

¹Национальный институт рака, Киев²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

РАК ПЕДЖЕТА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



И.И. Смоланка¹, И.В. Досенко¹,
А.Д. Лобода¹, М.С. Кротович¹,
О.И. Сидорчук², И.Н. Мотузюк²

Адреса:
Мотузюк Игорь Николаевич
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: (067) 719-99-22
E-mail: 180978igor@gmail.com

Ключевые слова: рак Педжета,
рак грудной железы, морфология,
лечение.

Работа посвящена малоизученной теме современной онкоммаммологии — раку Педжета. Авторами освещены клинические и морфологические аспекты его диагностики и течения. Описаны подходы к выбору хирургического, химио- и радиотерапевтического лечения, а также собственный клинический опыт ведения пациентов с данной патологией.

ВВЕДЕНИЕ

Рак грудной железы (РГЖ) занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости среди взрослого женского населения всех экономически развитых стран мира. Статистические данные последних лет свидетельствуют о постоянном повышении заболеваемости и смертности от РГЖ в разных странах.

Среди различных проявлений РГЖ выделяют своеобразную форму, протекающую в виде поражения сосково-ареолярного комплекса (САК) грудной железы, — рак Педжета грудной железы (РПГЖ).

Рак Педжета составляет от 0,5 до 5% всех неоплазий грудной железы. Чаще такую патологию диагностируют в постменопаузе (пик в возрасте 50–60 лет). У 50% больных поражается кожа соска, у 40% возникает пальпируемая опухоль, при этом в 90–94% случаев отмечают инвазивный рост и у ½ пациентов — метастазы в лимфатических узлах. У 10% пациентов рак выявляют лишь при микроскопическом исследовании. При отсутствии пальпируемого опухолевого образования у больных определяют неинвазивную форму болезни (66–86% случаев РПГЖ *in situ*). Экстрамаммарная болезнь Педжета — редкое, трудно диагностируемое заболевание. При гистологическом исследовании в эпидермисе выявляют множественные очаги аденокарциномы, распространяющейся по волосяным фолликулам и потовым железам [1, 2].

Первые наиболее систематизированные сведения о раке Педжета относятся к XIX веку. В 1856 г. S. Velpeau впервые описал изменения САК (эритема, экзематозные изменения и т. д.), характерные для такой формы рака. Однако лишь в 1874 г. J. Paget отметил связь между этими изменениями и карциномой грудной железы. Автор на основании 15 наблюдений показал, что у всех пациентов с подобными поражениями САК в течение года развился РГЖ. Объясняя механизм возникновения подобной патологии, автор предположил, что поверхностные воспалительные изменения

кожи влияют на прилегающие структуры, последующие дегенеративные изменения в которых приводят к появлению неоплазии [1, 3].

Классическое описание J. Paget клинической картины болезни и возможного механизма ее развития позволило G. Eichsen в 1876 г. назвать эту патологию «болезнью (раком) Педжета соска грудной железы».

В отечественной литературе впервые о РПГЖ упоминает А.И. Поспелов в 1894 г. В начале XX столетия изучением этой формы рака занимались М.А. Членов и В.Л. Боголюбов, которые дополнили описанную J. Paget клиническую картину болезни новыми симптомами.

Наиболее значимым исследованием РПГЖ была работа Jacobeus (1904 г.), в которой автор определил заболевание как внутритротоковый рак. Однако существовало мнение, что указанное состояние является предраковым, проявляющимся в дегенеративных изменениях, происходящих при хронических кожных воспалительных процессах и т. д. Только после идентификации G. Thin злокачественной природы клеток Педжета возникла так называемая эпидермотропная теория, которая опирается на тот факт, что клетки Педжета по происхождению являются клетками протокового рака, мигрирующими вдоль базальных мембран протоков в эпидермис соска [3, 4].

In situ-трансформирующая теория РПГЖ предполагает малигнизацию или дегенерацию уже существующих клеток, определяя клетки Педжета как злокачественные кератициты, возникающие *in situ* [2, 5]. Согласно этой теории, РПГЖ — независимый процесс, поражающий эпидермис соска и прилегающую ткань грудной железы.

В соответствии с данными клиники Мейо (2011 г., США), анамнез РПГЖ до установления правильного диагноза может составить в среднем 6–8 мес. Первоначально практически всегда подвергается поражению сосок, в последующем в патологический процесс вовлекается окружающая кожа (рис. 1).



