

## РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ЛИСТОВИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

**Д.А. Денчик, И.К. Воротников, Н.В. Чхиквадзе, Л.Н. Любченко,**

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*Листовидные опухоли молочной железы встречаются в онкологической практике сравнительно редко — не более 2%. Это своеобразие клинического течения и полиморфизм морфологических признаков объясняют отсутствием единых взглядов на принципы их диагностики и лечения. Наиболее значимыми и хорошо изученными молекулярно-генетическими маркерами в возникновении опухолей молочных желез являются мутации и однонуклеотидные полиморфные варианты генов-супрессоров BRCA1/2, TP 53.*

**Ключевые слова:** фиброэпителиальные опухоли, листовидная фиброаденома, генотип, потеря гетерозиготности, мутации, ген TP53, гены BRCA1/2.

### ROLE OF MOLECULAR AND GENETIC MARKERS IN DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF BREAST PHYLLODES TUMORS

**D.A. Denchik, I.K. Vorotnikov, N.V. Chkhikvadze, L.N. Lubchenko**

*Phyllodes tumors of the breast, having the frequency of not more than 2% of all breast affections, are comparatively rare lesions. Rare occurrence, peculiarities of the clinical course and polymorphism in tumor pathology underlie the lack of uniform principles of diagnosis and treatment of breast phyllodes tumors. The most significant and well-studied molecular and genetic markers of breast tumors are mutations and single-nucleotide polymorphisms, identified in tumor suppressor genes BRCA1/2, TP 53.*

**Keywords:** fibroepithelial tumors, phylloid fibroadenoma, genotype, mutations, gene TP 53, BRCA1/2 genes.

К группе фиброэпителиальных опухолей молочной железы относят двухкомпонентные опухоли с пролиферацией соединительнотканного и эпителиального компонентов. Фиброаденомы — довольно частая опухоль молочной железы, а листовидные опухоли встречаются в онкологической практике сравнительно редко и не превышают 2% от всех новообразований молочных желез [2].

Хотя фиброэпителиальные опухоли характеризуются как новообразования, имеющие двухкомпонентное строение с преобладающим развитием соединительнотканного компонента, в саркомах соединительнотканной компонент является абсолютным, а в группе доброкачественных фиброэпителиальных опухолей сочетается с параллельным развитием эпителиальной ткани.

Своеобразием клинического течения, полиморфизмом морфологического строения и редкой встречаемостью листовидных опухолей объясняются ни только ограниченная осведомленность врачей об этой патологии, но и отсутствие единства взглядов на природу указанных процессов и на принципы лечебных подходов [1].

В современной литературе встречается много синонимов данного новообразования. К этому привели многообразие клинических проявлений опухоли, с одной стороны, наличие различных гистологических вариантов — с другой [1].

Листовидная опухоль (листовидная фиброаденома, гигантская миксоматозная фиброаденома, интраканаликулярная фиброаденома с клеточной стромой, филлодная фиброаденома и др.) похожа на фиброаденому, однако характеризуется преобладанием соединительнотканного компонента над эпителиальным.

Листовидные опухоли представляют собой трудно диагностируемые образования с непредсказуемым течением, склонностью к рецидивированию, вероятностью озлокачествления и способностью к метастазированию. В Международной гистологической классификации ВОЗ (1995) в разделе фиброэпителиальных новообразований выделены три возможные формы листовидных опухолей (9020/0) — доброкачественная, пограничная и злокачественная. 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. При малигнизации двух компонентов развивается карциносаркома [2].

Как правило, визуально опухоль всегда хорошо отделена от окружающей ткани (хотя истинной капсулы она не имеет), на разрезе чаще дольчатая, состоит из нескольких, слитых воедино узлов, желтовато-серого цвета. Консистенция небольших узлов плотная, крупных — неоднородная. Характерными являются полиповидные

разрастания, грубые и мелкие выступы, иногда почти полностью выполняющие просвет кист, ввиду чего последние приобретают вид узких щелей, а общий вид опухоли на разрезе напоминает лист (благодаря подобной макроскопической картине, опухоли и получили наименование «*phyllodes*» — листовидные).

Ведущий морфологический признак листовидных опухолей молочных желез — гиперцеллюлярность, богатство стромы веретенообразными клетками типа фибробластов, что является важным морфологическим критерием при гистологической диагностике. Отсутствие указанного признака исключает диагноз листовидной опухоли. Малигнизированную филодную фибroadену от «стромальной» саркомы молочной железы отличает наличие в ее составе эпителиальных структур.

