь единичные фибробластоподобные клетки (рис. 5). Оксифильное вещество не обнаруживается либо обнаруживается в небольшом количестве.

В 3-м варианте цитологических препаратов доброкачественной филоидной опухоли обнаруживаются белковоподобные массы с большим



**Рис. 6.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Доброкачественная филлоидная опухоль, 3-й вариант. Белково-подобные массы с большим количеством гемосидерофагов. Эпителиальный компонент представлен пролиферирующим кубическим эпителием, единичные фибробластоподобные клетки. Окрашивание по Паппенгейму,  $\times 200$

*Fig. 6. Breast biopsy specimen (cytological smear). Benign phylloid tumor, 3<sup>rd</sup> variant. Protein-like masses with a large number of hemosiderophages. The epithelial component is represented by proliferating cuboidal epithelium; rare fibroblast-like cells. Pappenheim staining,  $\times 200$*

количеством лизированных эритроцитов и макрофагов (рис. 6). Эпителиальный компонент представлен пролиферирующим кубическим эпителием, в части клеток отмечаются признаки уплощенности цитоплазмы. Элементов стромы немного, она представлена раздельно лежащими фибробластоподобными клетками.

Возможности цитологической диагностики 2-го и 3-го описанных вариантов доброкачественной филлоидной опухоли ограничены. При цитологической диагностике 2-го варианта доброкачественной филлоидной опухоли, когда при пункции преобладают эпителиальные компоненты, составляющие основную группу клеток препарата, высока вероятность цитологического заключения о подозрении на высокодифференцированную аденогенную карциному неспецифического типа. В практической работе в таких случаях возможный вариант цитологического заключения следующий: трудно дифференцировать доброкачественную форму филлоидной опухоли от высокодифференцированной карциномы. Дифференциальными признаками филлоидной опухоли от карциномы являются обширные эпителиальные скопления, отсутствие наложения клеток друг на друга, отсутствие анизохромии в ядрах, умеренный ядерный полиморфизм. При доброкачественной филлоидной опухоли хроматин в ядрах более нежный, равномерный, нет крупных атипических голоядерных элементов. При цитологической диагностике 3-го варианта доброкачественной филлоидной опухоли при получении при пункции белкового содержимого с гемосидерофагами, наличием лизированных эритроцитов, присутствием эпителиальных групп клеток и малочисленным стромальным компонентом цитологическое заключение носит лишь описательный характер. Такие цитологические

картины получены из полостей филлоидной опухоли и могут неправильно расцениваться как истинное содержимое кистозной полости. При 3-м варианте доброкачественной филлоидной опухоли, в отличие от пролиферативной формы фиброзно-кистозной болезни, отсутствуют клетки выстилки кисты, бесструктурные белковые массы имеют оксифильный оттенок, возможно присутствие голых ядер из фибробластоподобных клеток в жидкостном аспирате. Цитологическое заключение о доброкачественной форме филлоидной опухоли возможно только у пациенток, в пункционном материале которых обнаружены соединительнотканые и эпителиальные клеточные элементы, что соответствует 1-му варианту доброкачественной формы филлоидной опухоли.

Для выделения наиболее информативных клеточных признаков в 3 группах доброкачественных фиброэпителиальных опухолей применен многофакторный анализ, в котором оценивали описанные выше признаки (табл. 2). Наиболее значимыми признаками по факторам для фиброаденомы были «фон препаратов: голые округлые и овальные ядра» с факторным весом 0,92 и «клеточные скопления, образующие извитые формы с разветвленными краями» с факторным весом 0,86, для ювенильной фиброаденомы — «признаки полиморфизма клеток фибробластоподобного вида» с факторным весом 0,96. Доброкачественная филлоидная опухоль характеризовалась значимым признаком «участки оформленных оксифильных межклеточных масс» с факторным весом 0,81, а на 2-м этапе исследования — признаком «клеточные скопления эпителиальных клеток с ядерным полиморфизмом» с факторным весом 0,64 (см. табл. 2). На рис. 7 однотипные клеточные признаки 3 доброкачественных типов фиброэпителиальных опухолей молочных желез показаны одним цветом, и из рисунка видно, что однотипных признаков много.

