

В.В. Семиглазов¹, Ван Шу¹, Т.Т. Табагуа¹, Т.Ю. Семиглазова²

Диагностика и лечение филлоидных опухолей молочной железы

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

²ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Филлоидные опухоли (ФО) относительно редкая и наименее изученная патология молочной железы. Данные физикального осмотра и инструментальные методы лучевой диагностики не позволяют в большинстве случаев поставить точный диагноз на предоперационном этапе, так как нет четких характеристик, позволяющих дифференцировать доброкачественные варианты ФО от злокачественных или от других доброкачественных заболеваний молочной железы. Оперативное вмешательство является основным методом лечения ФО. Химиотерапия и лучевая терапия злокачественных вариантов ФО в адъювантном режиме существенно не улучшает показатели выживаемости. При рецидивах и метастатических формах ФО данные методы могут быть эффективными в отдельных случаях. В настоящее время выявлены молекулярные сигнальные пути, играющие важную роль в патогенезе ФО. Таким образом, есть предпосылки для изучения эффективности таргетных препаратов при данной патологии.

Ключевые слова: филлоидная опухоль, фиброэпителиальные опухоли 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%) [2,5,23]. Филлоидные (листовидные) опухоли также могут быть рассмотрены в данной группе, так как они морфологически неоднородны и включают как мезенхимальный, так и эпителиальный компоненты, которые потенциально склонны к малигнизации. При этом малигнизации нередко подвергается лишь часть опухоли, которая сохраняет и элементы доброкачественного процесса [7]. Впервые филлоидные опухоли были описаны J. Müller в 1838 году [46]. Им был предложен термин «филлоидная цистосаркома». 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 [67]. 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 [69]. Повышенный уровень данного пептида обнаружен в филлоидных опухолях [61]. 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. Kuiper обнаружил утрату участков хромосом 1q, 4p, 10, 13q, 15q, 16, 17p, 19 и X и дупликацию 1q, 2p, 3q, 7p, 8q, 16q, 20 [37]. 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 [40]. Таким образом, эти опухоли развиваются в среднем на 20 лет позже, чем клас-

сические фиброаденомы и на 20 лет раньше, чем рак молочной железы. У мужчин филоидные опухоли встречаются крайне редко, в литературе описано лишь несколько случаев заболевания на фоне гинекомастии.

К сожалению, клинические данные и методы инструментальной лучевой диагностики не позволяют в ряде 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 C.L.Chua из 106 больных с листовидными опухолями в 71% случаев на предоперационном этапе был поставлен диагноз фиброаденома [19]. Цитологическое исследование позволяет установить диагноз лишь у трети больных с данным заболеванием [26]. При использовании всего комплекса диагностических мероприятий правильный диагноз на предоперационном этапе удастся установить не более чем в 10%-23% случаев [29,38].

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 кистозидных полостей в пределах солидного узла [66]. Другие же авторы считают, что данный признак не является патогномоничным для ФО и может встречаться и при других опухолях, имеющих четкие контуры, например, при фиброаденомах или медуллярно-

ом раке [17,70]. Т.С. Chao выделил несколько ультразвуковых характеристик ФО: четко-очерченные края, дольчатая структура, гетерогенный эхо-сигнал и отсутствие микрокальцинатов. Однако дифференцировать различные варианты неэпителиальных опухолей, ориентируясь на известные признаки, при УЗИ также достаточно сложно. Только сопоставление с клиническими признаками и клиническим течением процесса позволяет заподозрить злокачественный вариант ФО.

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 [68]. При контрастном усилении наблюдаются очаги кровоизлияния или некроза [30]. 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% [59].

