

УДК 618.19-006.03/04-074/-076.5  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.2.8036

©Л. В. Нітефор

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені  
І. Я. Горбачевського МОЗ України»

## КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ САРКОМ ТА ФІЛОЇДНИХ ПУХЛИН ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

**Мета дослідження** – вивчення імуногістохімічних особливостей сарком та філоїдних пухлин грудної залози.

**Матеріали та методи.** Для ІГХ-дослідження було відібрано 60 парафінових блоків пухлин, у яких гістологічно було верифіковано діагноз саркоми (42) та філоїдної пухлини (18). ІГХ-дослідження проводили з використанням спектра відповідних антитіл, який включав маркери панцитокератинів (клон AE1/AE3); ERG (клон EP111); SOX-10 (клон EP268); TLE1 (клон 1F5); кальдесмону (клон h-CD); міогеніну (Myf-4) (клон F5D); MyoD1 (клон EP212); десміну (клон D33); MDM2 (клон 1B10); CDK4 (клон EP180); CD68 (клон PG-M1); CD34 (клон QBEnd 10); CD31 (клон JC70A); бета-катеніну (клон beta-Catenin-1); гладеньком'язового актину альфа (клон 1A4); актину (клон HNF35); епітеліального мембранного антигену (EMA, MUC1) (клон E29). Також визначали рівень експресії маркера проліферації Ki-67 (клон MIB-1). Дослідження проводили в лабораторії CSD Health Care, м. Київ.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Після проведених імуногістохімічних досліджень виявилось, що із 12 сарком без уточненого гістотипу в 9 випадках були плеоморфні саркоми, у 2-х – міофібробластні саркоми, та одна остеосаркома. Із 27 блоків ангіосарком імуногістохімічно було підтверджено 17 (63,0%), інші 10 (37,0%) виявились карциномами. Фібросаркоми (три гістологічні блоки) були повністю підтверджені імуногістохімічно. Серед 18 гістологічних блоків філоїдних пухлин проміжного типу у двох випадках (11,1%) було встановлено злоякісний варіант ФП.

**Висновки.** Імуногістохімічні дослідження відіграють важливу роль у диференційній діагностиці і визначенні гістотипу СГЗ та встановленні точного діагнозу при ФП. Запропоновано діагностичний алгоритм, що включає необхідні ІГХ-маркери в якості базової панелі для ІГХ-дослідження, як у випадку СГЗ, так і при злоякісних ФП.

**Ключові слова:** саркоми грудної залози; філоїдні пухлини; імуногістохімічна діагностика.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ САРКОМ И ФИЛЛОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Цель исследования** – изучение иммуногистохимических особенностей сарком и филоидных опухолей грудной железы.

**Материалы и методы.** Для ИГХ-исследования было отобрано 60 парафиновых блоков опухолей, в которых гистологически был верифицирован диагноз саркомы (42) и филоидной опухоли (18). ИГХ-исследования проводили с использованием спектра соответствующих антител, который включал маркеры панцитокератинов (клон AE1 / AE3), ERG (клон EP111), SOX-10 (клон EP268), TLE1 (клон 1F5), кальдесмона (клон h-CD), миогенина (Myf-4) (клон F5D), MyoD1 (клон EP212), десмина (клон D33), MDM2 (клон 1B10), CDK4 (клон EP180), CD68 (клон PG-M1), CD34 (клон QBEnd 10); CD31 (клон JC70A), бета-катенина (клон beta-Catenin-1); гладкомышечного актина альфа (клон 1A4), актина (клон HNF35), эпителиального мембранного антигена (EMA, MUC1) (клон E29). Также определяли уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 (клон MIB-1). Исследования проводились в лаборатории CSD Health Care, г. Киев.

**Результаты исследования и их обсуждение.** После проведенных иммуногистохимических исследований оказалось, что из 12 сарком без уточненного гистотипа в 9 случаях оказались плеоморфные саркомы, в 2-х – миофибробластные саркомы, и одна остеосаркома. С 27 блоков ангиосарком иммуногистохимически было подтверждено 17 (63,0%), остальные 10 (37,0%) оказались карциномами. Фибросаркомы (три гистологических блока) были подтверждены иммуногистохимически. Среди 18 гистологических блоков филоидных опухолей промежуточного типа в двух случаях (11,1%) было установлено злокачественный вариант ФО.

**Выводы.** Иммуногистохимические исследования играют важную роль в дифференциальной диагностике и определении гистотипа СГЖ, а также в установлении точного диагноза при ФО. Предложен диагностический алгоритм, включающий необходимые ИГХ-маркеры в качестве базовой панели для ИГХ-исследования, как в случае СГЖ, так и при злокачественных ФО.

**Ключевые слова:** саркомы грудной железы; филоидные опухоли; иммуногистохимическая диагностика.

## CLINICAL FEATURES OF THE IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSIS OF BREAST SARCOMAS AND PHYLLODES TUMOURS

**The aim of the study** – to learn the immunohistochemical (IHC) features of breast sarcomas and phyllodes tumours.

**Materials and Methods.** For IHC study we selected 60 paraffin blocks of tumors, which were histologically verified diagnosis of breast sarcoma (42) and phyllodes tumour (18). IHC study was performed using the spectrum of the corresponding antibodies, which included markers of pan-cytokeratin (clone AE1/AE3); ERG (clone EP111); SOX-10 (clone EP268); TLE1 (clone 1F5); caldesmon (clone h-CD); myogenin (Myf-4) (clone F5D); MyoD1 (clone EP212); desmin (clone D33); MDM2 (1B10); CDK4 (clone EP180); CD68 (clone PG-M1); CD34 (clone QBEnd 10); CD31 (clone JC70A); Beta-catenin (clone beta-Catenin-1); SMA (clone 1A4); actin (clone HNF35); EMA, (MUC1) (clone E29). Also, we determined the level of expression of the marker of proliferation Ki-67 (clone MIB-1). The study was performed in the laboratory CSD Health Care, Kyiv.