При выполнении дискриминантного анализа для отнесения пациенток к одной из 2 групп (фиброаденомы и доброкачественной филлоидной опухоли) нами использованы 11 исходных, наиболее информативных показателей клеток опухоли (дискриминантные индексы), согласно которым мы классифицировали результаты исследования. В табл. 3 приведены коэффициенты полученных дискриминантных функций.

Исходя из данных табл. 3, клеточные признаки «участки оформленных оксифильных межклеточных масс» и «клеточные скопления эпителиальных клеток с признаками ядерного полиморфизма» наиболее информативны, поскольку имеют максимально значимые F-критерии. Другие цитологические признаки были менее значимы, но также вносили свой вклад в проведение дифференциальной цитологической диагностики. Таким образом, из 11 переменных

**Таблица 2.** Распределение цитологических признаков фиброаденомы, ювенильной фиброаденомы и доброкачественной филоидной опухоли по факторам при проведении многофакторного анализа**Table 2.** Distribution of cytological characteristics of fibroadenoma, juvenile fibroadenoma and benign phyllodes tumor according to factors in multivariate analysis

Клеточный признак Cellular characteristics	Факторный вес клеточного признака Factor weight of cellular characteristics								
	При фиброаденоме In fibroadenoma			При ювенильной фиброаденоме In juvenile fibroadenoma			При доброкачественной филодной опухоли In benign phyllodes tumor		
	Фактор Factor								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Фон препаратов: оксифильные мелкозернистые массы Background: oxyphilic fine-grained masses	—	—	0,48	—	—	—	—	0,48	—
Участки оформленных оксифильных межклеточных масс Areas of oxyphilic interstitial masses	—	0,34	—	—	—	—	0,81	—	—
Участки белковых масс Areas of protein masses	—	—	—	—	—	—	—	—	0,33
Фон препаратов: голые округлые и овальные ядра Background: bare round and oval nuclei	0,92	—	—	—	—	—	—	—	—
Пласты и комплексы мономорфных эпителиальных клеток (кубический эпителий) Layers and clusters of monomorphic epithelial cells (cuboidal epithelium)	—	0,64	—	—	—	—	0,56	—	—
Клеточные скопления образуют извитые формы с разветвлёнными краями Cell clusters form convoluted structures with branchy edges	—	0,86	—	—	—	—	—	—	—
Клеточные скопления эпителиальных клеток с признаками ядерного полиморфизма Clusters of epithelial cells with signs of nuclear polymorphism	—	—	—	—	0,66	—	—	0,64	—
Единичные фибробластоподобные клетки Rare fibroblast-like cells	—	—	—	—	—	0,48	—	—	—
Большое количество фибробластоподобных клеток, образующих скопления Large number of fibroblast-like cells forming clusters	—	—	—	—	—	—	—	0,81	—
Полиморфизм клеток фибробластоподобного вида Polymorphism of fibroblast-like cells	—	—	—	0,96	—	—	—	—	—
Присутствие макрофагов Presence of macrophages	—	—	—	—	—	—	—	—	0,48

**Примечание.** Признаки приведены в порядке уменьшения частоты выявления (значимости) согласно собственным данным. Не приводятся показатели с незначительным факторным весом (пустые ячейки).

**Note.** Characteristics are given in order of decreasing their frequency (significance) according to our own data. We are not providing the characteristics with insignificant factor weight (empty cells in the table).

