

## Особенности листовидных опухолей

Д.А. Денчик, И.К. Воротников, Л.Н. Любченко, О.А. Анурова, А.В. Быкова

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Людмила Николаевна Любченко [clingen@mail.ru](mailto:clingen@mail.ru)

Листовидные опухоли встречаются в онкологической практике сравнительно редко и представляют собой труднодиагностируемые образования с непредсказуемым течением, склонностью к рецидивированию и высокой вероятностью озлокачествления. Эти опухоли имеют двухкомпонентное строение с преобладающим развитием соединительно-тканного компонента, который в саркомах является абсолютным, а в группе фиброэпителиальных опухолей сочетается с параллельным развитием эпителиальной ткани.

Этиология листовидных опухолей неясна, так же как и ее патогенез. С молекулярно-генетических позиций показано, что у носителей герминальной миссенс-мутации R1699W гена BRCA1 высока вероятность развития злокачественной листовидной опухоли, а аллельные потери в локусе D22S264 гена TP5 определяют прогрессирование болезни. Делеция короткого плеча хромосомы 1 (1p) и аллельный дисбаланс ассоциированы с более агрессивным течением и рецидивированием листовидной опухоли. Комплексное клинико-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование поможет ответить на часть вопросов, касающихся диагностики лечения листовидных опухолей.

**Ключевые слова:** листовидные опухоли, рецидивирование, малигнизация, молекулярно-генетические маркеры, гены BRCA1/2, TP53

### Specific features of Brodie's tumors

D.A. Denchik, I.K. Vorotnikov, L.N. Lyubchenko, O.A. Anurova, A. V. Bykova

Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Brodie's tumors are comparatively rare in oncological care and difficult-to-diagnose masses with an unpredictable course, predilection for recurrences, and a high probability of malignization. These tumors have a two-component structure with the predominant development of a connective tissue component that is absolute in sarcomas and, in a group of fibroepithelial tumors, combines with the parallel development of epithelial tissue.

The etiology of Brodie's tumor is unclear, so is its pathogenesis. Molecular genetic studies have shown that the carriers of germ line missense-mutation R1699W in the BRCA1 gene have an increased risk of developing malignant Brodie's tumor, but allele losses at the D22S264 locus of the TP5 gene determine the progression of the disease. Deletion of the short-arm of chromosome 1 (1p) and allelic imbalance are associated with the more aggressive course and recurrences of Brodie's tumor.

A complex clinicomorphological and molecular genetic study will help answer some questions concerning the diagnosis and treatment of Brodie's tumors.

**Key words:** Brodie's tumors; recurrence; malignization; molecular genetic markers; BRCA1/2, TP53 genes

В группу фиброэпителиальных опухолей молочной железы относят двухкомпонентные опухоли с пролиферацией соединительно-тканного и эпителиального компонентов. Фиброаденомы (ФА) — достаточно распространенные опухоли молочной железы, а листовидные опухоли встречаются в онкологической практике сравнительно редко и не превышают 2% всех ФА [1]. Все эти опухоли характеризуются как новообразования, имеющие двухкомпонентное строение с преобладающим развитием соединительно-тканного компонента, который в саркомах является абсолютным, а в группе фиброэпителиальных опухолей сочетается с параллельным развитием эпителиальной ткани. Редкостью данных новообразований, своеобразием

клинического течения и полиморфизмом морфологического строения объясняются ограниченная осведомленность о них врачей и разнородность их взглядов как на природу указанных процессов, так и на принципы лечебных подходов [2].

Подавляющее большинство описанных в мировой литературе листовидных опухолей молочных желез обнаружено у женщин. Представлены лишь единичные случаи развития данного новообразования у мужчин [3].

Листовидная опухоль может возникнуть практически в любом возрасте — от периода раннего полового созревания до старости. В доступной нам литературе этот временной интервал колеблется от 10 до 90 лет [4].



