

РАК ПЕДЖЕТА ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ВЛАСНИХ ДАНИХ



О.С. Зотов, М.О. Яновицька

Адреса:

Яновицька Марія Олександрівна
01601, Київ, просп. Перемоги, 34
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця
E-mail: mariyazhezherun@yandex.ru

32

Рак Педжета становить 1–4,3% усіх злоякісних пухлин грудної залози. Оскільки патологія є рідкісною, на сьогодні не існує рекомендацій, що ґрунтуються на великих рандомізованих дослідженнях, які регламентували б оптимальну тактику лікування. Нами проведено ретроспективне дослідження особливостей діагностики і терапії 17 хворих на рак Педжета віком 34–87 років (дослідна група), які протягом 2001–2013 рр. проходили лікування в клініці онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця на базі хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру. У контрольну групу (n=24) залучено пацієток з іншими гістологічними формами злоякісних пухлин грудної залози в I–II стадії. У ході дослідження виявлено, що зазначена патологія у більшості випадків асоціюється з інвазивним компонентом (82%) та експресією HER2/neu. Рівень 3-річної загальної виживаності хворих на рак Педжета I–II стадії не відрізняється від аналогічного показника при інших гістологічних типах раку грудної залози.

Рак Педжета (РП) — рідкісне захворювання сосково-ареолярного комплексу грудної залози. Хвороба вперше була описана британським патологом та хірургом сером Джеймсом Педжетом у 1874 р. [1]. За різними даними, РП становить 1–4,3% усіх пухлин грудної залози [2]. У зв'язку з тим, що ця патологія не часто зустрічається в популяції, на сьогодні не існує рекомендацій, що ґрунтуються на великих рандомізованих дослідженнях, які б регламентували оптимальну тактику лікування.

Після виділення РП як самостійної нозологічної одиниці було запропоновано дві теорії щодо його патогенезу, з яких епідермальна вважається нині найбільш прийнятною. За цією теорією, клітини Педжета — це похідні протокової аденокарциноми, що мігрували з паренхіми грудної залози до шкіри [3]. Інша теорія наголошує на тому, що клітини Педжета — похідні епідермісу шкіри, проте за цією версією факт появи в більшості випадків асоційованої аденокарциноми залишається не з'ясованим [4].

Етіологічні чинники РП невідомі. Середній вік хворих, за різними даними, становить 56–57 років, найбільша група ризику — жінки в період менопаузи [5]. Хвороба Педжета може виникати і як друга метакронна пухлина після операцій на грудній залозі при збереженні сосково-ареолярного комплексу. При цьому найбільша група ризику — пацієнти з ER- та PR-негативною аденокарциномою, з гіперекспресією HER2/neu [6, 20].

За TNM класифікацією, хвороба Педжета, що не пов'язана з інвазивною

карциномою, класифікується як *tumor in situ*, проте в більшості випадків (92–100%) вона поєднана з протоковою аденокарциномою, що міститься в паренхімі залози [7]. У такому випадку її класифікують на основі характеристик і розмірів пухлини в паренхімі, при цьому наявність РП має бути зафіксованою [8]. Близько 50% аденокарцином, пов'язаних із РП, можна пропальпувати [4]. Проте, якщо пухлина пальпаторно не визначається, це не виключає наявності аденокарциноми у грудній залозі. Більшість пухлин, що асоційовані з РП, містяться поблизу сосково-ареолярного комплексу, однак інші локалізації теж можливі. Відзначають також мультифокальний ріст пухлин (41%) [9].

Як правило, від перших симптомів до встановлення діагнозу проходить не менше 6–8 міс. Одним із перших проявів може бути симптом Краузе — потовщення соска. Найчастішими скаргами при РП є виразки в ділянці соска, не виключена кровоточивість [10]. Менш характерними ознаками цього захворювання може бути еритема, екзематозні зміни. Зміни сосково-ареолярного комплексу можуть поширюватися і за його межі. У рідкісних випадках РП може проявлятися гіперпігментацією [11]. Описано також випадки безсимптомного перебігу, коли РП став випадковою морфологічною знахідкою у препараті після мастектомії [4]. Різноманітність клінічних проявів ускладнює диференційну діагностику, яку необхідно проводити із запальними захворюваннями шкіри (екзема, контактний дерматит) [12],

Ключові слова: рак грудної залози, рак Педжета, диференційна діагностика раку Педжета, лікування раку Педжета.