**Results and Discussion.** After performed immunohistochemical studies it was found that with 12 sarcomas without specified histotype in 9 cases there were pleomorphic sarcomas, 2 myofibroblastic sarcomas, and one osteosarcoma. Among 27 blocks of angiosarcomas, 17 (63.0%) were immunohistochemically confirmed, and the remaining 10 (37.0%) were carcinomas. Fibrosarcoma

(three histological blocks) were confirmed immunohistochemically. Among 18 histological blocks of borderline phyllod tumors, in two cases (11.1 %) a malignant variant of PT was established.

**Conclusions.** Immunohistochemical studies play an important role in the differential diagnosis and determination of the histotype of breast sarcomas and the establishment of an accurate diagnosis of phyllod tumors. A diagnostic algorithm is proposed that includes the necessary IHC markers as the base panel for IHC studies, both in the case of BS and in malignant PT.

**Key words:** breast sarcomas; phyllodes tumors; immunohistochemical diagnosis.

**ВСТУП.** Саркоми грудної залози (СГЗ) – це гетерогенна група пухлин мезенхімального походження, частка яких у структурі злоякісних пухлин грудної залози становить <1 %. [1]. За даними Al-Benna et al. (2010), захворюваність становить 44,8 на 10 млн жінок [2]. СГЗ характеризуються частими рецидивами, ранньою появою віддалених гематогенних метастазів і несприятливим прогнозом. 5-річна виживаність при певних типах сарком коливається від 15 до 76 % [3, 4]. СГЗ можна поділити на дві групи: первинні і ті, що виникли із філоїдних пухлин. Морфологічно філоїдні пухлини (ФП) або філоїдні фіброаденоми – це двокомпонентні пухлини з наявністю як стромального, так і епітеліального компонентів. ФП не перевищують 2 % від усіх фіброаденом молочної залози [5]. Розрізняють три гістологічних варіанти ФП – доброякісні, проміжні та злоякісні [6]. Однак ФП всіх типів мають здатність до саркоматозного переродження, тому їх гістологічна характеристика не є надійним предиктором клінічного перебігу [7]. При цьому частота помилок при цитологічному дослідженні сягає 70 % [8]. При саркомах м'яких тканин частота помилкових гістологічних діагнозів становить більш ніж 40 % [9–12]. Визначення гістотипу пухлин має значення для планування подальшого лікування, особливо таргетної терапії. Проте це не завжди вдається за допомогою патогістологічного дослідження пухлин, що й зумовлює актуальність імуногістохімічних методів для диференційної діагностики СГЗ і ФП.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчення імуногістохімічних особливостей сарком та філоїдних пухлин грудної залози.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Для ІГХ-дослідження було відібрано 60 парафінових блоків пухлин, у яких гістологічно було верифіковано діагнози «саркома» (42) та «філоїдна пухлина» (18).

Серед них 12 сарком без уточнення гістотипу, 27 ангіосарком і 3 фібрросаркоми. За гістологічними даними, всі 18 філоїдних пухлин були проміжними.

ІГХ-дослідження проводили з використанням спектра антитіл, який включав маркери панцитокератинів (DAKO, клон AE1/AE3); ERG (DAKO, клон EP111); SOX-10 (Cell Marque, клон EP268); TLE1 (Cell Marque, клон 1F5); кальдесмону (високомолекулярного) (DAKO, клон h-CD); міогеніну (Myf-4) (DAKO, клон F5D); MyoD1 (Cell Marque, клон EP212); десміну (DAKO, клон D33); MDM2 (Novocastra, клон 1B10); CDK4 (Cell Marque, клон EP180); CD68 (DAKO, клон PG-M1); CD34 (DAKO, клон QBEnd 10); CD31 (DAKO, клон JC70A); бета-катеніну (DAKO, клон beta-Catenin-1); гладеньком'язового актину альфа (DAKO, клон 1A4); актину (DAKO, клон NHF35); епітеліального мембранного антигену (EMA, MUC1) (DAKO, клон E29).

Визначали також рівень експресії маркера проліферації Ki-67 (клон MIB-1, «DAKO», Данія). Дослідження проводили в лабораторії CSD Health Care, м. Київ.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Після проведених імуногістохімічних досліджень вияви-

лось, що із 12 сарком без уточненого гістотипу в 9 випадках були плеоморфні саркоми, у 2-х – міофібробластні саркоми, та одна остеосаркома. Із 27 блоків ангіосарком імуногістохімічно було підтверджено 17 (63,0 %), інші 10 (37,0 %) виявились карциномами. Фібрросаркоми (три гістологічні блоки) повністю були підтверджені імуногістохімічно. Серед 18 гістологічних блоків проміжних філоїдних пухлин у 2-х випадках (11,1 %) було встановлено злоякісний варіант ФП.

Для ілюстрації клінічного застосування імуногістохімічної діагностики пухлин молочної залози наводимо два випадки з практики.

**Клінічний випадок 1.** Пацієнтка Л., 57 р., звернулась зі скаргами на наявність пухлини в правій грудній залозі. При УЗД-дослідженні в нижньому правому квадранті правої грудної залози візуалізувався гіпоехогенний новоутвір з нечітким контуром, розмірами 32x30 мм, з ознаками осифікації. При пункційній аспіраційній біопсії з цитологічним дослідженням виявлено філоїдну фіброаденому із проліферацією строми. Після трепан-біопсії пухлини гістологічно встановлено інфільтруючу протокову карциному, G-2. Пацієнтці після двох циклів неoad'ювантної хіміотерапії (ендоксан 1000 мг, 5-фторурацил 1000 мг, доксорубіцин 90 мг) виконано правобічну мастектомію за Мадденом. Висновок патогістологічного дослідження післяопераційного матеріалу: інфільтруюча протокова карцинома, G-2; у видалених лімфовузлах гіперплазія, синусний гістіоцитоз.

