

## ФИЛЛОИДНАЯ ОПУХОЛЬ — ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ С ПРИМЕРАМИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

### PHYLLOID TUMOR — LITERATURE REVIEW WITH EXAMPLES FROM CLINICAL PRACTICE

**D. Maximov**  
**A. Aseev**  
**E. Shepel**  
**A. Nevostrueva**  
**A. Morozov**  
**M. Belyak**

*Summary.* Phylloid tumors or leaf-shaped breast tumors are rarely diagnosed and account for about 1% of all breast neoplasms. At the stage of instrumental and laboratory studies, it is extremely difficult to carry out a differential diagnosis of a phylloid tumor. To date, there is no clear algorithm for the diagnosis and treatment of this neoplasm. However, the main diagnostic methods still remain: mammography, ultrasound and magnetic resonance imaging of the mammary glands. And an effective method of treatment is surgical intervention, which is selected depending on the result of histological examination.

*Keywords:* phylloid tumor, diagnosis of tumor formations, mammary glands, treatment of tumors, oncology.

**Максимов Дмитрий Анатольевич**

Заведующий онкоотделением, Тверской областной  
клинический онкологический диспансер

**Асеев Александр Владимирович**

Д.м.н., доцент, Тверской государственный  
медицинский университет

**Шепель Евгений Викторович**

Врач-онколог, Тверской областной клинический  
онкологический диспансер

**Невоструева Анна Александровна**

Тверской государственный медицинский  
университет

**Морозов Артем Михайлович**

К.м.н., доцент, Тверской государственный  
медицинский университет

**Беляк Мария Александровна**

Тверской государственный медицинский  
университет

belyakmariah@yandex.ru

*Аннотация.* Филлоидные опухоли или листовидные опухоли молочной железы диагностируются редко и составляют около 1% от всех новообразований молочных желез. На этапе инструментальных и лабораторных исследований провести дифференциальную диагностику филлоидной опухоли крайне сложно. На сегодняшний день нет четкого алгоритма диагностики и лечения этого новообразования. Однако основными методами диагностики все также остаются: маммография, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография молочных желез. А эффективным методом лечения является хирургическое вмешательство, которое подбирается в зависимости от результата гистологического исследования.

*Ключевые слова:* филлоидная опухоль, диагностика опухолевых образований, молочные железы, лечение опухолей, онкология.

### Актуальность

**В** 2020 году рак молочной железы по данным Всемирной Организации Здравоохранения стал самой распространенной формой рака во всем мире. В клинической практике встречаются и редкие формы образований молочной железы — филлоидные опухоли (ФО). Филлоидные (листовидные) опухоли молочной железы входят в группу фиброэпителиальных опухолей. Эта группа новообразований сочетает в себе стромальный и эпителиальный компонент, который формирует листовидную структуру опухоли. Диагно-

стировать данный вид образований сложно. Частота встречаемости листовидной опухоли составляет 1% от всех новообразований молочных желез. Гистологически образование представлено соединительно-тканым и эпителиальным компонентом. Не исключается возможность развития ФО из доброкачественных фиброаденом. За счет своего дольчатого строения листовидная опухоль может подвергаться частичной малигнизации. На сегодняшний день тактика лечения ФО остается малоизученной и единственным эффективным методом остается — хирургическое вмешательство [1, 2, 3].



а)



б)

Рис. 1. Фотографии молочных желез при поражении гигантской филлоидной опухолью:  
а — вид сбоку; б — вид спереди [4]

#### Цель ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ современных методов диагностики и лечения филлоидных опухолей.

#### Материалы и методы ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен обзор современной российской и иностранной литературы, описывающий случаи заболевания филлоидной опухолью. Использовались публикации не старше 10 лет, опубликованные в онкологических медицинских журналах.

#### Результаты

Главная отличительная особенность клинической картины при листовидной опухоли — молодой возраст пациенток (до 40 лет), быстрый рост опухоли. Пик заболеваемости приходится на возраст 45–49 лет. Существуют данные, что ФО может развиваться в любой период жизни от подросткового до пожилого. У мужчин данная патология развивается крайне редко, в литературе указано лишь несколько случаев заболевания на фоне гинекомастии [2]. Пальпаторно можно определить крупно-бугристые контуры, новообразования, которое может достигать больших размеров (рисунок 1).