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 [26]. 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, 52, 56]. 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 [34]. Микроскопически листовидные опухоли могут иметь морфологические характеристики, присущие как фиброаденомам, так 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 [28]. 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 разнообразием гистологических вариантов. 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. Морфологический вариант листовидной опухоли определяется на основании оценки клеточной атипии, митотической активности, увеличения стромального компонента, характера краев опухоли. На основании этих критериев ВОЗ выделила три гистологических типа ФО: доброкачественный, пограничный и злокачественный. Azzopardi, включив в критерии оценки плеоморфизм клеток, предложил аналогичную классификацию ФО [8]. Существуют и другие похожие классификации. Однако некоторые авторы считают, что нет необходимости в выделении различных вариантов листовидных опухолей [42] 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. По данным

международных исследований частота злокачественных вариантов колеблется от 2% до 45% [12,20,21]. Кроме того, примерно в 25% случаев отмечается расхождение морфологических заключений при изучении одного и того же препарата разными патоморфологами [24,33].

Особенности клинического течения. Средний размер впервые выявленных ФО равняется 4 см, в 20% случаев регистрируются опухоли более 10 см, иногда они могут достигать гигантских размеров – 40 см и более. 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. Leebertman при ФО размером более 3 см риск злокачественного роста составил 3,87 ($p < 0,004$), при этом все опухоли более 8 см оказались злокачественными [39]. 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 [4,24,54].

Пока не выявлено надежных прогностических факторов местного рецидивирования при филлоидных опухолях. Относительную прогностическую значимость имеет возраст пациенток – в подростковом возрасте 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 [57]. 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 [10,21], в то время как в целой серии работ такой закономерности не обнаружено [51,53]. Позитивный край резекции также являет-

ся прогностически неблагоприятным признаком, особенно в группе больных со злокачественным вариантом ФО [57]. 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 [18].

На риск развития отдаленных метастазов влияет размер опухоли [25] 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 [12,22,35,65]. 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 [34]. 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% [16]. В исследовании M. Reinfuss 5-летняя выживаемость при доброкачественном, промежуточном и злокачественном вариантах равнялась 95,7%, 73,7% и 66,1% соответственно [53]. 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 [8,18,32]. 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 [13,50,63].

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 [27,44].

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 [31]. Кроме того, выявлено, что экспрессия белка CD117 (c-kit) коррелирует со степенью злокачественности ФО и с наибольшей частотой (46%) встречается при злокачественном варианте ФО [62]. Возможно, что данный тирозинкиназный белок задействован в патогенезе ФО и теоретически может быть мишенью для ингибиторов тирозинкиназ.

Лечение. Основным методом лечения неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочной железы является хирургическое вмешательство. До конца 70-х годов XX века больные с ФО подвергались мастэктомии вне зависимости от размера и гистологического варианта опухоли. Однако такой объем оперативного вмешательства не улучшал показатели как безметастатической, так и общей выживаемости. В частности, по данным анализа данных SEER (1983-2002) эффективность широкой резекции и мастэктомии при злокачественных вариантах ФО оказалась идентичной [40]. В исследование включено более 800 пациентов со злокачественными вариантами ФО без отдаленных метастазов, которые подвергались либо мастэктомии либо широкой резекции. Безрецидивная выживаемость после пятилетнего срока наблюдения в обеих группах составила 91%. В настоящее время расширены показания к выполнению экономных операций в тех случаях, когда это не противоречит основным принципам радикального лечения. Единого подхода к тактике хирургического лечения листовидных опухолей пока нет. При доброкачественных вариантах некоторые авторы предлагают выполнять сегментарные резекции, а при пограничных и злокачественных – ампутации. Однако при ширине резекции более 1 см можно добиться хороших результатов даже при злокачественном варианте ФО [41]. Уменьшение же объема операции вплоть до энуклеации опухоли сопровождается неприемлемо высокой частотой местных рецидивов вне зависимости от гистологического варианта опухоли [24].