Враховуючи розходження цитологічного і патогістологічного діагнозів, було проведено ІГХ-дослідження матеріалу пухлини. За його результатами, клітини пухлини негативні на загальний цитокератин (рис. 1) та TLE1 – це виключає карциному та синовіальну саркому. Також клітини пухлини негативні на CD34 та ERG – це заперечує ангіосаркому. При подальшому ІГХ-дослідженні клітини пухлини позитивні на бета-катенін (рис. 2) та гладеньком'язовий актин альфа (рис. 3), негативні на кальдесмон та SOX-10.

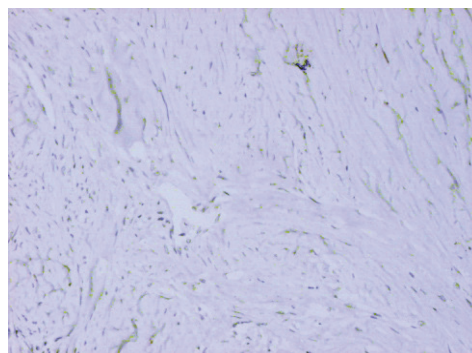


Рис. 1. ІГХ. Цитокератин загальний (DAKO, клон AE1/AE3) – негативна реакція в клітинах пухлини;  $\times 100$ .

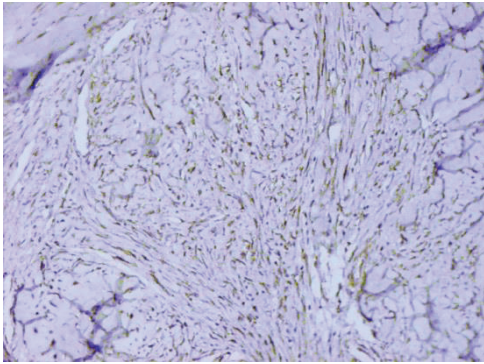


Рис. 2. ІГХ. Бета-катенін (DAKO, клон beta-Catenin-1) – позитивна ядерна реакція в клітинах пухлини;  $\times 100$ .

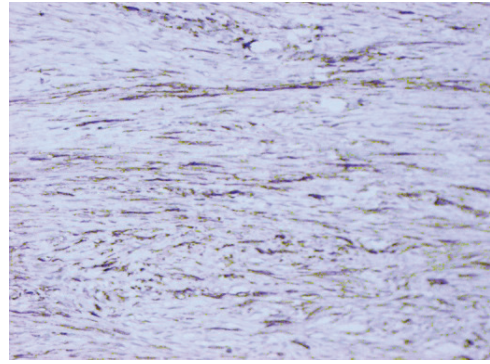


Рис. 3. ІГХ. Гладеньком'язовий актин альфа (SMA) (DAKO, клон 1A4) – позитивна реакція в клітинах пухлини;  $\times 100$ .

За результатом ІГХ-дослідження, отриманий імунофенотип відповідає міофібробластній саркомі низького ступеня злоякісності. Таким чином було встановлено основний діагноз – «саркома молочної залози» і знято діагноз «рак молочної залози».

*Клінічний випадок 2.* У хворобі Б., 64 р., у лівій молочній залозі пальпувався пухлиноподібний утвір, який займав майже всю залозу (рис. 4). Анамнез захворювання – три роки. Ультразвукове дослідження: верхні квадранти лівій грудної залози виповнював гіпоехогенний утвір розміром 87 $\times$ 64 мм з ознаками жирової та кістозної дегенерації. Периферичні лімфовузли не візуалізувались.

Цитологічне дослідженням клітин пухлини після пункційної біопсії: філоїдна фіброаденома. Виконано трепан-біопсію пухлини, патогістологічно – філоїдна

фіброаденома. Пацієнтці виконано операцію – квадрант-ектомію лівій грудної залози (рис. 5). Субопераційне цитологічне дослідження пухлини – філоїдна фіброаденома з міксоматозом строми. Післяопераційне патогістологічне дослідження – філоїдна фіброаденома проміжного типу.

Враховуючи вік пацієнтки, великі розміри пухлини, анамнез захворювання, було вирішено провести ІГХ-дослідження для уточнення діагнозу. Результат ІГХ-дослідження пухлини: CD34 (DAKO, клон QBEnd 10) – позитивна реакція в клітинах пухлини та в стінках судин (рис. 6); Ki-67 (DAKO, клон MIB-1) – позитивна реакція у 50 % клітин пухлини (рис. 7). Кількість мітозів: 15 на 10 полів зору. Висновок: морфологічна будова та результат ІГХ-дослідження пухлини відповідають злоякісній філоїдній пухлині (злоякісній цистосаркомі).



Рис. 4. Клінічний огляд пацієнтки: пухлина лівій молочної залози.

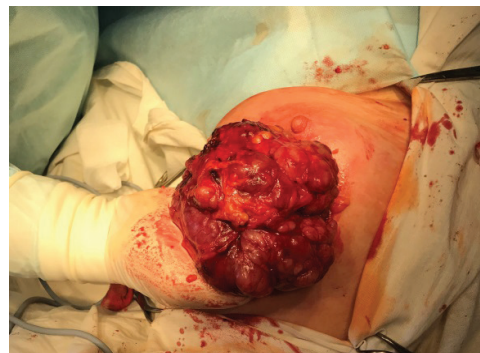


Рис. 5. Макропрепарат пухлини молочної залози.

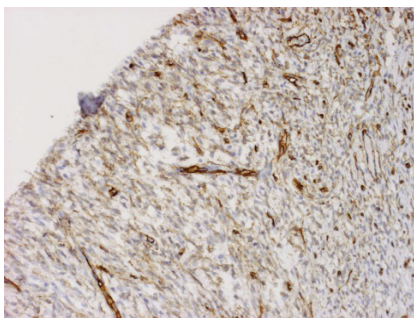


Рис. 6. ІГХ: CD34 (DAKO, клон QBEnd 10) – позитивна реакція в клітинах пухлини та в стінках судин;  $\times 100$ .