Основная жалоба пациентов — быстрый рост опухоли за короткий промежуток времени. Редко встречается двухфазное течение роста опухоли — длительный

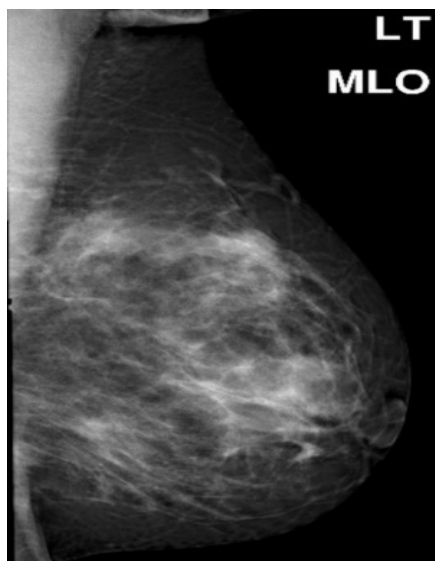
период стабилизации, сменяющийся быстрым ростом. Иногда такая клиническая картина свидетельствует о злокачественном процессе.

Доброкачественные филоидные опухоли, превышающие размер 5 см, могут обладать агрессивной клинической картиной. Однако роль размера опухоли в прогнозировании рисков рецидива после удаления до сих пор остается не ясной.

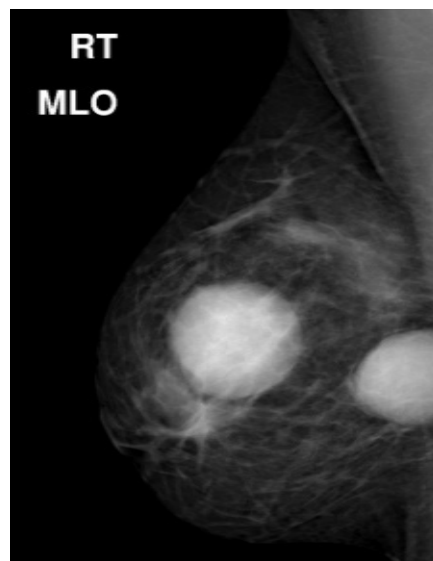
В первые месяцы быстрый рост ФО не сопровождается болевым синдромом. Со временем опухоль может вызывать некроз кожных покровов за счет сдавливания опухолевой массой сосудов и здоровых тканей. Листовидная опухоль растет в радиальном направлении, создавая псевдокапсулу, через которую может перерасти в соседнюю здоровую ткань молочной железы. Редко может вовлекаться в процесс сосково-ареолярный комплекс и двустороннее поражение молочных желез. У 20% пациентов встречается — аксиллярная лимфаденопатия [1, 5].

#### Диагностика

Основными инструментальными методами диагностики листовидной опухоли молочной железы остаются УЗИ, маммография и МРТ молочных желез. На сегодняшний день нет четких различий рентгенологической картины, позволяющей разграничить формы ФО. Дифференциальный диагноз следует проводить с инвазивной карциномой молочной железы, воспалительной формой рака молочной железы, с лимфомой молочной железы, метапластической карциномой и саркомой, ко-

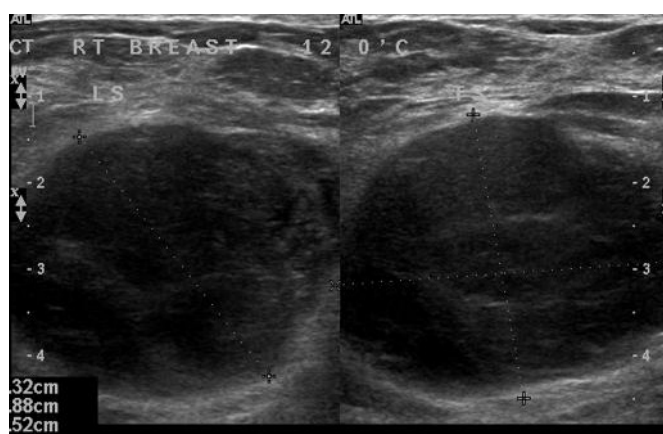


а)



б)

Рис. 2. Филлоидная опухоль на маммографических снимка: а) левая молочная железа в косой (медиолатеральной) проекции; б) правая молочная железа в косой (медиолатеральной) проекции [1]



а)



б)

Рис. 3. Сонограмма молочной железы. Филлоидная опухоль справа: а — образование 33x38x35мм; б — образование 24x33мм [1]

торые в свою очередь могут метастазировать из другого первичного очага [1, 5].