псоріазом, сифілітичним шанкром, хворобою Боуена [13], меланоною [14].

Велика ймовірність наявності протокової аденокарциноми при клінічно встановленому діагнозі РП змушує вдаватися до додаткової поглибленої діагностики. Якщо пухлина виявляється при фізикальному обстеженні, то для подальшої діагностики доцільним є застосування мамографії. Проте при негативних результатах пальпації слід очікувати також негативний результат мамографічного дослідження [15]. У таких випадках доцільним є проведення додатково ультразвукового дослідження, яке може вказати на гіпоехогенні ділянки, розширені протоки та потовщення шкіри [16]. На думку деяких авторів, оптимальним вибором у такому разі є проведення магнітно-резонансної томографії, яка може вказати на наявність пухлини *in situ* у випадках, коли клінічно її неможливо запідозрити [15, 17].

Золотим стандартом діагностики є біопсія, під час якої виявляють клітини Педжета — злоякісні клітини з гіперхромним ядром і світлою цитоплазмою, що містить муцин [18]. Найчастіше вони локалізовані у базальному шарі епідермісу. Абсолютно необхідним етапом для встановлення діагнозу є імуногістохімічне дослідження, при якому констатують позитивну реакцію на CK7, ЕМА, СЕА та муцин [19]. За рецепторним профілем РП найчастіше PR- та ER-негативний, із гіперекспресією HER2/neu. Наявність останнього також вказує на високий ризик виникнення асоційованої аденокарциноми у грудній залозі [20].

Протягом останніх 20 років у лікуванні РП намітилася явна тенденція до органозберігаючої хірургії [21–23]. Ще у 80-х роках ХХ ст. мастектомія була операцією вибору [24]. Проте рандомізовані дослідження, проведені у 2000–2002 рр., з тривалим терміном спостереження показали, що органозберігаючі операції при пухлинах грудної залози не більше 2 см не впливають на загальну та безрецидивну виживаність, після чого з'явилися нові можливості для оперативного лікування [25, 26].

Деякі досліджень (n=61 [27], n=48 [28]) вказують на те, що широке висічення не може бути операцією вибору при РП, оскільки існує високий ризик розвитку рецидиву (40 та 33% відповідно). Серед інших варіантів лікування — центральна квадрантектomia, секторальна резекція, лампектомія з подальшою променевою терапією, а також застосування лише променевої терапії [29]. При відмові пацієнта від оперативного втручання, а також наявності абсолютних протипоказань при неінвазивній формі РП альтернативою може бути також криодеструкція [30]. Для запобігання надлишковому обсягу операції та повторним хірургічним втручанням рекомендовано досліджувати «сторожовий» лімфовузол [31].

Нами проведено ретроспективне дослідження особливостей діагностики і терапії 17 хворих на РП віком 34–87 років (середній вік 58,8±1 рік), які протягом 2001–2013 рр. проходили лікування в клініці онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця на базі хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру. Протягом цього періоду в клініку поступила 41 пацієнтка з підозрою на злоякісне новоутворення в ділянці сосково-ареолярного комплексу, яким було проведено оперативне лікування. За результатами патогістологічного дослідження операційного матеріалу РП діагностовано у 17 жінок (42% прооперованих), які сформували дослідну групу. У 24 пацієнток (контрольна група) виявлено рак грудної залози іншої гістологічної будови (протоковий, часточковий, папілярний, слизовий). Статистичну обробку виконано за критерієм χ^2 із застосуванням програми MS Excel. Розподіл пацієнток за стадією наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Розподіл пацієнток за стадією РП

Стадія	Дослідна група, n (%)	Контрольна група, n (%)
I (T1N0M0)	14 (82)	9 (37)
IIa (T2N0M0)	2 (11)	15 (63)
0 (TisN0M0)	1 (7)	–
Усього	17 (100)	24 (100)

Оцінку результатів лікування проведено за даними госпітального канцерреєстру.

Основна скарга пацієнток із РП при поступленні — наявність утворення та/або виразки в ділянці соска.

У дослідній групі у 6 з 17 пацієнток проведено імуногістохімічне дослідження, результати якого наведено в табл. 2.