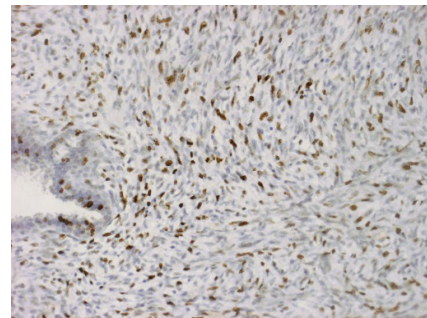


Рис. 7. ІГХ: Ki-67 (DAKO, клон MIB-1) – позитивна реакція у 50 % клітин пухлини;  $\times 100$ .

Таким чином, результати ІГХ-дослідження підтвердили злоякісну природу пухлини, що неможливо було довести звичайними морфологічними методами. Остаточний діагноз: злоякісна філоїдна пухлина (злоякісна цистосаркома) лівої грудної залози. Пацієнтка взята на облік обласного канцер-реєстру під кодом 3288 – цистосаркома філоїдна злоякісна.

Оскільки точна діагностика дозволить правильно вибрати метод лікування, оптимальний обсяг хірургічного втручання і, як наслідок, визначати прогноз захворювання, пропонуємо діагностичний алгоритм при СГЗ і ФП.

Алгоритм диференційного застосування ІГХ-маркерів у випадку підозри на саркому грудної залози. ІГХ: панцитокератин AE1/AE3, CD68/34 (метапластичний рак або саркома) → саркома → S-100, SOX-10 (неврогенна саркома / меланома) → Desmin, Caldesmon, MyoD1, SMA, beta-Catenin, міогенін (міосаркома) → CD 31/34, ERG (ангіосаркома) → MDM2, CDK4 → (ліпосаркома).

Алгоритм ІГХ-дослідження у випадку проміжної філоїдної пухлини ІГХ: панцитокератин AE1/AE3, CD34, CD10, CD117 → Ki-67 → Фосфогістон H<sub>3</sub> → підрахунок мітозів, оцінка клітинної атипії строми.

Неепітеліальні (саркоми) та фіброепітеліальні (філоїдні пухлини або філоїдні фіброаденоми, філоїдні цистосаркоми) пухлини грудної залози виникають у жінок всіх вікових груп, частіше – у жінок 5-ї та 6-ї декади, хоча доброякісні варіанти філоїдних пухлин характерні для більш молодого віку [5, 8, 13, 14]. СГЗ, що виявляють у вагітних жінок, схильні до швидкого росту [15, 16]. На сьогодні описано більше 70 морфологічних типів сарком. Теоретично всі вони можуть розвиватись у тканинах молочних залоз. За даними Lim et al. (2016), найбільш поширеними гістологічними типами сарком грудної залози є ангіосаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитома та фібросаркома [1].

Особливе місце належить філоїдним пухлинам, що поділяються на доброякісні, проміжні та злоякісні філоїдні пухлини. Внаслідок своєї двокомпонентної будови ФП мають потенційну здатність до трансформації як в СГЗ, так і в карциному чи карциносаркому. ФП є складними для діагностики утвореннями, що мають непередбачуваний прогноз, схильність до рецидивування та злоякісного переродження. Важливо диференціювати ФП та фіброаденоми, які є найпоширенішим утворенням грудної залози [17], оскільки існують істотні відмінності в лікувальній тактиці щодо цих утворень. У випадку фіброаденоми допустимою є вичікувальна тактика та вишування пухлини, що є абсолютно недопустимим у випадку ФП та СГЗ [18]. Ось чому точна діагностика є важливою при підозрі на неепітеліальні та фіброепітеліальні новоутвори молочних залоз. Клінічно буває важко віддиференціювати саркому від філоїдної пухлини, фіброаденоми або раку молочної залози.

*Тонкоголкові біопсія і цитологічне дослідження* клітин пухлини з фарбуванням за Лейшманом (або Романовським) має низьку діагностичну цінність у випадку СГЗ і не дозволяє диференціювати гістологічні типи ФП [1, 5]. За даними Воронікова і співавт. (2006), дані цитологічного дослідження збігаються з гістологічним діагнозом у 29 % випадків СГЗ та ФП [8].

*Патогістологічне дослідження.* Дуже важливо визначитися не лише із морфологічним типом пухлини, але

й встановити ступінь її диференціації. Оскільки ступінь диференціації та розмір пухлини є найвагомими чинниками, що визначають прогноз [3]. Виставлення діагнозу злоякісної або проміжної форми ФП ґрунтується на визначенні ступеня стромальної проліферації та атипії, інфільтрації країв та мітотичного індексу, який при злоякісних формах ФП становить 10 і більше мітотичних фігур у 10 полях зору [19]. За даними Lurkin et al. (2010), 45 % гістологічно верифікованих діагнозів сарком модифікуються при перегляді іншим патологом [11]. Ducimetie' re et al. (2011), провівши молекулярні дослідження 1287 гістопрепаратів пацієнтам із СМТ, класифікували як саркоми лише 748 випадків (42 % помилкових гістологічних діагнозів) [12]. За даними Ray-Coquard et al. (2012), частота помилкових гістологічних діагнозів у хворих із СМТ – більш ніж 40 % [9]. Причиною цього, на думку авторів, є рідкісність захворювання і відсутність спеціалізованих патологів, що у більш ніж 70 % випадків призводить до неправильної тактики лікування [10]. Somcutian et al. (2015) вказують на 37,5 % діагностичних помилок, головними причинами яких були складнощі в інтерпретації морфології пухлини та неправильна оцінка мітотичного індексу [20]. Ось чому імуногістохімічна діагностика є надзвичайно важливою як для диференційної діагностики СГЗ з іншими немезенхімальними злоякісними, псевдосаркоматозними доброякісними пухлинами, так і для визначення гістотипу СГЗ.