Некоторые авторы считают, что филлоидные опухоли по типу поражения относятся к категории BI-RADS-3, поражения с неопределенным злокачественным потенциалом (Breast Imaging-Reporting and Data System). Они чаще трансформируются в протоковую карциному in situ (DCIS) и низкодифференцированные инвазивные опухоли [6].

На маммограмме филлоидная опухоль определяется как высокоинтенсивная тень с четким, неровным

контуром, за счет дольчатой структуры опухоли. На некоторых снимках можно увидеть — ободок просветления. За счет большой массы опухолевого узла происходит смещение фиброно — стромальных элементов молочной железы, вследствие концентрации тканей происходит усиление рисунка (рисунок 2) [1].

При ультразвуковом исследовании молочных желез филлоидная опухоль имеет ряд отличительных особенностей: новообразование смешанной эхогенности, неоднородности структуры с неровными контурами; в режиме цифрового доплеровского картирования от-

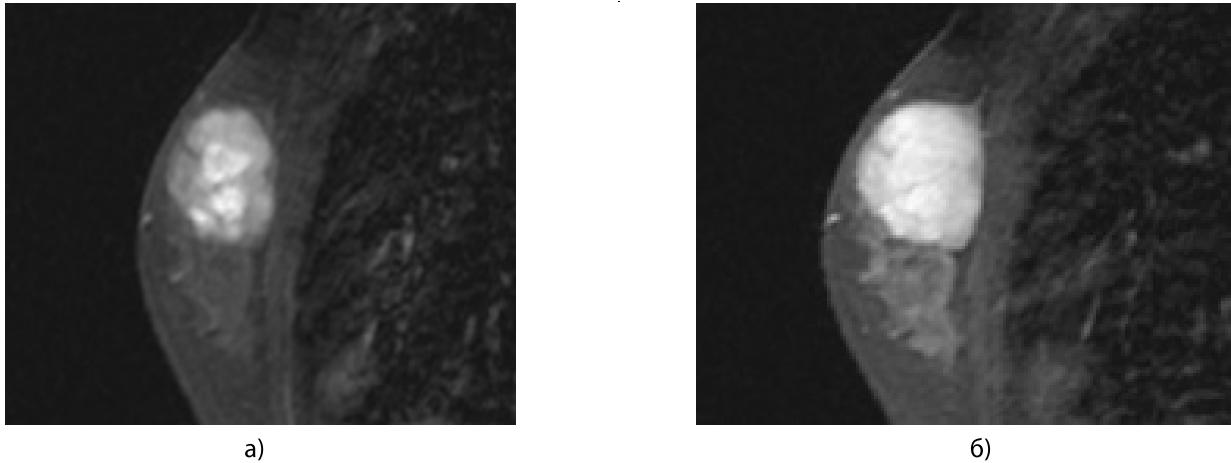


Рис. 4. Филлоидная опухоль правой молочной железы на магнитно-резонансной томографии:  
 а — в центре новообразования четко визуализируется солидная структура (2 минуты постконтраста; б — округлое образование, дольчатого строения с хорошо очерченными контурами (5 минут постконтраста) [7]

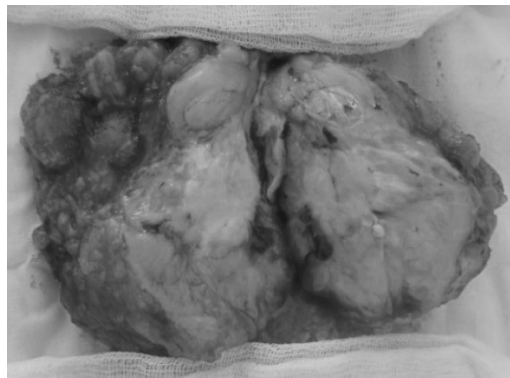


Рис. 5. Макропрепарат удаленной филлоидной опухоли [7]