Рис. 1. Поражение САК при РПГЖ [25]

Уже на более поздних стадиях РПГЖ возникают изъязвления и деструкция САК, возможны обильные кровянистые выделения из пораженных участков. Кроме того, отмечают втяжение соска, его уплощение за счет роста прилегающей опухоли. Эти клинические особенности составляют симптомокомплекс, отличающий РПГЖ от отечно-инфильтративного РГЖ, для которого характерна диффузная эритема грудной железы и вторичное поражение кожи соска и ареолы [4].

Следует помнить, что существует асимптомный РПГЖ, который диагностируют только при гистологическом исследовании [6–8].

Выделяют 3 основных варианта изменений при РПГЖ:

- только в области САК;
- изменения соска и ареолы при наличии опухолевого узла в грудной железе;
- только опухолевый узел в грудной железе при клиническом исследовании, сочетающийся с гистологически выявленным РПГЖ [9].

По клиническому течению различают следующие формы болезни Педжета:

- острый экзематид — характеризуется гиперемией и мелкой зернистостью на поверхности соска, мокнутием, иногда изъязвлением соска;
- хронический экзематид — на протяжении длительного времени протекает под маской хронической экземы соска с образованием корок, после слущивания которых образуется мокнущая поверхность со слегка приподнятыми краями (вал инфильтрации); возможно отделение вязкого экссудата;
- псориатическая форма — характеризуется наличием в области соска сухих слущивающихся чешуек [7].

Также выделяют редкие формы РПГЖ, такие как пигментный РПГЖ. В литературе описан случай такого заболевания [10, 11].

Пигментный РПГЖ является редким вариантом болезни Педжета [11, 12]. Он также поражает сосок, но часто выходит за пределы САК (рис. 2). Клинически видимая пигментация вызвана обильностью гранул меланина, которые рассеяны

в эпидермисе и дерме (рис. 3). Тщательное гистологическое исследование является обязательным для исключения злокачественной меланомы, так как она клинически и гистопатологически похожа на пигментный РПГЖ [11, 13, 14].



Рис. 2. Пигментный РПГЖ [26]

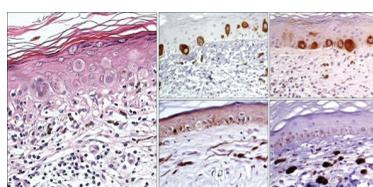


Рис. 3. Гистологическая картина пигментного РПГЖ [26]

Женщинам, имеющим клинические признаки РПГЖ, требуется собрать анамнез, пройти физикальное и инструментальное обследование грудных желез. Любое образование, выявленное в грудной железе, должно быть оценено согласно стандартам NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [15]. При маммографическом исследовании следует обратить внимание на толщину кожи в области соска и ареолы, степень втянутости соска, наличие субареолярного или более диффузного скопления микрокальцинатов, а также определить размер и локализацию имеющегося опухолевого узла. Магнитно-резонансная томография перспективна при визуализации изменений в соске без клинических проявлений. Кроме того, магнитно-резонансная томография позволяет отличить нормальный сосок от пораженного, провести дифференцировку опухоли в ткани ареолы от злокачественных образований с вовлечением центрального отдела грудной железы [2, 16].

Для гистологического подтверждения диагноза необходима биопсия кожи САК в области поражения с изучением всей толщины эпидермиса. Цитологическое исследование предполагает взятие соскоба с патологически измененного участка.

В настоящее время для подтверждения РПГЖ также применяют реакции с раково-эмбриональным антигеном, муцином и протеином c-erB-2. Значительно облегчает диагностику заболева-

ния иммуногистохимическое исследование с использованием цитокератина эпителиально-мембранного антигена и онкобелка c-erB-2. При негативном ответе необходимо провести открытую биопсию, учитывая значительное сходство внешних проявлений РПГЖ с дерматологическими заболеваниями, отсутствие у врачей общей клинической практики необходимых знаний о раковой природе таких изменений и установление неправильного диагноза.

Гистологическая особенность болезни заключается в том, что в опухолевое поле вовлекается не только паренхима, как при обычном раке, но и область соска и устья крупных протоков. Клетки Педжета — результат своеобразной трансформации росткового слоя эпидермиса. Сначала он слабо вовлекается в патологический процесс (начальная стадия), затем утолщается и образует бляшку — развивается эпителиома, которая обуславливает возникновение инфильтрата (эпителиоматозная стадия) [6, 17]. В устьях крупных протоков происходят аналогичные изменения. Для этого заболевания характерен медленный рост (рис. 4).