*ІГХ-діагностика.* Базова панель антитіл для діагностики СМТ включає цитокератин та епітеліальний мембранний антиген EMA (для дифдіагностики з метапластичною карциномою та синовіальною саркомою), S100 (для виключення нейросарком, меланоми), Desmin та гладеньком'язовий актин альфа- SMA (для діагностики міосарком та міофібробластичних утворів), CD34 експресується рядом сарком [1]. До антитіл, які в даний час не використовуються, належать vimentin, BCL2, NSE, myoglobin, antichymotripsin, що є неспецифічними. Новішими маркерами, що використовуються для ІГХ-діагностики різних типів сарком, є: myogenin, H-caldesmon, MyoD1 (міосаркоми), MDM2/CDK4 (ліпосаркоми), ERG (ангіосаркоми), TLE1(синовіальна саркома), SOX-10 (нейросаркоми, меланоми), CD163, CD117 (c-kit), HHV8. Важливою є комплексна оцінка маркерів, адже експресія до цитокератину може спостерігатися в тому числі в епітеліоїдній ангіосаркомі, рабдоміосаркомі, лейоміосаркомі, меланомі [14, 21]. Слабкоспецифічними маркерами, що експресуються при багатьох типах сарком, є також CD34, CD99, EMA, S100-протеїн, SMA [21]. До сарком, що мають специфічні маркери, належать рабдоміосаркома, ангіосаркоми, ліпосаркоми, лейоміосаркома, синовіальна саркома. Специфічними для рабдоміосаркоми є myogenin та MyoD1. Для лейоміосаркоми – Desmin, гладеньком'язовий актин альфа- SMA та H-caldesmon. Ангіосаркоми часто імунореактивні до factor VIII-related antigen, Ulex europaeus I lectin, CD 34 та CD31 [1]. Sullivan et al. (2014) вказують на 100 % чутливість ангіосарком до ERG та CD31 і рекомендують їх поєднане визначення для підтвердження діагнозу ангіосаркоми [22]. Однак, за даними Miettinen et al. (2013), 38 % епітеліоїдних сарком (гемангіоендотеліом) теж експресують цей маркер, що може призвести до діагностичних помилок. Тому при його експресії потрібно застосовувати ще ряд ендотеліальних маркерів [23]. Хрящовий компонент в остеосаркомі з

хондроїдними елементами зазвичай імунореактивний до епітеліального мембранного антигену (EMA) та S100. Анапластична лімфомакіназа (ALK) – інший протеїн, гіперекспресія якого спостерігається у 50 % випадків фібробластичних пухлин. MDM2/CDK4 є специфічними маркерами ліпосарком. Фібросаркома, остеосаркома, плеоморфні саркоми, фіброміксоїдні саркоми належать до пухлин, що не мають специфічних маркерів. Їх діагноз встановлюється на основі ІГХ виключення інших типів сарком та морфологічної оцінки препарату.

Імуногістохімічна діагностика ФП відбувається шляхом оцінки експресії CD34, CD10, p53, CD117 та Ki-67, які, за даними різних авторів, мають різну діагностичну цінність [21, 22, 24]. Vilela et al. (2014) вказують на достовірну різницю в експресії Ki-67, CD10, CD34 між доброякісними і проміжними та доброякісними і злоякісними ФП. Натомість немає різниці в експресії вказаних маркерів між проміжними і злоякісними ФП. З чого можна зробити висновок, що проміжні ФП потребують такого ж лікування, як і злоякісні [25, 26]. Епітеліальна експресія CD117 спостерігалася, в основному, при фіброаденомах та доброякісних ФП [25]. За даними інших авторів, CD34 у злоякісних ФП експресується слабше, ніж у доброякісних. Noronha et al. (2011) повідомляють про 100 % стромальну експресію CD117 злоякісними ФП. Додаткове значення для диференціальної діагностики злоякісних ФП має позитивна реакція з bcl-2 [24, 27]. Стромальні ділянки філоїдних пухлин зазвичай віментин- та десмін-негативні [28]. За даними Hussin et al. (2013), спостерігається збільшення експресії CD10 у клітинах строми в міру прогресії ФП від доброякісних до злоякісних. Окрім того, стромальна експресія CD10 є новим потужним маркером здатності пухлини до рецидивування [29]. Проліферативна активність, яка оцінюється за експресією маркера Ki-67, не відрізняється в доброякісних ФП та фіброаденомах. Але, за даними Kumar et al. (2017), відмічається достовірне збільшення експресії Ki-67 у стромальних клітинах у міру підвищення їх злоякісності. Автори повідомляють про 100 % чутливість та специфічність маркера Ki-67 для діагностики злоякісних ФП. Індекс Ki-67  $\geq 8$  свідчить про злоякісність ФП, оскільки жодна із досліджених ними злоякісних ФП не мала індексу  $< 8$  [30]. Noronha et al. повідомляють, що

більшість доброякісних ФП демонструють індекс Ki-67  $< 2$  [24]. Фосфогістон H3 може бути додатковим інструментом для підрахунку мітозів у сумнівних випадках, хоча стандартом залишається класичний підрахунок при забарвленні H&E [26].

ІГХ-діагностика допомагає також віддиференціювати ряд доброякісних пухлин мезенхімального походження (міофібробластичні утворення, гістіоцитарні пухлини, пухлини нервових оболонок, рідкісні пухлини – параангіома, ангіоміоліома та ін.). Важко переоцінити роль ІГХ у встановленні точного діагнозу, коли мова йде про недиференційовані та метастатичні пухлини [21].

Таким чином, на основі власних досліджень та наукових публікацій можна стверджувати, що ІГХ-діагностика сарком і філоїдних пухлин грудної залози є необхідним компонентом післяопераційного дослідження і має застосовуватись у випадках підозри на саркому, розходженні між цитологічною та гістологічною діагностикою для встановлення правильного клініко-морфологічного діагнозу.

**ВИСНОВКИ.** Імуногістохімічні дослідження відіграють кардинальну роль у диференційній діагностиці і визначенні гістотипу сарком грудної залози, встановленні морфологічного варіанта філоїдної пухлини.