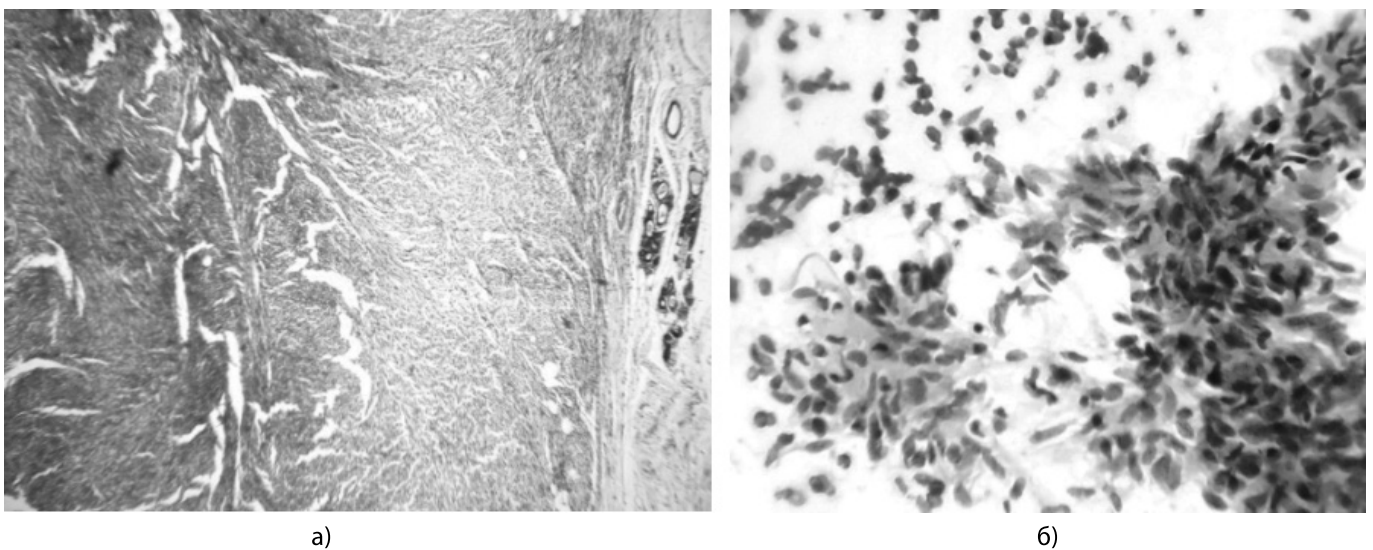


Рис. 6. Микропрепараты филлоидной опухоли:  
 а — иммуногистограмма; б — цитограмма [2]

мечается внутриузловая васкуляризация, это косвенно указывает на активный рост опухоли; наличие анэхогенных структур подтверждает наличие кистозных полостей в опухоли (рисунок 3) [1].

На магнитно-резонансной томографии филоидные опухоли могут иметь гомогенную или гетерогенную структуру. Листовидная опухоль представляет собой дольчатый конгломерат с множеством перегородок. Часто хорошо визуализируются кистозные полости с ровными контурами, они наиболее характерны для доброкачественного образования. Кистозные полости с неровными краями и сигналом гетерогенной интенсивности характерны для злокачественного новообразования. При проведении контрастирования, можно обнаружить очаги некроза или кровоизлияний, что свидетельствует о быстром росте опухоли и ее возможной малигнизации (рисунок 4) [7].

Гистологическое исследование позволяет определить свойства филоидной опухоли и ее потенциал. Общий риск злокачественности составляет 9,9–35,1% [3]. В 64% встречается доброкачественный вариант течения болезни, в 25% злокачественный. Риск рецидива при доброкачественной ФО, 4,7–30%, при пограничной и злокачественной ФО, 30–65%. Доброкачественные и пограничные ФО принято относить к категории — BI-RADS-3 (Breast Imaging-Reporting and Data System), злокачественные — BI-RADS-5 [6, 7].

В доброкачественных ФО атипия клеток умеренная или может полностью отсутствовать, митотическая активность менее 4 митозов. В пограничных филоидных опухолях встречаются атипичные клетки, их митотическая активность варьирует от 5 до 9 митозов. В злокачественных ФО отмечается выраженный ядерный полиморфизм, высокая митотическая активность — более 10 митозов [1, 5].