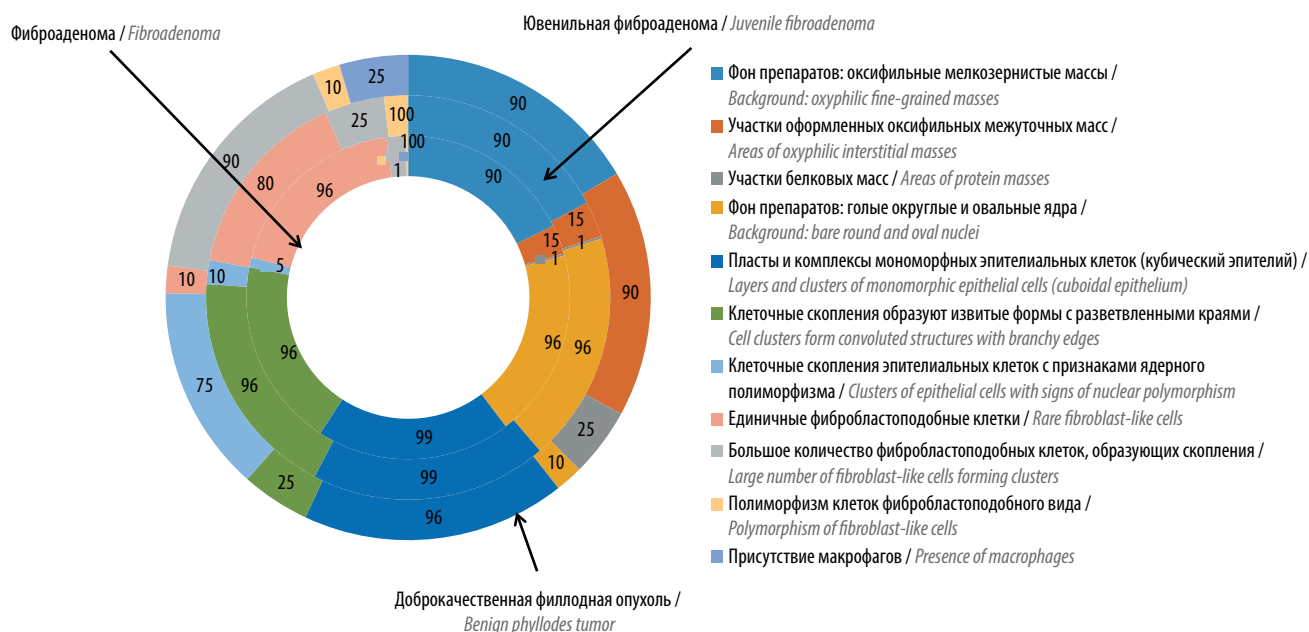


Рис. 7. Сравнение клеточных признаков фиброаденомы, ювенильной фиброаденомы и доброкачественной филлодной опухоли

Fig. 7. Comparing cellular characteristics of fibroadenoma, juvenile fibroadenoma, and benign phyllodes tumor

(клеточных признаков) статистически достоверны 7, которые обеспечивают максимальные различия между клеточным составом в данных группах больных. По данным дискриминантного анализа доля случаев правильной классификации больных с доброкачественной филлодной опухолью составляет всего 37,97 %, что свидетельствует о том, что клеточные признаки при световой микроскопии статистически незначимы. Этим фактом можно объяснить трудности дифференцирования данных опухолей.

При пограничных филлодных опухолях, в отличие от доброкачественных, стромальный компонент более

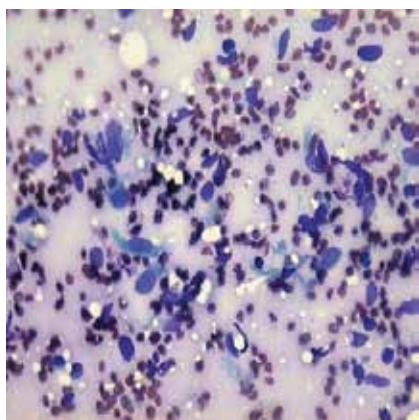
Таблица 3. Значение F-критерия дискриминантных функций для построения классификации фиброаденомы и доброкачественной филлодной опухоли

Table 3. Values of F-test criterion used to develop the classification of fibroadenoma and benign phyllodes tumor