ІГХ-оцінка взірців пухлини сприяє обґрунтуванню клінічного діагнозу. Визначення імуногістохімічних маркерів є «золотим стандартом» у діагностиці неепітеліальних та фіброепітеліальних пухлин грудних залоз, оскільки уточнений клініко-морфоімуногістохімічний діагноз надає можливість коригувати протипухлинне лікування, здійснювати ефективне диспансерне спостереження, оцінювати прогноз захворювання та здійснювати правильне кодування у канцер-реєстрі.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Подальші дослідження полягатимуть у застосуванні нових діагностичних імуногістохімічних маркерів у поєднанні із визначенням хромосомних транслокацій для встановлення критеріїв призначення таргетних препаратів для лікування неепітеліальних та фіброепітеліальних утворів грудної залози.

**Подяка.** Автор висловлює щирі подяки колективу лабораторії CSD за співпрацю та професійну допомогу при проведенні ІГХ-досліджень.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sarcoma of the breast: an update on a rare entity / S. Z. Lim, K. W. Ong, B. K. T. Tan [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2016. – Vol. 1. – P. 1–9.
2. Diagnosis and management of primary breast sarcoma / S. Al-Benna, K. Poggemann, H. U. Steinau [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2010. – Vol. 122 (3). – P. 619–626.
3. Zhou S.-A. A rare case of metachronous bilateral angiosarcoma of the breast / S.-A. Zhou, H. Wei, K. Ding // Breast Care (Basel). – 2009. – Vol. 4 (6). – P. 405–407.
4. Halls S. Breast angiosarcoma [Електронний ресурс] / S. Halls // Moore and Doc. Breast Cancer. – 2017. – May 17. – Режим доступу : <http://breast-cancer.ca/angiomas/>.
5. Цитологическая диагностика листовидных опухолей и сарком молочной железы / О. Г. Григорук, В. Н. Богатырев, А. Ф. Лазарев [и др.] // Маммология. – 2005. – № 1. – С. 3–14.
6. Phyllodes tumors of the breast: diagnosis, treatment and prognostic factors related to recurrence / Z.-R. Zhou, C.-C. Wang, Z.-Z. Yang [et al.] // J. Thorac. Dis. – 2016. – Vol. 8 (11). – P. 3361–3368.
7. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment / M. L. Telli, K. C. Horst, A. E. Guardino [et al.] // J. Nat. Compr. Cancer Netw. – 2007. – Vol. 5. – P. 324–330.
8. Воротников И. К. Листовидные опухоли и саркомы молочных желез: клиника, диагностика, лечение / И. К. Воротников, В. Н. Богатырев, Г. П. Корженкова // Маммология. – 2006. – № 1. – С. 29–34.
9. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas / I. Ray-Coquard, P. Thiesse, D. Ranchere-Vince [et al.] // Ann. Oncol. – 2004. – Vol. 15. – P. 307–315.
10. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within

three European regions / I. Ray-Coquard, M. C. Montesco, J. M. Coindre [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 2442–2449.

11. Epidemiological evaluation of concordance between initial diagnosis and central pathology review in a comprehensive and prospective series of sarcoma patients in the Rhone-Alpes region / A. Lurkin, F. Ducimetiere, D. R. Vince [et al.] // *Bio. Med. Central J.* – 2010. – No 10. – P. 150. Retrieved from <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-10-150> <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-150>.

12. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing / F. Ducimetiere, A. Lurkin, D. Ranche`re-Vince [et al.] // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6 (8). – P. 20294. Retrieved from <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020294> <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020294>.

13. Саркомы молочной железы. Обзор литературы / Д. А. Рябчиков, И. К. Воротников, Н. В. Чхиквадзе [и др.] // *Маммология.* – 2014. – № 2. – С. 12–15.

14. Саркома молочной железы в Беларуси / Ю. Л. Путырский, Л. А. Путырский, Н. А. Козловская [и др.] // *Медицинский журнал.* – 2010. – № 2 (32). – С. 88–91.

15. Malignant phylloides tumor in pregnancy / K. M. Blaker, S. Sahoo, M. R. Schweichler, A. B. Chagpar // *Am. Surg.* – 2010. – Vol. 76 (3). – P. 302–305.

16. Breast sarcoma in a pregnant patient. A case report / V. Pasta, M. I. Amabile, M. Bizzari, M. Monti // *Ann. Ital Chir.* Retrieved from [http://www.annaliitalianidichirurgia.it/PDF/ONLINE/28\\_09\\_2012.pdf](http://www.annaliitalianidichirurgia.it/PDF/ONLINE/28_09_2012.pdf).

17. Phylloides tumour with heterologous sarcomatous differentiation: Case series with literature review / S. Warriar, Y. S. Hwang, K. Gibbings [et al.] // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2015. – Vol. 11. – P. 91–94.

18. Fibroadenoma versus phylloides tumor: distinguishing factors in patients diagnosed with fibroepithelial lesions after a core needle biopsy / C. Wiratkapun, P. Piyapan, P. Lertsithichai, N. Larbcharoensub // *Diagn. Interv. Radiol.* – 2014. – Vol. 20 (1). – P. 27–33.

19. Recurrent malignant phylloides tumor: a rare entity / S. Malik, S. Gupta, S. Singh [et al.] // *J. Cytol. Histol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 387.

20. Somcutian O. Histopathological diagnostic concordance in bone and soft tissue sarcomas between two comprehensive cancer centers from Eastern and Western Europe: a collaborative experience / O. Somcutian, R. Buiga, M. Galatir // *Ann Pathol.* – 2015. – Vol. 35 (1). – P. 32–40.

21. Painter J. T. Useful immunohistochemical markers of tumor differentiation / J. T. Painter, N. P. Clayton, R. A. Herbert // *Toxicologic Pathology.* – 2010. – Vol. 38. – P. 131–141.

22. The utility of ERG, CD31 and CD34 in the cytological diagnosis of angiosarcoma: an analysis of 25 cases / H. C. Sullivan, M. A. Edgar, C. Cohen [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2015. – Vol. 68. – P. 44–50.

23. ERG expression in epithelioid sarcoma – a diagnostic pitfall / M. Miettinen, Z. F. Wang, M. Sarlomo-Rikala [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2013. – Vol. 37 (10). – P. 1580–1585.