Для определения морфологической принадлежности опухоли и ее иммуногистохимического (ИГХ) потенциала необходимо выполнение, core-биопсии. В современной практике тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) признана малоинформативным методом исследования, ввиду большого количества ложноотрицательных результатов. Морфологическим подтверждением ФО является — гистологическое исследование, для его выполнения требуется материал трепанбиопсии или послеоперационный препарат [2].

Размер узла не зависит от формы ФО, но при злокачественном варианте у большинства пациентов диаметр узлов > 6,0 см (рисунок 5) [7].

Микроскопически ФО имеют строение сходное фиброаденомам и саркомам высокой степени злокаче-

ственности. Высокое преобладание стромальной клеточности и стромальных митозов позволяет провести безошибочную дифференцировку опухоли (рисунок 6) [2].

При доброкачественной ФО отсутствие вышеперечисленных признаков затрудняет постановку патоморфологического диагноза. Главный критерий постановки диагноза — наличие эпителиального и соединительнотканного компонентов. Обычно, второй из них преобладает.

Источником местного рецидива ФО являются — опухолевые клетки стромы. В силу своего дольчатого строения в пределах одной опухоли не редко встречается гетерогенная структура, которая включает в себя элементы доброкачественного и злокачественного строения. Мелкие очаги малигнизации, могут быть пропущены в ходе гистологического исследования и в дальнейшем могут выявиться в виде местных рецидивов или отдаленных метастазов [2].

Из-за отсутствия точных стандартов для интерпретации гистологического исследования операционного материала возникают сложности верифицирования опухоли. Примерно в 25% случаев отмечается расхождение морфологических заключений при изучении одного и того же препарата разными патоморфологами [1].

## Хирургическое лечение

В силу редкой выявляемости и проведения малого количества ретроспективных рандомизированных исследований, основным методом лечения является — хирургический [1]. Стандарт лечения ФО — полное хирургическое иссечение с интактными краями резекции. Характер операции при доброкачественных и пограничных ФО различный. При доброкачественной форме новообразования после резекции, нет никакой зависимости между отступом от края и риском развития местного рецидива. Если говорить о злокачественной форме, то риск развития местного рецидива увеличивается, если край резекции <10мм [6].

Под руководством Jae Hуuck Jang было проведено ретроспективное исследование, в период с 1995 г. по 2009 г. рассмотрено 164 случая хирургического лечения ФО. Никто из пациентов не получал неоадьювантное лечение. Средний период наблюдения составил 33,6 мес., средний возраст пациентов — 43года (от 11 до 72 лет), средний размер опухоли — 6,1см (минимальный размер— 1см, максимальный — 30см). Из 164 пациентов, 148 проведено — хирургическое иссечение, в 16 случаях проведены — мастэктомии.

По результатам гистологического исследования у 82 пациентов выявлена доброкачественная ФО, у 42 — пограничная и еще у 40 — злокачественная ФО. Положительные края резекции были обнаружены у 43 женщин. Местные рецидивы встретились в 31 случае, около 70% из них произошли в первые 2 года. При дальнейшем обследовании у 4 пациенток были выявлены отдаленные метастазы. По результатам наблюдения было выявлено, что основным фактором риска для развития рецидива является — положительный край резекции и размер опухоли более 8,8 см. Стоит отметить, что ширина края резекции не влияла на возникновение местного рецидива [1].

В ФГБУ «РНЦРР» МР в период с января 2010 г. по январь 2021 г. находились 52 пациентки с ФО. Женщины старше 40 лет составили — 70% (36 пациенток), оставшиеся 30% (16 пациенток) — женщины младше 40 лет. Из всей когорты у 16 выявлена злокачественная форма ФО веретенноклеточного строения, у 36 — доброкачественная форма ФО. У 15 пациенток опухоль располагалась в верхненаружном квадранте, у 12 — в нижневнутреннем, у 9 — в верхневнутреннем и еще у 7 — в нижненаружном квадранте. У 6 пациенток опухоль распространялась на 2 и более квадранта, у 3 — субтотальное поражение молочных желез. Одномоментная реконструкция с использованием эндопротеза была проведена — 3 пациенткам со злокачественной формой ФО, 13 пациенткам была проведена мастэктомия. Интраоперационно всем женщинам выполнялось срочное гистологическое исследование на предмет чистоты краев. По результатам срочного и планового гистологического исследования — опухолевых клеток в краях резекции не обнаружено [5].