Клеточный признак (переменная) Cellular characteristics (variable)	Значение F-критерия* F-test criterion*	p
Участки оформленных оксифильных межтучных масс Areas of oxyphilic interstitial masses	20,86	0,000011
Фон препаратов: голые округлые и овальные ядра Background: bare round and oval nuclei	11,37	0,000972
Пласты и комплексы мономорфных эпителиальных клеток (кубический эпителий) Layers and clusters of monomorphic epithelial cells (cuboidal epithelium)	3,98	0,048170
Клеточные скопления образуют извитые формы с разветвленными краями Cell clusters form convoluted structures with branchy edges	17,59	0,000049
Клеточные скопления эпителиальных клеток с признаками ядерного полиморфизма Clusters of epithelial cells with signs of nuclear polymorphism	20,86	0,000011
Большое количество фибробластоподобных клеток, образующих скопления Large number of fibroblast-like cells forming clusters	11,37	0,000972
Полиморфизм клеток фибробластоподобного вида Polymorphism of fibroblast-like cells	3,98	0,048170

\*F-критерий предназначен для проверки гипотезы однородности дисперсий в 2 нормально распределенных совокупностях.

\*F-test is used to assess the equality of variances in 2 populations.

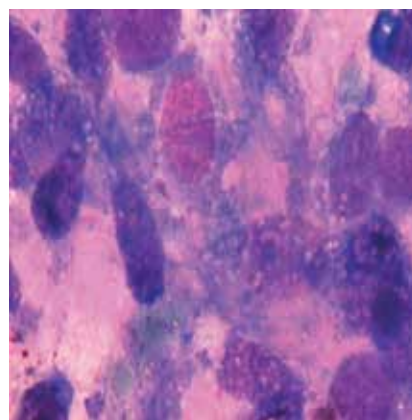


**Рис. 8.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Пограничная филлоидная опухоль. Проплиферация полиморфных фибробластоподобных клеток. Окрасивание по Паппенгейму,  $\times 200$

Fig. 8. Breast biopsy specimen (cytological smear). Border phylloid tumor. Proliferation of polymorphic fibroblast-like cells. Papanicolaou staining,  $\times 200$

выражен, фиброциты образуют обширные группы и пласты, замурованные в оксифильных массах, наряду с большим количеством отдельно лежащих по препарату стромальных опухолевых клеток. Единичные фибробластоподобные клетки имеют крупные полиморфные ядра и длинные извитые отростки хорошо просматриваемой цитоплазмы (рис. 8). Эпителиального компонента меньше, чем при доброкачественной филлоидной опухоли. Клеточные характеристики эпителиального компонента аналогичны таковым доброкачественной формы филлоидной опухоли. Клеточные элементы стромы с выраженным полиморфизмом ядер настораживают в отношении злокачественного характера опухоли, но убедительных признаков, характерных для саркомы, не наблюдается.

При цитологической диагностике злокачественной филлоидной опухоли фон препаратов составляют оксифильные массы, которые образуют тяжи по препарату в виде ярко-малиновых субстанций. В оформленных фрагментах стромы замурованы опухолевые клетки, часть которых напоминает фибробластоподобные элементы, часть — теряет признаки фибробластоподобных клеток (рис. 9). Ядра округляются, имитируя эпителиальные опухолевые клетки. Как правило, утверждение о злокачественном процессе в молочной железе при злокачественной филлоидной опухоли трудностей не вызывает. Дифференцировать злокачественную филлоидную опухоль с другими саркомами молочных желез можно лишь при выявлении эпителиального компонента. Обильные оксифильные массы при эпителиальных опухолях молочных желез встречаются редко, они могут быть представлены амилоидом стромы или клеточным детритом. В дифференцируемых со злокачественными филлоидными опухолями карциномах в большем или меньшем количестве обнаруживаются железистые комплексы



**Рис. 9.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Злокачественная филлоидная опухоль. Полиморфные фибробластоподобные клетки, замурованные в оксифильных массах. Окрасивание по Паппенгейму,  $\times 400$

Fig. 9. Breast biopsy specimen (cytological smear). Malignant phylloid tumor. Polymorphic fibroblast-like cells surrounded by oxyphilic masses. Papanicolaou staining,  $\times 400$

опухолевых клеток, тогда как при злокачественной филлоидной опухоли среди обильных оксифильных масс чаще всего отмечаются отдельно лежащие и не образующие железиноподобных комплексов клетки опухоли, солидно располагающиеся по оксифильным массам и словно замурованные в них.