24. CD34, CD117, and Ki-67 expression in phylloides tumor of the breast: an immunohistochemical study of 33 cases / Y. Noronha, A. Raza, B. Hutchins [et al.] // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2011. – Vol. 19. – P. 152–158.

25. Utility of Ki-67, CD10, CD34, p53, CD117, and mast cell content in the differential diagnosis of cellular fibroadenomas and in the classification of phylloides tumors of the breast / M. H. Vilela, F. M. de Almeida, G. M. de Paula [et al.] // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2014. – Vol. 22 (6). – P. 485–491.

26. Phosphohistone H3 expression correlates with manual mitotic counts and aids in identification of “hot spots” in fibroepithelial tumors of the breast / P. S. Ginter, S. J. Shin, Y. Liu [et al.] // *Human Pathology.* – 2016. – Vol. 49. – P. 90–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2015.10.012>.

27. Phylloides tumor with myoepithelial phenotype: a case report / M. N. Miranda, S. Zhang, S. Xu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2016. – Vol. 9 (2). – P. 2435–2442.

28. Шпонька І. С. Основні та додаткові імуногістохімічні критерії у диференціальній діагностиці пухлинних та пухлиноподібних процесів молочної залози / І. С. Шпонька, В. О. Бондарева, Я. В. Антоновська // *Морфологія.* – 2009. – Т. III, № 2. – С. 55–61.

29. Hussin H. The role of CD10 Immunohistochemistry in the grading of phylloides tumor of the breast / H. Hussin, J. Pailoor, P. S. Cheng // *J. Int. Discipl. Histopathol.* – 2013. – Vol. 1. – P. 195–203.

30. Diagnostic and prognostic role of stromal CD 10 and Ki 67 in benign and malignant phylloides tumor of breast / S. Kumar, F. Ahmed, Agarwal [et al.] // *Int. J. Med. Health Sci.* – 2017. – Vol. 6, Is. 2. – P. 85–89.

## REFERENCES

1. Lim, S.Z., Ong, K.W., Tan, B.K., Selvarajan, S., & Tan, P.H. (2016). Sarcoma of the breast: an update on a rare entity. *Journal of Clinical Pathology*, 1, 1-9. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203545>.

2. Al-Benna, S., Poggemann, K., Steinau, H.U., & Steinstrasser, L. (2010). Diagnosis and management of primary breast sarcoma. *Breast Cancer Res. Treat.*, 122 (3), 619-626. DOI: 10.1007/s10549-010-0915-y.

3. Zhou, S-A, Wei, H, & Ding, K. (2009). A rare case of metachronous bilateral angiosarcoma of the breast. *Breast Care (Base)*, 4, (6), 405-407. <https://doi.org/10.1159/000261506>.

4. Halls S. (2017). Breast angiosarcoma. *Moose and Doc Breast cancer*. Retired from: <http://breast-cancer.ca/angiomas/>.

5. Grigoruk, O.G., Bogatyrev, V.N., Lazarev, A.F., Sokolova, V.K., Frolova, T.S., & Bazulina, L.M. (2005). Tsitologicheskaya diagnostika listovidnykh opukholey i sarkom molochnoy zhelezy [Cytological diagnosis of phylloides tumors and breast sarcomas]. *Mammologiya – Mammology*, 1, 23-28 [in Russian].

6. Zhou, Z-R, Wang, C-C, Yang, Z-Z, Yu, X-L, & Guo, X-M. (2016). Phylloides tumors of the breast: diagnosis, treatment and prognostic factors related to recurrence. *J. Thorac. Dis.*, 8, (11), 3361-3368. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.11.03>.

7. Telli, M.L., Horst, K.C., Guardino, A.E., Dirbas, F.M., & Carlson, R.W. (2007). Phylloides tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J. Nat. Compr. Cancer Netw.*, 5, 324-330. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2007.0027>.

8. Vorotnikov, I.K., Bogatyrev, V.N., & Korzhenkova, G.P. (2006). Listovidnye opukholi i sarkomy molochnykh zhelez: klinika, diagnostika, lechenie [Phylloides tumors and breast sarcomas: clinic, diagnostic and treatment]. *Mammologiya – Mammology*, 1, 29-34 [in Russian].

9. Ray-Coquard, I., Thiesse, P., Ranche-re-Vince, D., Chauvin, F., Bobin, J.-Y., & Sunyach, M.-P. (2004). Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann. Oncol.*, 15, 307-315 DOI: 10.1093/annonc/mdh058.