### Лучевая терапия (ЛТ)

В настоящее время по данным литературы, практически нет исследований, которые изучали бы влияние лучевой терапии при широком иссечении ФО молочных желез. Существует мнение, что адъювантная ЛТ снижает риск местных рецидивов при органосохраняющих операциях в случае пограничной и злокачественной форме ФО. Было проведено ретроспективное исследование, которое включало 478 пациентов со злокачественной формой ФО молочной железы. Все пациенты получили хирургическое лечение. После проведенной лампэктомии пятилетняя выживаемость для 169 пациентов составила — 91% (размер опухоли 0–2 см), 85% — 2–5 см, 59% — 5–10 см; при опухоли более 10 см проводилась — мастэктомия. После проведенной мастэктомии (207 пациентов) пятилетняя выживаемость составила — 100% (размер опухоли 0–2 см), 95% — 2–5 см, 88% — 5–10 см, 85% — 10–20 см. Таким

образом авторы исследования пришли к выводу, что пациентам, которым была произведена лампэктомия необходимо рассмотреть возможность прохождения адъювантной ЛТ, для снижения риска местного рецидива [1, 5].

Учеными из Египта проведено ретроспективное исследование с января 2005 по декабрь 2019 года. Было проанализировано 108 пациентов. У 50 пациенток были доброкачественные формы ФО, у 26 — пограничные и у 32 — злокачественные. В группе пациенток с доброкачественными формами ФО не наблюдалось разницы между пациентами, получавшими адъювантную ЛТ и теми, кто ее не делал. У пациентов пограничной/злокачественной группы, которые прошли адъювантную ЛТ значительно снизились показатели местного рецидива. У 42% пациентов, которые не прошли адъювантную ЛТ наблюдались местные рецидивы. У женщин, которым была произведена мастэктомия и после проведена адъювантная ЛТ, пятилетняя выживаемость без местных рецидивов составила — 100%; у женщин, которые получили исключительно хирургическое лечение, пятилетняя выживаемость без местных рецидивов составила 83%. Результаты текущего исследования подтверждают отсутствие необходимости проведения адъювантной ЛТ пациентам с доброкачественной формой ФО; и необходимость проведения адъювантной ЛТ пациентам с пограничной и злокачественной формами ФО, для повышения общей выживаемости без местных рецидивов [5].

### Химиотерапия

Данные об эффективности химиотерапии (ХТ) при ФО очень противоречивы. Нет больших рандомизированных исследований, которые оценивали бы эффективность адъювантной ХТ в отношении ФО. Большинство работ описывают единичные клинические случаи. Выявлена минимальная чувствительность к ХТ, которая не влияет на количество безрецидивной выживаемости.

Применение гормональной терапии не эффективно, не смотря на наличие положительных рецепторов эстрогена и прогестерона в эпителиальном компоненте некоторых ФО. Проводятся исследования, подтверждающие существование молекулярных путей, которые могут быть потенциальными мишенями для таргетной терапии [1].

### Клинический опыт

С 2015 по 2020 гг. на базе Тверского областного онкологического диспансера (ГБУЗ ТОКОД) отделения № 4, выявлено 13 случаев ФО.