При экономном иссечении доброкачественных ФО и отсутствии позитивных краев некоторые авторы предлагают ограничиться динамическим наблюдением. При позитивных краях мнение исследователей расходится: некоторые предлагают выполнять резекцию [19,25], другие – наблюдать [10]. При больших размерах ФО добиться негативных краев путем широкой резекции крайне сложно, поэтому целесообраз-

но выполнять мастэктомию [24]. У больных подросткового возраста большинство авторов предлагают выполнять органосохраняющие операции вне зависимости от гистотипа опухоли, так как прогноз как правило благоприятный [6,14,19].

При злокачественных вариантах ФО метастазирование идет прежде всего гематогенным путем. Частота поражения регионарных лимфатических узлов не превышает 10% [18,23]. В результате большинство исследователей не рекомендуют выполнять подмышечную лимфаденэктомию у больных с клинически непораженными лимфатическими узлами [21,43,65]. Лимфаденэктомию может выполняться только при клиническом подозрении на метастазы в региональные узлы, однако данных о влиянии такой процедуры на отдаленные результаты лечения пока нет.

Частота местных рецидивов по данным литературы колеблется от 10% до 40%. Основной их причиной является неадекватное хирургическое вмешательство. На частоту рецидивов в большей степени влияют положительные края резекции, в меньшей – размер и гистотип. Рецидивы при злокачественных вариантах возникают раньше, чем при доброкачественных вариантах ФО [58]. Как правило они развиваются в течение первых нескольких лет после операции (2-5 лет) и морфологически схожи с первичной опухолью. Иногда рецидивы могут иметь более злокачественные гистологические характеристики, чем первичная опухоль. В большинстве случаев местные рецидивы не сопровождаются отдаленным метастазированием [47]. При рецидиве доброкачественного варианта ФО лечение может ограничиться повторной широкой резекцией. Однако при пограничном и злокачественном варианте многие авторы предпочитают выполнять мастэктомию [19,53,55].

В настоящее время практически нет серьезных исследований, касающихся изучения эффективности химиотерапии и лучевой терапии при саркомах и филоидных опухолях молочной железы. В результате данных о целесообразности назначения данных видов лечения при неэпителиальных опухолях явно недостаточно. По данным W.Chen, использование лучевой терапии при рецидивах или регионарных метастазах в большинстве случаев не позволяет добиться существенного эффекта [18]. В исследовании F. Wang [64] адъювантная лучевая терапия не улучшила показатели безрецидивной и общей выживаемости. С другой стороны, результаты исследования M. Pandey, Y.Belkacemi и R.Barth указывают на определенную эффективность послеоперационной лучевой терапии в плане улучшения показателей безрецидивной выжи-

ваемости [9,11,48]. G. Burton [15] сообщил о трех случаях эффективной лучевой терапии при местных рецидивах ФО. 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 [41].

Данные об эффективности химиотерапии при ФО противоречивы. Пока нет рандомизированных исследований, касающихся оценки эффективности адъювантного 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 исследовании F. Morales-Vasquez [45] 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 адъювантного системного лечения в данной группе не улучшило показатели выживаемости. В исследовании G. Burton [15] 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. [36] 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 [49] зарегистрирован ответ на лечение ингибитором PDGFR сунитинибом. W. Tan

[60] обнаружил высокие уровни амплификации генов MDM4, RAF1, EGFR (7p12) и PDZD2 в филлоидных опухолях. Эти гены также являются мишенями для разработки индивидуального лечения больных неэпителиальными опухолями молочной железы.