Рис. 1. Доброкачественная форма листовидной опухоли,  $\times 100$

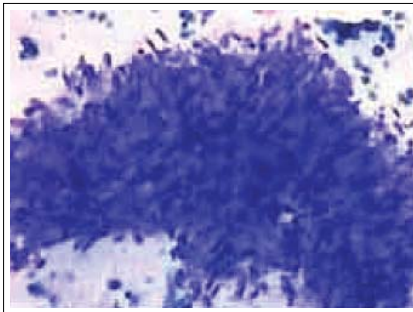


Рис. 2. Пограничная форма листовидной опухоли,  $\times 400$

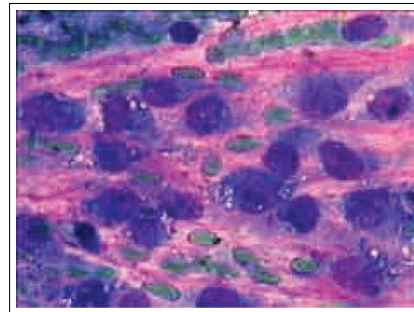


Рис. 3. Злокачественная форма листовидной опухоли,  $\times 1000$

Этиология листовидных опухолей неясна, так же как и ее патогенез. Считается, что опухоль возникает под воздействием нарушения гормонального баланса в организме, и в первую очередь при нарушении содержания эстрогенов. Описаны случаи возникновения филлоидной ФА и развитие ее рецидива во время беременности. Лактация и беременность являются факторами, стимулирующими рост опухоли [5].

Доброкачественные и злокачественные заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, заболевания печени, описаны как факторы, способствующие нарушению метаболизма гормонов и, как следствие, развитию данного новообразования [6].

Листовидная опухоль (листовидная, гигантская миксоматозная ФА, интраканаликулярная ФА с клеточной стромой, филлоидная ФА и др.) похожа на ФА, однако характеризуется преобладанием соединительно-тканного компонента. Листовидные опухоли представляют собой труднодиагностируемые образования, характеризующиеся непредсказуемым течением, склонностью к рецидивированию и большой вероятностью озлокачествления. В Международной гистологической классификации ВОЗ (1995) в разделе фиброэпителиальных новообразований выделена группа листовидных опухолей (9020/0) с 3 возможными формами – доброкачественной (рис. 1), пограничной (рис. 2) и злокачественной (рис. 3).

Листовидная опухоль отличается потенциальной возможностью трансформации в саркому молочной железы за счет злокачественных изменений в строме. Кроме того, наличие эпителиального компонента не исключает развития карциномы [1].

Ведущим морфологическим признаком листовидных опухолей молочных желез является гиперцеллюлярность, богатство стромы веретенообразными клетками типа фибробластов. Отсутствие указанного признака исключает диагноз листовидной опухоли. При этом малигнизировавшую филоидную ФА от «стромальной» саркомы молоч-

ной железы отличает наличие в ее составе эпителиальных структур.

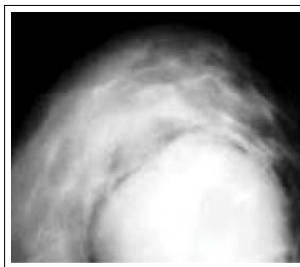
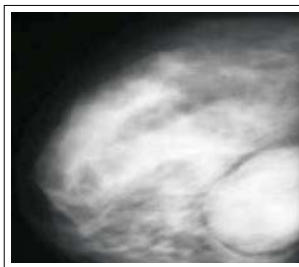
Способность к рецидивированию и малигнизации с развитием саркомы молочной железы – основные особенности листовидных опухолей. Наиболее частым и характерным клиническим симптомом листовидной опухоли считается ее большие размеры. Описаны новообразования до 45 см в диаметре. Средний размер опухолей составляет от 5 до 9 см. При этом опухоль диаметром около 1,1 см может быть уже листовидной ФА [2]. Размер новообразования не является прогностическим фактором (имеется описание случая метастазирования опухоли диаметром всего 2 см), тем не менее большинство авторов указывают на более высокую частоту малигнизации опухолей больших размеров [6].

Клиническая картина не отличается специфичностью и варьирует от небольших опухолей с четкими контурами до новообразований, занимающих всю молочную железу. В последнем случае кожа багрово-синюшного цвета, истончена, с резко расширенными подкожными сосудами. Нередко наблюдается изъязвление кожи, что, впрочем, не всегда указывает на злокачественность процесса [2].