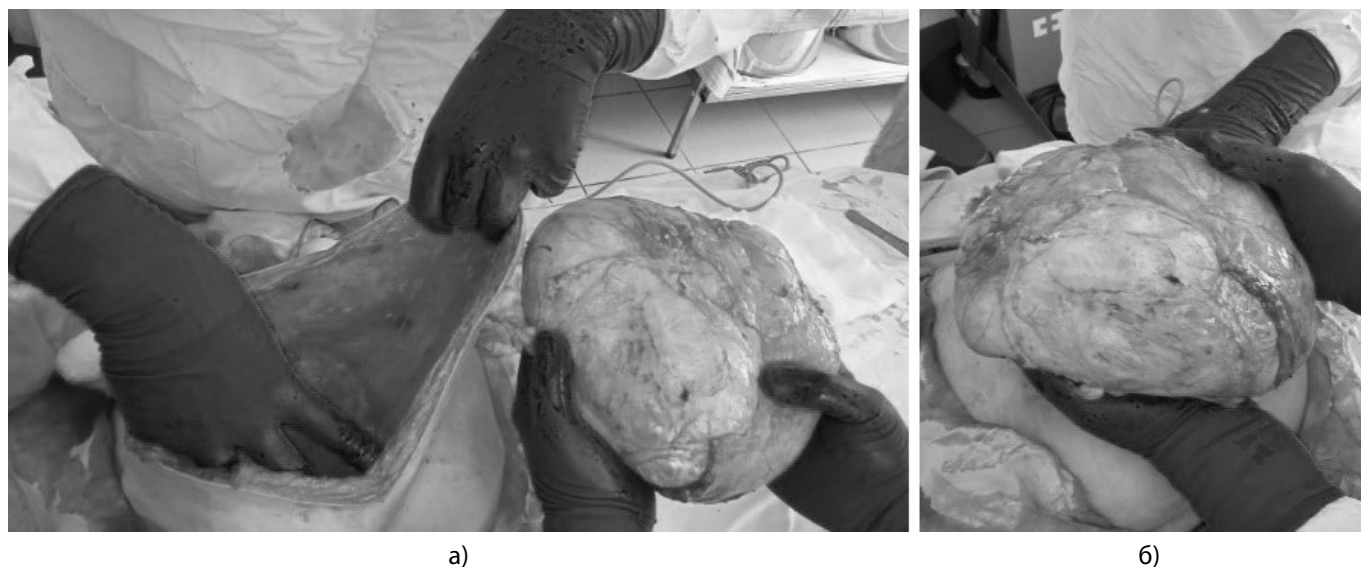


Рис. 7. Удаление филоидной опухоли левой молочной железы 23х17 см: а — соотношение объема филоидной опухоли к объему молочной железы; б — удаленная филоидная опухоль

Большая часть женщин была направлена в ТОКОД после диспансеризации со снимками маммографии или результатами ультразвуковой диагностики. Большая часть пациенток (90%) предъявляла жалобы на быстрый рост опухоли.

Возраст женщин варьировался от 43 до 68 лет. 3 пациентки в возрасте 43–45 лет, 4 в возрасте 46–55 лет и 6 пациенток в возрасте 56–68 лет.

У двух женщин гистологически была подтверждена злокачественная форма ФО (возраст пациенток 43 и 68 лет), у 3 — пограничная, у 8 — доброкачественная форма.

Пациенткам с доброкачественной формой ФО была выполнена — секторальная резекция. Женщинам с пограничной формой ФО провели — радикальную резекцию. Мастэктомия была показана двум пациенткам со злокачественной формой ФО. Интраоперационно женщинам с пограничной и злокачественной формами ФО выполнялось срочное гистологическое исследование для определения чистоты краев (рисунок 7).

Послеоперационный период протекал гладко, проводились перевязки, антибактериальная противовоспалительная терапия. Полихимиотерапию и лучевую терапию — никто не получал.

Один год после радикальной резекции у пациентки с пограничной формой ФО правой молочной железы произошел рецидив. Хирургами была выполнена радикальная мастэктомия. Интраоперационно проводи-

лось срочное гистологическое исследование для определения чистоты краев раны.

Все пациенты были комплексно обследованы, данных за очаговую патологию, не выявлено.

На сегодняшний день все женщины здоровы и находятся на диспансерном наблюдении в ГБУЗ ТОКОД.

#### Обсуждение

В силу редкой выявляемости филоидных опухолей лечением с доказанной эффективностью остается — хирургическое вмешательство. При доброкачественных и пограничных формах филоидной опухоли операциями выбора являются секторальная и радикальная резекция. Нет подтверждающих данных о целесообразности удаления лимфатических коллекторов, так как филоидная опухоль обладает свойством гематогенного метастазирования [6].

При своевременной и правильной постановке диагноза доброкачественные ФО редко подвергаются малигнизации. Но описаны случаи неблагоприятного течения заболевания. Чаще всего злокачественная форма листовидной опухоли дает отдаленные метастазы в легкие [1].