Заключение. Таким образом, в настоящее время нет четких алгоритмов диагностики и лечения больных с неэпителиальными опухолями молочной железы. 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 филлоидных опухолей дали предпосылки к изучению их индивидуальной чувствительности к системному лечению, в том числе к анализу эффективности таргетных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Воротников И.К., Богатырев В.Н., Корженкова Г.П. Листовидные опухоли и саркомы молочных желез: клиника, диагностика, лечение // Маммология. - 2006. - № 1. - С. 20-23.
- Григорук О.Г., Богатырев В.Н., Лазарев А.Ф. и др. Цитологическая диагностика листовидных опухолей и сарком молочной железы // Маммология. - 2005. - №1. - С. 30-32.
- Летягин В.П., Воротников И.К., Корженкова Г.П. Листовидные опухоли молочных желез // Маммология. - 1997. - № 3. - С. 23-25.
- Ржанков С.В., Хачкурузов С.Г. Клинико-рентгенологическая диагностика сарком молочной железы // Клин. мед. - 1978. - № 5. - С. 48-51.
- Франк Г.А., Белоус Т.А., Бахмутский Н.Г. Листовидная опухоль и саркома молочной железы // Архив патологии. - 1984. - № 1. - С. 23-30.
- 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.
- 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.
- Azzopardi JG. Sarcoma in the breast // In: Benningron J, ed. Problems in breast pathology. - Philadelphia: WB Saunders. - 1979. - Vol. II. - P. 355-359.
- 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.
- 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.
- Belkac mi Y1, Bousquet G, Marsiglia H. et al. Phyllodes tumor of the breast // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2008. - Vol. 70. - P. 492-500.
- 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.
- 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.
- Briggs RM, Walters M, Rosenthal D. Cystosarcoma phyllodes in adolescent female patients // Am J Surg. - 1983. - Vol. 146. - P. 712-714.
- 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.
- Chaney AW, Pollack A, McNeese MD. et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast // Cancer. - 2000. -Vol. 89. - P. 1520-1511.
- 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.
- 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.
- Chua CL, Thomas A, Ng BK. Cystosarcoma phyllodes: a review of surgical options // Surgery. - 1989. - Vol. 105. - P. 141-147.
- Chua CL. Cystosarcoma phyllodes: Asian variations // Aust N Z J Surg. - 1988. - Vol. 58. - P. 301-305.
- 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.
- 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.
- Confavreux C, Lurkin A, Mitton N. et al. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast - a retrospective study // Eur J Cancer. - 2006. - Vol. 42 (16). - P. 2715-2721.
- 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.
- 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.
- Deen SA, McKee GT, Kissin MW. Differential cytologic features of fibroepithelial // Cytopathol. -1999. - Vol. 20. - P. 53-56.
- 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.
- 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.

29. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumors of the breast: a study of 84 cases // *Breast*. - Feb 2007. - Vol. 16 (1). - P. 27-37.
30. 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.
31. Gordon PB, Gagnon F, 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.
32. Grimes MM. Cystosarcoma phyllodes of the breast: histologic features, flow cytometric analysis and clinical correlations // *Mod Pathol*. - 1992. - Vol. 5. - P. 232-239.
33. 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.
34. 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.
35. Inoshita S. Phyllodes tumour (cystosarcoma phyllodes) of the breast: a clinicopathologic study of 45 cases // *Acta Pathol Jpn*. - 1988. - Vol. 38. - P. 21-33.
36. 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. - P. 112.
37. 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.
38. Lee JW, Nadelman CM, Hirschowitz SL et al. Malignant phyllodes tumor of a genotypic male, phenotypic female with liposarcomatous differentiation // *Breast J*. - May-Jun 2007. - Vol. 13 (3). - P. 312-313.
39. Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D et al. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings // *Radiology*. - Jan 1996. - Vol. 198 (1). -P. 121-124.
40. 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.
41. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA. et al. Surgical management of phyllodes tumors // *Arch Surg*. - 1999. - Vol. 134. - P. 487-492.
42. McDivitt RW, Urban JA, Farrow JH. Cystosarcoma phyllodes // *Johns Hopkins Med J*. - 1987. -Vol. 120. - P. 33-45.
43. 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.
44. 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.
45. Morales-V squez 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.
46. Muller J, *Über den feineren Bau und die Formen der Kankraften Geschwulste* Berlin // G Reiner. - 1838. Vol. 1. - P. 54-57.
47. 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.
48. Pandey M., Mathew A., Jayasree K. et al. Malignant phyllodes tumor // *The Breast Journal*. - 2001. - Vol. 7. - P. 411-416.
49. Park IH1, Kwon Y, Kim EA. Major response to sunitinib (Sutene) in metastatic malignant phyllodes tumor of breast // *Invest New Drugs*. - 2009. - Vol. 27. - P. 387-388.
50. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumors // *Postgrad Med J*. - 2001. - Vol. 77. - P. 428-435.
51. Rajan PB, Cranor ML, Rosen PP. Cystosarcoma phyllodes in adolescent girls and young women // *Am J Clin Pathol*. - 1998. - Vol. 22. - P. 64-69.
52. Rao CR, Narasimhamurthy NK, Jaganathan K. et al. Cystosarcoma phyllodes: diagnosis by fine needle aspiration cytology // *Acta Cytol*. - 1992. - Vol. 36. - P. 203-207.
53. 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.
54. Rix DB, Tredwell SJ, Forward AD. Cystosarcoma phyllodes (cellular intracanalicular fibroadenoma): clinical- pathological relationships // *Can J Surg*. - 1971. - Vol. 14. - P. 31-37.
55. 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.
56. Simi U, Moretti D, Iacconi P. et al. Fine needle aspiration cytopathology of phyllodes tumor // *Acta Cytol*. - 1988. - Vol. 32. - P. 63-66.
57. Spitaleri G, Toesca A, Botteri E. 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.
58. 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.
59. Tan H, Zhang S, Liu H. et al. Imaging findings in phyllodes tumors of the breast // *Eur J Radiol*. - Jan 2012. - Vol. 81(1). - P. 62-69.
60. Tan WJ1, Lai JC, Thike AA et al. Novel genetic aberrations in breast phyllodes tumours: comparison between prognostically distinct groups // *Breast Cancer Res Treat*. - 2014. -Vol. 145. - P. 635-645.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Wang F, Jia Y, Tong ZS. Comparison of the clinical and prognostic features of primary breast sarcomas and ma-

- lignant phyllodes tumor // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2015. - Vol. 45 (2). - P. 146-152.
65. Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma phyllodes. A clinico-pathologic study of 26 cases // Cancer. - 1986. - Vol. 58. - P. 2282–2289.
 66. Wiratkapun C., Piyapan P., Lertsithichai P., Larbcharoen-sub 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.
 67. World Health Organisation. Histological typing of breast tumors // Tumori. - 1982. -Vol. 68. - P. 181-198.
 68. 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.
 69. 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.
 70. Yilmaz E, Sal S, Lebe B, Differentiation of phyllodes tumors versus fibroadenomas: mammographic and sonographic features // Acta Radiol. - 2002. - Vol. 43. - P. 34-39.

*V.V.Semiglazov¹, Van Shu¹, T.T.Tabagua¹,
T.Yu.Semiglazova²*

Diagnosis and treatment of phylloides tumors of the breast

¹I.P.Pavlov First State Medical University
²N.N.Petrov Research Institute of Oncology
St.Petersburg

Phylloides tumors (PT) are a rare and the least studied pathology of the breast. Data on physical examination and imaging methods of diagnostics in most cases do not allow accurate diagnosing at the preoperative stage as there are no clear characteristics that allow differentiating benign from malignant variants of PT or other benign breast diseases. Surgery is the main treatment of PT. Chemotherapy and radiation therapy of malignant variants of PT in the adjuvant setting do not significantly improve survival rates. In recurrent or metastatic forms of PT these methods can be effective in some cases. Currently there are identified molecular signaling pathways that play an important role in the pathogenesis of PT. Thus there are prerequisites for the study of the effectiveness of targeted therapies for this pathology.

Key words: phylloides tumor, fibroepithelial breast tumors

Поступила в редакцию 03.12. 2015 г.