### Выводы

По нашим данным, фиброаденома, ювенильная фиброаденома и филлоидная опухоль, диагностированные у пациенток с использованием цитологического метода, составляют 12; 0,05 и 0,45 % соответственно от числа всех пациенток с заболеваниями молочных желез. Фиброаденомы являются распространенными доброкачественными опухолями, большинство из которых без проблем распознаются при цитологической диагностике. Клеточные и ювенильные фиброаденомы имеют сходные черты с филлоидными опухолями и должны быть цитологически распознаны на этапе амбулаторного обследования пациенток. Дифференцирование фиброаденом и доброкачественных филлоидных опухолей при дискриминантном анализе показало общность клеточных признаков, доля случаев правильной классификации больных с доброкачественной филлоидной опухолью составляет 37,97 %, что объясняет трудности диагностики и вероятность возможных ошибочных заключений в пользу фиброаденомы.

Пограничная и злокачественная филлоидные опухоли имеют особые цитологические признаки, позволяющие диагностировать эти формы опухолей. Учитывая различный прогноз фиброэпителиальных опухолей, при дооперационной диагностике важно предположить возможность филлоидной опухоли с указанием на ее доброкачественный, пограничный или злокачественный характер, что имеет практическое значение для выбора лечебных мероприятий.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Shaaban M., Barthelmes L. Benign phyllodes tumours of the breast: (Over) treatment of margins – a literature review. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(7):1186–90. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.10.019.
2. Tse G.M., Niu Y., Shi H.J. Phyllodes tumor of the breast: an update. *Breast Cancer* 2010;17:29–34. DOI: 10.1007/s12282-009-0114-z.
3. Jacklin R.K., Ridgway P.F., Ziprin P. et al. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol* 2006;59:454–9. DOI: 10.1136/jcp.2005.025866.
4. Abe M., Miyata S., Nishimura S. et al. Malignant transformation of breast fibroadenoma to malignant phyllodes tumor: long-term outcome of 36 malignant phyllodes tumors. *Breast Cancer* 2011;18:268–72. DOI: 10.1007/s12282-009-0185-x.
5. Foucar C.E., Hardy A., Siziopikou K.P. et al. A mother and daughter with phyllodes tumors of the breast. *Clin Breast Cancer* 2012;12:373–7. DOI: 10.1016/j.clbc.2012.07.011.
6. Lim W.K., Ong C.K., Tan J. et al. Exome sequencing identifies highly recurrent *MED12* somatic mutations in breast fibroadenoma. *Nat Genet* 2014;46:877–80. DOI: 10.1038/ng.3037.
7. Cani A.K., Hovelson D.H., McDaniel A.S. et al. Next-gen sequencing exposes frequent *MED12* mutations and actionable therapeutic targets in phyllodes tumors. *Mol Cancer Res* 2015;13:613–9. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0578.
8. Yoshida M., Sekine S., Ogawa R. et al. Frequent *MED12* mutations in phyllodes tumours of the breast. *Br J Cancer* 2015;112:1703–8. DOI: 10.1038/bjc.2015.116.
9. Pfarr N., Kriegsmann M., Sinn P. et al. Distribution of *MED12* mutations in fibroadenomas and phyllodes tumors of the breast – implications for tumor biology and pathological diagnosis. *Genes Chromosom Cancer* 2015;54:444–52. DOI: 10.1002/gcc.22256.
10. Nagasawa S., Maeda I., Fukuda T. et al. *MED12* exon 2 mutations in phyllodes tumors of the breast. *Cancer Med* 2015;7:1117–21. DOI: 10.1002/cam4.462.
11. Ng C.C.Y., Tan J., Ong C.K. et al. *MED12* is frequent mutated in breast phyllodes tumours: a study of 112 cases. *J Clin Pathol* 2015;68:685–91. DOI: 10.1136/jclin-path-2015-202896.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.