С уверенностью можно говорить, что использование гормонотерапии для лечения листовидной опухоли не обладает доказательной эффективностью. Также на сегодняшний день нет рандомизированных исследований, подтверждающих высокую эффективность

применения лучевой терапии и химиотерапии в адьювантных [6].

Во всем мире отсутствуют четкие диагностические критерии, характерные для листовидной опухоли. Именно поэтому 25% доброкачественных филоидных опухолей диагностируется, как фиброаденомы.

Коллеги из Египта оставляют за собой возможность проведения пациентам с пограничной и злокачественной формой филоидной опухоли — лучевой терапии. В исследованиях выявлен существенный положительный эффект. Выживаемость после облучения увеличивается до 100%. Риск местного рецидива минимален [5].

В ФГБУ «РНЦПР» МР на ряду с мастэктомиями проводят одномоментные реконструкции с использованием эндопротеза пациенткам со злокачественной формой филоидной опухоли. Такая операция позволяет добиться хорошего клинического и эстетического эффекта.

В ГБУЗ ТОКОД из 13 пациентов после хирургического вмешательства рецидив возник только у 1 пациентки. В дальнейшем ей провели мастэктомию. Несмотря на отсутствие проведения лучевой терапии и химиотерапии общая выживаемость пациентов составила — 100%.

Проведение срочного гистологического исследования позволяет в разы уменьшить вероятность местного рецидива. Это быстрый, эффективный и недорогой метод, который может застраховать пациента от местного рецидива и отдаленных метастазов.

## ВЫВОДЫ

Филоидные опухоли молочной железы — редкая патология. Современные знания о листовидных опухолях неоднозначны. В связи с этим отсутствуют четкие алгоритмы диагностики и лечения, поэтому требуется дальнейшее изучение проблемы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зикирходжаев А.Д., Широких И.М., Харченко Н.В., Запиров Г.М., Сарибекян Э.К., Аблицова Н.В., Ермаков А.В., Кунда М.А., Сидоренко В.С., Геворгян Г.С. Филоидные опухоли молочных желез. Современное состояние проблемы // Исследования и практика в медицине. — 2017. — Т. 4. — № 2. — С. 13–22. — DOI 10.17709/2409–2231–2017–4–2–2.
2. Семглазов В.В., Ван Шу, Табагуа Т.Т., Семглазова Т.Ю. Диагностика и лечение филоидных опухолей молочной железы // Вопросы онкологии. — 2016. — Т. 62. — № 3. — С. 552–559.
3. Корженкова Г.П., Касимова А.А. Злокачественная листовидная опухоль на примере клинического случая // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2021. — Т. 102. — № 3. — С. 178–182. — DOI 10.20862/0042–4676–2021–102–3–178–182.
4. Волченко А.А., Пак Д.Д., Усов Ф.Н., Фетисова Е.Ю. Гигантская листовидная опухоль молочной железы: клиническое наблюдение // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2012. — № 2. — С. 27–30.
5. Ходорович О.С., Солодкий В.А., Калинина-Масри А.А., Саркисян К.Д., Шерстнева Т.В., Клешнева В.О., Канахина Л.Б., Лазукина И.А., Летц-Орлецов К.К. Филоидные опухоли молочной железы. От диагностики до патоморфологического исследования // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2021. — Т. 17. — № 3. — С. 69–78. — DOI 10.17650/1994–4098–2021–17–3–69–78.
6. Высоцкая И.В., Гладиллина И.А., Кирсанов В.Ю., Понедельникова И.В., Ким Е.А., Пономарев В.Е. Поражения молочной железы с неопределенным злокачественным потенциалом // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2021. — Т. 17. — № 2. — С. 46–57. — DOI 10.17650/1994–4098–2021–17–2–46–57.
7. Родионова Л.М., Мехеда Л.В., Фомина Л.Я. Сложности цитологической диагностики фиброэпителиальных опухолей: фиброаденома и филоидная опухоль // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2020. — Т. 9. — № 1. — С. 20–29. — DOI 10.31088/CEM2020.9.1.20–29.

© Максимов Дмитрий Анатольевич, Асеев Александр Владимирович,  
Шепель Евгений Викторович, Невоструева Анна Александровна,  
Морозов Артем Михайлович, Беляк Мария Александровна ( belyakmariah@yandex.ru ).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»