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

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

Необходимый и достаточный объем оперативного вмешательства при доброкачественной и промежуточной формах листовидной опухоли – секторальная резекция, при тотальном поражении



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

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

молочной железы или злокачественном варианте листовидных опухолей — мастэктомия; оснований для выполнения лимфаденэктомии нет [2].

В исследованиях последних лет выявлены существенные изменения генотипа в ядрах опухолевых клеток при листовидных опухолях [5]. Остается много вопросов, касающихся этиологии и патогенеза листовидных опухолей: почему одни из них рецидивируют, другие переходят в саркому молочной железы, третьи метастазируют? Исследования листовидных опухолей, проведенные на генетическом уровне, на сегодняшний день отсутствуют.

Наиболее значимые молекулярно-генетические маркеры — мутации и однонуклеотидные полиморфные варианты генов-супрессоров BRCA1/2, TP53 [7]. Аллельные потери и цитогенетические перестройки зоны гена FHIT (локус D3S1300) 3p12—

p14 описаны как в стромальном, так и в эпителиальном компонентах листовидных опухолей. Эти данные подтверждают, что оба компонента являются частью неопластического процесса. Делеция короткого плеча хромосомы 1 (1p) и аллельный дисбаланс ассоциированы с более агрессивным течением и рецидивированием опухоли [8]. У пациенток с множественными и контралатеральными листовидными опухолями была определена специфическая панель локусов с потерей гетерозиготности (LOH), не характерная для ФА [9]. Первичные листовидные опухоли и их рецидивы имели единую клональную природу, а специфический локус LOH был также характерен для патологической прогрессии и метастазирования. В том же исследовании получены данные, подтверждающие, что злокачественные эпителиальный и стромальный компоненты имеют единый генотип LOH, определяющий общий патобиологический механизм [9]. В работе К. Rhiem и соавт. [10] обнаружена ассоциация миссенс-варианта R1699W гена BRCA1 с развитием злокачественной листовидной опухоли молочной железы. Авторы считают, что у носителей этой редкой делетирующей (изменяющей функцию белка) герминальной мутации гена BRCA1 высока вероятность развития данного гистопатологического варианта. Также показано, что аллельная потеря локуса D22S264 гена TP53 определяет прогрессию листовидных опухолей.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорук О.Г., Богатырев В.Н., Лазарев А.Ф. и др. Цитологическая диагностика листовидных опухолей и сарком молочной железы. Маммология 2005;(1):30–2.
2. Воротников И.К., Богатырев В.Н., Корженкова Г.П. Листовидные опухоли и саркомы молочных желез: клиника, диагностика, лечение. Маммология 2006;(1):20–3.
3. Kahan Z., Toszegi A.M., Szarvas F. et al. Recurrent phyllodes tumor in a man. Pathol Res Pract 1997;193(9):653–8.
4. Mallebre B., Ebert A., Perez-Canto A. et al. Cystosarcoma phylloides of the breast.

5. A retrospective analysis of 12 cases. Geburtshilfe Frauenheilkd 1996;56(1):35–40.
6. Draghi F., Sabolla L., Campani R. Diagnostic imaging of phyllodes tumors: preliminary observations. Radiol Med 1996;91(5):585–90.
7. Salvadori B., Cusumano F., Del Bo R. Chirurgia e tumori fillodi della mammella. Argomenti Oncol 1990;11(2):157–63.
8. Любченко Л.Н., Портной С.М., Поспехова Н.И. и др. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы. Молекул мед 2007;(1):8.
9. Sawyer E., Hanby A., Lakhani S. et al. Molecular analysis of phyllodes tumors

10. reveals distinct changes in the epithelial and stromal components. Am J Pathol 2000;156(3):1093–8.
9. Wang Z., Buraimoh A., Iglehart J. et al. Genome-wide analysis for loss of heterozygosity in primary and recurrent phyllodes tumor and fibroadenoma of breast using single nucleotide polymorphisms array. Breast Cancer Res Treat 2006;97(3):301–9.
10. Rhiem K., Flucke U., Engel C. et al. Associated of the BRCA1 missense variant R1699W with a malignant phyllodes tumor of the breast. Cancer Genet Cytogenet 2007;176:76–9.