Способность к рецидивированию, малигнизации и метастазированию — основные особенности листовидных опухолей. Наиболее частым и характерным клиническим симптомом листовидной опухоли являются ее большие размеры. Описаны опухоли до 45 см в диаметре. Средний размер для доброкачественных опухолей составляет 4,5 см, для пограничного варианта опухоли — 6 см, для злокачественного — до 7 см [2]. Хотя опухоль размером до 1,1 см в диаметре может быть уже листовидной фибroadеномой [1]. Размер новообразования не является прогностическим фактором рецидивирования, малигнизации и метастазирования. Описан случай метастазирования опухоли в диаметре менее чем 2 см, однако есть данные, которые указывают на большую частоту малигнизации опухолей больших размеров [7].

Другой особенностью, отличающей листовидную опухоль от других узловых образований молочных желез, является двухфазность течения, когда первый длительный период развития опухоли сменяется внезапным бурным ростом листовидной опухоли. Двухфазность течения наблюдается не во всех случаях. При доброкачественной форме процесса не отмечено этапов в развитии опухоли. Тогда как при злокачественной форме листовидной опухоли треть пациентов отмечали этап бурного роста опухоли.

Диагноз листовидной опухоли возможно поставить только при комплексном обследовании пациентки. Листовидная опухоль, достигая больших размеров, может деформировать молочную железу, но при этом отечность кожи, втяжение и/или выделения из соска наблюдаются очень редко. Большие размеры опухоли могут приводить к изменению кожи молочной железы, и она становится с синюшно-богровым оттенком, появляется выраженный венозный рисунок, что в дальнейшем может привести к изъязвлению кожи. Изъязвление кожи происходит из-за нарушения питания кожи вследствие сдавления подкожных сосудов опухолью, а не за счет инвазивного роста [5, 6].

При пальпации выявляется разнообразная картина филодной фибroadеномы — от небольшой опухоли со всеми признаками «обычной» фибroadеномы до бугристой, с неровными контурами, с участками уплотнения и флюктуации. Листовидные опухоли, как правило, подвижны, хотя описаны случаи фиксации или прорастания в большую грудную мышцу. Лимфатические узлы

могут быть увеличены на стороне поражения, но не производят впечатления метастатических.

Значительное место в диагностике листовидных опухолей занимает маммография. Исследователи описывают узловое образование большого размера, как наиболее типичные для филодных опухолей. В рентгенологической картине листовидной опухоли присутствуют характерные признаки, которые включают в себя: значительное увеличение пораженной молочной железы по сравнению со здоровой, ее деформацию, вследствие выбухания опухолевого узла, истонченную или обычную толщины кожу над образованием, расширение подкожных вен. Указывается на четкие, ровные, иногда полициклические контуры опухоли. Структура образования, по маммографическим данным, чаще однородна [7, 9].

Диагностировать листовидную опухоль небольших размеров сложно. На маммограммах она обычно имеет вид овального или округлого узлового образования с ровными, четкими и лишь иногда полициклическими контурами. Структура опухоли однородна. Крайне редко выявляются кальцинаты (единичные, крупноглыбчатые), не имеющие диагностического значения. Дифференцировать такие формы листовидной опухоли с фибroadеномой и солитарной кистой невозможно, и окончательный диагноз ставится только после гистологического исследования [8].

Ультразвуковое исследование молочной железы обладает целым рядом достоинств (Рожкова Н.И., 1999 г.):

- высокая разрешающая способность;
- безопасность в плане дозовой нагрузки;
- дополнительная информация при визуализации элементов структуры молочной железы на плотном фоне;
- возможность использования при обследовании беременных и лактирующих женщин и женщин в возрасте до 30 лет.

К недостаткам ультразвукового исследования молочной железы можно отнести (Рожкова Н.И., 1999 г.):

- субъективность получения изображения;
- малую информативность при жировой инволюции молочной железы;
- отсутствие возможности визуализировать широкий томографический срез молочной железы, так как ширина поля сканирования не более 2 см, что дает лишь прицельное изображение.

Другим методом диагностики является цитологическое исследование пунктата опухоли. Информативность исследования при данном заболевании оставляет желать лучшего, составляя, по данным различных авторов, не более 30% [3].