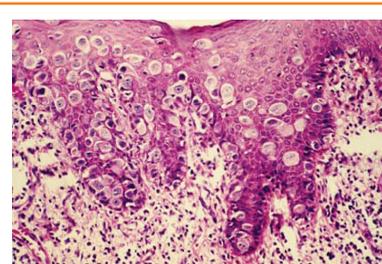


Рис. 4. РПГЖ: инфильтрация эпидермиса соска крупными полиморфными клетками с обильной цитоплазмой [27]

Схема лечения при РПГЖ зависит от степени распространенности опухолевого процесса, а также наличия или отсутствия неблагоприятных факторов прогноза.

Хирургическое лечение больных РПГЖ традиционно предполагает выполнение мастэктомии. Отечественные стандарты терапии тоже рекомендуют модифицированную мастэктомию как основной метод хирургического лечения пациентов с указанным диагнозом. В то же время выполнение реконструкции грудной железы как ауто-, так и/или аллотрансплантатами не влияет на отдаленные результаты. Проведено множество исследований по изучению эффективности разных методов лечения при РПГЖ [1, 18–20].

В Мичиганском университете включено в исследование 36 больных РПГЖ, без ассоциированного РГЖ, которым были выполнены органосохраняющие

оперативные вмешательства. Средний срок наблюдения составил 113 мес. У 11% пациенток развился рецидив заболевания. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 91% [21].

Южнокорейское исследование, в котором проанализированы результаты лечения 104 больных РПГЖ, было посвящено ассоциированным с РГЖ формам заболевания. У 97 (93,2%) пациенток выявлен ассоциированный инвазивный или неинвазивный РГЖ. 92 (88,5%) больным выполнена мастэктомия, 12 (11,5%) — органосохраняющие операции (ОСО). Оценена 10-летняя безрецидивная заболеваемость, выявлены 4 локорегиональных рецидива (3 — после мастэктомии и 1 — после ОСО). В результате исследования сделаны следующие выводы. РПГЖ почти всегда связан с РГЖ. ОСО не повышают риск развития рецидива по сравнению с мастэктомией [22].

Отдаленные результаты других исследований приведены в табл. 1.

Эти данные подтверждают целесообразность проведения органосохраняющего лечения при РПГЖ [20-22, 25].

Учитывая то, что удаление центральных квадрантов значительно изменяет форму и в меньшей степени — размер грудной железы, большинство авторов рекомендуют использовать приемы пластической хирургии в оперативном вмешательстве при этой патологии [25]. Естественно, каждая из перечисленных методик в этом случае подразумевает ее применение с полным удалением САК (табл. 2).

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют возможность достижения удовлетворительного локального контроля при ОСО, которые включают резекцию САК с определением чистоты краев резекции вдоль всей линии резекции с последующей лучевой терапией как методом выбора [2, 20].

Для РПГЖ, не ассоциированного с РГЖ, рекомендовано органосохраняющее лечение, включающее удаление САК с негативными краями резекции по прилегающей ткани грудной железы. Если ассоциированная опухоль находится в другом месте грудной железы, оперативное вмешательство включает удаление САК с негативными краями резекции и удаление периферического



Рис. 5. Принципы лечения больных РПГЖ, предложенные NCCN [11]
ГЖ — грудная железа; УЗИ — ультразвуковое исследование

рака с использованием стандартной органосохраняющей техники с достижением чистоты краев резекции [26]. Нет необходимости удалять САК и периферический рак с одного разреза. Мастэктомия или подкожная мастэктомия с удалением САК также остаются операциями выбора [19, 27].

Регионарная лимфодиссекция не обязательна при ОСО, которая используется для лечения больных РПГЖ с прилегающей протоковой карциномой *in situ* DCIS при отсутствии подтвержденного инвазивного РГЖ [28].

Адювантная полихимиотерапия при РПГЖ целесообразна у больных с прогностически неблагоприятными факторами: молодой возраст, мультицентрический рост, отрицательные рецепторы, высокие степень злокачественности и пролиферативный индекс. При наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах полихимиотерапия обязательна вне зависимости от факторов прогноза. Оптимально применение препаратов антрациклинового ряда (схемы FAC, AC), а также таксанов в монорежиме или в сочетании с антрациклинами.

Лучевая терапия при операбельных формах РПГЖ рекомендована в случае поражения более 4 регионарных лимфа-

тических узлов, при ОСО адъювантное облучение оставшейся части грудной железы обязательно.

Гормонотерапию проводят при гормонозависимых типах РПГЖ.