10. Ray-Coquard, I., Montesco, M.C., Coindre, J.M., Dei Tos, A.P., Lurkin, A., Ranchère-Vince, D. et al. (2012). Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann. Oncol.*, 23 (9), 2442-2449 DOI: 10.1093/annonc/mdr610.
11. Lurkin, A., Ducimetiere, F., Vince, D.R., Decouvelaere, A.-V., Cellier, D., Gilly, F.N. et al. (2010). Epidemiological evaluation of concordance between initial diagnosis and central pathology review in a comprehensive and prospective series of sarcoma patients in the Rhone-Alpes region. *BioMed. Central J.*, 10, 150. Retrieved from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-10-150> <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-150>.
12. Ducimetiere, F., Lurkin, A., Vince, D.R., Decouvelaere, A.-V., Peoc'h, M., Istier, L. et al. (2011). Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS ONE*, 6 (8). Retrieved from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020294>. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020294>.
13. Ryabchikov, D.A., Vorotnikov, I.K., Chkhikvadze, N.V., Mironova, E.E., Rodionova, M.V., & Mkrtchyan, V.A. (2014). Sarkomy molochnoy zhelezy. Obzor literatury [Sarcomas of the breast. Review of the literature]. *Mammologiya – Mammology*, 2, 12-15 [in Russian].
14. Putyrskiy, Yu.L., Putyrskiy, L.A., Kozlovskaya, N.A., Ilkevich, A.G., Kiselyov, O.G., & Vasilevskiy, A.V. (2010). Sarkoma molochnoy zhelezy v Belarusi [Breast Sarcoma in Belarus]. *Meditsinskiy zhurnal – Medical Journal*, 2 (32), 88-91 [in Russian].
15. Blaker, K.M., Sahoo, S., Schweichler, M.R., & Chagpar, A.B. (2010). Malignant phylloides tumor in pregnancy. *Am. Surg.*, 76 (3), 302-305. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20349661>.
16. Pasta, V., Amabile, M.I., Bizzari, M., & Monti, M. (2012). Breast sarcoma in a pregnant patient. A case report. *Ann. Ital. Chir.* Retrieved from: [http://www.annaliitalianidichirurgia.it/PDF/ONLINE/28\\_09\\_2012.pdf](http://www.annaliitalianidichirurgia.it/PDF/ONLINE/28_09_2012.pdf).
17. Warriar, S., Hwang, Y.S., Gibbings, K., Carmalt, H., & O'Toole, S. (2015). Phyllodes tumour with heterologous sarcomatous differentiation: Case series with literature review. *Int. J. Surg. Case Rep.*, 11, 91-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.02.009>.
18. Wiratkapun, C., Piyapan, P., Lertsithichai, P., & Larbcharoensub, N. (2014). Fibroadenoma versus phyllodes tumor: distinguishing factors in patients diagnosed with fibroepithelial lesions after a core needle biopsy. *Diagn. Interv. Radiol.*, 20, (1), 27-33. DOI:10.5152/dir.2013.13133 [http://www.dirjournal.org/sayilar/60/buyuk/pdf\\_DIR\\_5801.pdf](http://www.dirjournal.org/sayilar/60/buyuk/pdf_DIR_5801.pdf).
19. Malik, S., Gupta, S., Singh, S., Sharma, J., & Sen, R. (2016). Recurrent malignant phylloides tumor: a rare entity. *J. Cytol. Histol.*, 7, 387. <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7099.1000387>.
20. Somcutian, O., Buiga, R., Galatir, M., Tudor Eniu, D., Rachieru, C., Coza, D. et al. (2015). Histopathological diagnostic concordance in bone and soft tissue sarcomas between two comprehensive cancer centers from Eastern and Western Europe: a collaborative experience. *Ann. Pathol.*, 35 (1), 32-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annpat.2014.11.002>.
21. Painter, J.T., Clayton, N.P., & Herbert, R.A. (2010). Useful immunohistochemical markers of tumor differentiation. *Toxicologic Pathology*, 38, 131-141. doi: 10.1177/0192623309356449.
22. Sullivan, H.C., Edgar, M.A., Cohen, C., Kovach, C.K., Kim, K.H., & Reid, M.D. (2015). The utility of ERG, CD31 and CD34 in the cytological diagnosis of angiosarcoma: an analysis of 25 cases. *J. Clin. Pathol.*, 68, 44-50. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202629>.
23. Miettinen, M., Wang, Z.F., Sarlomo-Rikala, M., Abdullaev, Z., Pack, S.D., & Fetsch, J.F. (2013). ERG Expression In epithelioid sarcoma – a diagnostic pitfall. *Am. J. Surg. Pathol.*, 37 (10), 1580-1585. DOI:10.1097/PAS.0b013e31828de23a.
24. Noronha, Y., Raza, A., Hutchins, B., Chase, D., Garberoglio, C., Chu, P. et al. (2011). CD34, CD117, and Ki-67 expression in phyllodes tumor of the breast: an immunohistochemical study of 33 cases. *Int. J. Surg. Pathol.*, 19, 152-158. doi: 10.1177/1066896910382009.
25. Vilela, M.H., de Almeida, F.M., de Paula, G.M., Ribeiro, N.B., Cirqueira, M.B., Silva, A.L. et al. (2014). Utility of Ki-67, CD10, CD34, p53, CD117, and mast cell content in the differential diagnosis of cellular fibroadenomas and in the classification of phyllodes tumors of the breast. *Int. J. Surg. Pathol.*, 22 (6), 485-491. DOI: 10.1177/1066896914521290.
26. Ginter, P.S., Shin, S.J., Liu, Y., Chen, Z., D'Alfonso, T.M., & Metrics, P.X. (2016). Phosphohistone H3 expression correlates with manual mitotic counts and aids in identification of "hot spots" in fibroepithelial tumors of the breast. *Human Pathology*, 49, 90-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2015.10.012>.
27. Miranda, M.N., Zhang, S., Xu, S., Ruan, Q., Wang, G., & Duan, Y. (2016). Phyllodes tumor with myoepithelial phenotype: a case report. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 9 (2), 2435-2442. <http://www.ijcep.com/files/ijcep0018950.pdf>.
28. Shponka, I.S., Bondarieva, V.O., & Antonovska, Ya.V. (2009). Osnovni ta dodatkovi imunohistokhimichni kryterii u dyferentsialnii diahnozytsi pukhlynnykh ta pukhlynopodibnykh protsesiv molochnoi zalozy [The basic and additional immunohistochemical criteria in differential diagnostics of tumors and tumor-like processes of mammary gland]. *Morfologiya–Morphology, III* (2), 55-61 [in Ukrainian]. [http://www.morphology.dp.ua/\\_pub/MORPHO-2009-03-02/09sispmz.pdf](http://www.morphology.dp.ua/_pub/MORPHO-2009-03-02/09sispmz.pdf).
29. Hussin, H., Pailoor, J., & Cheng, P.S. (2013). The role of CD10 Immunohistochemistry in the grading of phyllodes tumor of the breast. *J. Int. Discipl. Histopathol.*, 1, 195-203. DOI: 10.5455/jihp.20130307011432.
30. Kumar, S., Ahmed, F., Agarwal, A., Sonkar, A., Gupta, S., & Singh, V.K. (2017). Diagnostic and prognostic role of stromal CD 10 and Ki 67 in benign and malignant phylloides tumor of breast. *Int. J. Med. Health Sci.*, 6 (2), 85-89. <http://www.ijmhs.net/journals-aid-381.html>.

Отримано 24.03.17