К сожалению, клиническая картина, маммография и цитологическое исследование не являются достаточными критериями диагностики листовидных опухолей. И даже с учетом применения дополнительных методов исследования, частота правильных предоперационных диагнозов при доброкачественных формах листовидной опухоли составляет не более 10%, при злокачественной — 25% [1, 2].

Исследования последних лет выявляют существенные изменения генотипа в ядрах опухолевых клеток при

листовидных опухолях [4]. Остается много вопросов, касающихся этиологии и патогенеза листовидных опухолей. Не до конца ясны причины, почему некоторые филоидные опухоли рецидивируют несколько раз, а другие озлокачествляются в саркому молочной железы. В научной литературе редко встречаются работы, посвященные изменению генотипа листовидных опухолей.

Наиболее значимыми и хорошо изученными молекулярно-генетическими маркерами в возникновении опухолей молочных желез являются мутации и однонуклеотидные полиморфные варианты генов-супрессоров BRCA1/2, TP 53 [3]. Аллельные потери и цитогенетические перестройки зоны гена FHIT (локус D3S1300) 3p12-p14 были 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 были ассоциированы с более агрессивным течением и рецидивированием опухоли [13]. У пациенток с множественными и контралатеральными листовидными опухолями была определена специфическая панель локусов с потерей гетерозиготности (ЛОН), которая не характерна для фиброаденом [9]. Первичные листовидные опухоли и их

рецидивы имели единую клональную природу, а специфический локус ЛОН был также характерен для патологической прогрессии и метастазирования. В этом же исследовании получены данные, подтверждающие, что злокачественные эпителиальный и стромальный компоненты имеют единый генотип ЛОН, определяющий общий патобиологический механизм [12]. В работе K. Rhiem et al 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 [10]. Показано также, что аллельная потеря локуса D22S264 гена TP53 определяет прогрессию листовидных опухолей [9].

**Учитывая все вышеизложенное, можно заключить, что ответы на часть вопросов, касающихся диагностики и прогноза течения фиброэпителиальных опухолей, наряду с данными гистологического исследования может дать клиничко-генетическое исследование листовидных опухолей с учетом генетических изменений структурно-функциональных перестроек генов (BRCA1/2 и TP 53).**

## Литература

1. Бахмутский Н.Г. Листовидная опухоль молочной железы (клиника, морфология, лечение) и ее отношение к саркоме. Дисс. канд. 1983 г. 178 с.
2. Воронников И.К., Богатырев В.Н., Корженкова Г.П. Листовидные опухоли и саркомы молочных желез: клиника, диагностика, лечение // Маммология. № 1. 2006.
3. Григорук О.Г., Богатырев В.Н., Лазарев А.Ф., Соколова В.К., Фролова Т.С., Базулина Л.М. Цитологическая диагностика листовидных опухолей и сарком молочной железы // Маммология. № 1. 2005.
4. Любченко Л.Н., Портной С.М., Поспехова Н.И. и др. Клиничко-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы // Молекул. мед. 2007. № 1. С. 8.
5. Макаренко Н.П. // Предопухольевые заболевания и опухоли молочной железы // Справочник по онкологии. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Трапезникова и проф. И.В. Поддубной. М., 1996 г. Вып. 4. С. 195–199.
6. Antonio Perez J.; Poblete M.T.; Santolaya R. // Mammary phyllodes tumor. A clinico-pathological review of 14 cases// Rev-Med-Chil. 1995. Nov; 123(11).
7. Рожкова Н.И. Современная технология диагностики заболеваний молочной железы. Материалы Европейской школы по онкологии. Москва, июнь 1–3, 1999 г. С. 1–20.
8. Сергеев С.И., Власов П.В., Островская И.М. Комплексная диагностика рака молочной железы. М., Медицина, 1978.
9. Шевченко Е.П. Рентгеновская и ультразвуковая диагностика непальпируемых образований молочной железы. Дисс..., 1997.
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. Vol. 176. P. 76–79.
11. Salvadori B., Cusumano F., Del Bo R. Argomenti oncol. 1th ed. UFO, 1990. P. 157–163.
12. Sawyer E., Hanby A., Lakhani S. et al. Molecular analysis of phyllodes tumors reveals distinct changes in the epithelial and stromal components // Am. J. Pathol. 2000. Vol. 156, № 3. P. 1093–1098.
13. 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. Vol. 97, № 3. P. 301–309.