Принципы лечения больных РПГЖ, предложенные NCCN в 2011 г., представлены на рис. 5.

Прогноз при РПГЖ прямо зависит от поражения регионарных лимфатических узлов. При отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах 5- и 10-летняя выживаемость составляет 85 и 79%, а при метастатическом поражении лимфатических узлов — 32 и 28% соответственно [7, 18].

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Нами проанализированы результаты ОСО и реконструктивного хирургического лечения 34 больных РПГЖ с распространением опухоли T1–2N0–1M0 за период 2008–2015 гг. Средний возраст пациенток составил 52±3,1 года. В 31 (91,2%) случае РПГЖ был ассоциирован с инфильтративной формой РГЖ, и только у 3 (8,8%) пациенток РПГЖ не выходил за пределы САК.

Всем пациенткам с «изолированным» РПГЖ были выполнены ОСО с использованием техники Гризотти. Кроме того, эта процедура проведена у 5 (14,7%) больных РПГЖ с ассоциированным РГЖ (рис. 6, 7).

У 2 (5,9%) пациенток была применена техника L. Ribeiro. У 4 (11,8%) выполнена ОСО по типу «инвертированного Т», в 2 (5,9%) случаях — S-техника.

Мастэктомию в модификации Очин-класа — Маддена с одномоментной реконструкцией грудной железы TRAM-лоскутом применили у 6 (17,6%) больных РПГЖ. Мастэктомию этой же модификации с одномоментной реконструкцией торакодорсальным лоскутом

Таблица 1. Отдаленные результаты ОСО у больных РПГЖ

Исследования	Количество пациентов	Среднее время наблюдения, мес	Локорегиональный рецидив	Отдаленные метастазы
Reitjens et al., 2007 [22]	48	74	3,0%	13,0%
Clough et al., 2003 [23]	101	46	6,9%	12,9%
Shrenk et al., 2006 [24]	125	32	0,8%	2,4%

Таблица 2. Выбор объема ОСО у больных РПГЖ в зависимости от размера грудной железы

Размер грудной железы		
Малый	Средний	Большой с птозом
В- или S-техника	Техника Гризотти	Техника Гризотти
Техника «batwing»	В- или S-техника	Техника «инвертированного Т»
	Техника «batwing»	Техника L. Ribeiro



Рис. 6. Разметка грудной железы перед операцией Гризотти



Рис. 7. Пациентка после операции Гризотти

онарный рецидив заболевания возник в 1 (2,9%) случае после ОСО (S-техника), а отдаленные метастазы — у 2 (5,9%) пациенток после модифицированной мастэктомии с эндопротезированием.

Выводы

РПГЖ остается не полностью изученным заболеванием, до сих пор не разработано четкого алгоритма лечения. Учитывая, что практически во всех случаях такой патологии определяется ассоциированный РГЖ, терапию при РПГЖ проводят в зависимости от стадии болезни и ее биологической агрессивности. Выполнение ОСО у больных РГЖ не ухудшает отдаленные результаты лечения этой категории пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Летягин В.П. (ред.) (2000) Опухоли молочной железы (клиника, диагностика, лечение, прогноз). Ярк, Москва, 393 с.
2. Погодина Е.М. (1994) Рак Педжета молочной железы. Клиника, диагностика, лечение. Дисс.... канд. мед. наук. Москва.
3. Kawase K., Dimaio D.J., Tucker S.L. et al. (2005) Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann. Surg. Oncol.*, 12(5): 391–397.
4. Харченко В.П., Рожкова Н.И. (ред.) (2009) Маммология: национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 328 с.
5. Захарцева Л.М., Дятел М.В., Григорук А.В. (2007) Морфологическая диагностика рака молочной железы. Морион, Киев, 68 с.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.И. (ред.) (2005) Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. МИА, Москва, 2798 с.
7. Chen C.Y., Sun L.M., Anderson B.O. (2006) Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer*, 107(7): 1448–1458.
8. Kinoshita S., Yoshimoto K., Kyoda S. et al. (2007) Malignant melanoma originating on the female nipple: a case report. *Breast Cancer*, 14(1): 105–108.
9. Lin C.H., Lee H.S., Yu J.C. (2007) Melanoma of the nipple mimicking Paget's disease. *Dermatol. Online J.*, 13(2): 18.
10. Petersson F., Ivan D., Kazakov D.V. et al. (2009) Pigmented Paget disease — a diagnostic pitfall mimicking melanoma. *Am. J. Dermatopathol.*, 31: 223–226.

11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2011. № 2.
12. Piekarski J., Jeziorski A., Baklinska M. et al. (2004) Patients with Paget disease of nipple and with palpable mass in breast have unfavorable prognosis. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 23(1): 33–37.
13. Семиглазов В.В. (2004) Карцинома in situ молочной железы — морфологические и клинические проблемы. *Практ. онкол.*, С.-Петербург, 51–63.
14. Giovannini M., D'Atri C., Piubello Q. et al. (2006) Mammary Paget's disease occurring after mastectomy. *World J. Surg. Oncol.*, 9: 51 [abstract].
15. Lopes Filho L.L., Lopes I.M., Lopes L.R. et al. (2015) Mammary and extramammary Paget's disease. *An. Bras. Dermatol.*, 90(2): 225–231.
16. Subramanian A., Birch H., Avinchey R. et al. (2007) Paget's disease of uncertain origin: case report. *Surg. Oncol.*, 6(4): 12 [abstract].
17. Sugai M., Murata K., Kimura N. et al. (2002) Adenoma of the nipple in an adolescent. *Breast Cancer*, 9(3): 254–256.
18. Schrenk P., Huemer G.M., Sir A. et al. (2006) Tumor quadrantectomy combined with reduction mammoplasty for the treatment of breast cancer. *Eur. Surg.*, 38: 424–432.
19. Marshall J.K., Griffith K.A., Haffty B.G. et al. (2003) Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer*, 1(9): 2142–2149.
20. Piekarski J., Kubiak R., Jeziorski A. (2003) Clinically silent Paget disease of male nipple. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 22(3): 495–496 [abstract].
21. Tibor Tot (2011) *Breast Cancer: A Lobar Disease*. Springer, 216 p.
22. Reitjens M., Urban C.A., Rey P.C. et al. (2007) Long-term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. *Breast*, 16(4): 38–395.
23. Clough K.B., Lewis J.S., Couturaud B. et al. (2003) Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann. Surg.*, 1(237): 2634.
24. Schrenk P., Huemer G.M., Sir A. et al. (2006) Tumor quadrantectomy combined with reduction mammoplasty for the treatment of breast cancer. *Eur. Surg.*, 1(38): 424–432.
25. Lage D., de Almeida Volpini C., da Glória Sasseron M. et al. (2010) Paget's disease: the importance of the specialist. *An. Bras. Dermatol.*, 85(3): 36–369 (<http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962010000300011>).
26. Lee E.A., Kim H.S., Kim H.O., Park Y.M. (2011) Pigmented mammary Paget disease with reticulated features: a rare variant of mammary Paget disease. *Ann. Dermatol.*, 23(1): 73–75 (<https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.1.73>).
27. Kandil D. (2012) Breast malignant, males, children in situ carcinoma Paget's disease. *PathologyOutlines.com*. (<http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantpaget.html>).

с эндопротезированием силиконовыми имплантатами — у 5 (14,7%) пациенток. Подкожная мастэктомия с удалением САК и одновременным эндопротезированием силиконовыми имплантатами была использована у 5 (14,7%) больных РПГЖ.

Медиана периода наблюдения составила 33 мес. За это время локореги-

Рак Педжета грудной залози

I.I. Smolanka¹, I.V. Dosenko¹, A.D. Loboda¹, M.S. Krotevich¹, O.I. Sydorчук², I.M. Motuzjuk²

¹Національний інститут раку, Київ

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Резюме. Робота присвячена маловивченій темі сучасної онкомамології — раку Педжета. Авторами висвітлено клінічні та морфологічні аспекти його діагностики та перебігу. Описано підходи до вибору хірургічного, хіміо- та радіотерапевтичного лікування, а також власний клінічний досвід ведення пацієнтів з цією патологією.

Ключові слова: рак Педжета, рак грудної залози, морфологія, лікування.

Paget cancer of the breast

I.I. Smolanka¹, I.V. Dosenko¹, A.D. Loboda¹, M.S. Krotevich¹, O.I. Sydorчук², I.M. Motuzjuk²

¹National Cancer Institute, Kyiv

²O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Summary. The work is devoted to the understudied topic of modern oncomammology — Paget's cancer. The authors clarified the clinical and morphological aspects of its diagnosis and course. The approaches of the choice of surgical, chemo- and radiotherapeutic treatment, as well as his own clinical experience of managing patients with this pathology are described.

Key words: Paget's cancer, breast cancer, morphology, treatment.