Таблиця 2. Результати імуногістологічного дослідження у дослідній групі

Результат імуногістохімічного дослідження	Кількість пацієнток
ER-, PR-, HER2/new+	3
ER-, PR-, HER2/new-	2
ER+, PR+, HER2/new+	1

У дослідній та контрольній групах пацієнткам виконано різні за обсягом оперативні втручання. Порівняльні дані за оперативним лікуванням хворих дослідної та контрольної груп наведено у табл. 3.

Широку секторальну резекцію та центральну лампектомію грудної залози з регіонарною лімфодисекцією проведено у пацієнток, у яких РП не був асоційований із внутрішньотканним компонентом.

Таблиця 3. Типи оперативного втручання у пацієнток обох груп

Тип оперативного втручання	Дослідна група, n (%)	Контрольна група, n (%)
Мастектомія за Мадденом	7 (41)	14 (54)
Мастектомія за Пейті	5 (29)	7 (31)
Ампутація грудної залози	2 (12; віком старше 70 років)	3 (15)
Широка секторальна резекція	1 (6)	–
Центральна лампектомія грудної залози з регіонарною лімфодисекцією	2 (12)	–

У дослідній групі 5 (29%) хворих отримали променевою терапію, 3 (18%) — хіміотерапію. У контрольній групі 14 (58%) пацієнток пройшли курс променевої терапії, у 6 (25%) застосовували хіміотерапію.

3-річна загальна виживаність у дослідній групі (пацієнтки, що одержували лікування до 2010 р.) становила 100% (n=15), у 1 пацієнтки розвивався рецидив. У контрольній групі 3-річна загальна виживаність становила 96% (n=23), безрецидивна — 92% (n=22). Різниця статистично незначуща.

ВИСНОВКИ

1. РП у більшості випадків асоційований з інвазивним компонентом (82%) та з експресією HER2/neu.

2. Протягом 2001–2013 рр. у 82% випадків проведено радикальні мастектомії з приводу РП.

3. Рівень 3-річної загальної виживаності хворих на РП I–II стадії не відрізняється від аналогічного показника при інших гістологічних типах раку грудної залози.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Paget J. (1874) On the disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. St Bartholomews Hospital Report, 10: 87–89.
2. Lev-Schelouch D., Sperber F., Gat A. et al. (2003) Paget's disease of the breast. Harefuah, 142(6): 485.
3. Sandoval-Leon A., Drews-Elger K., Gomez-Fernandez C. et al. (2013) Paget's disease of the nipple. Breast Cancer Res. Treat., 141: 1–12.
4. Sakorafas G., Blanchard K., Sarr M. (2001) Paget's disease of the breast. Cancer Treat. Rev., 27(1): 9–18.
5. Сосновских И.А. (2005) Рак Педжета молочной железы: лечение, прогноз: дис... канд. мед. наук. Москва: 140 с.
6. Lohsirivat V., Martella S., Rietjens M. et al. (2012) Paget's disease as a local recurrence after nipple-sparing mastectomy: clinical presentation, treatment, outcome, and risk factor analysis. Ann. Surg. Oncol., 19(6): 1850–1855.
7. Marques-Costa J., Cuzzi T., Carneiro S. et al. (2012) Paget's disease of the breast. Skin Med., 10(3): 160–165.
8. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. (2011) IJCC.
9. Kothari A., Beechey-Newman N., Hamed H. et al. (2002) Paget disease of the nipple: A multifocal manifestation of higher-risk disease. Cancer, 95: 1–7.
10. Geffroy D., Doutriaux-Dumoulin L., Labbe-Devilliers C. et al. (2011) Paget's disease of the nipple and differential diagnosis. J. Radiol., 92(10): 889–898.
11. Rayne S., Santa C. (1992) Anaplastic Paget's disease. Am. J. Surg. Pathol., 16(11): 1085–1091.
12. Mitchell S., Lachica R., Randall M., Beech D.J. (2006) Paget's disease of the breast areola mimicking cutaneous melanoma. Breast J., 12(3): 233–236.
13. Trebska-McGowan K., Terracina K., Takabe K. (2013) Update on the surgical management of Paget's disease. Gland Surg., 2: 10.
14. Günhan-Bilgen I., Oktay A. (2006) Paget's disease of the breast: clinical, mammographic, sonographic and pathologic findings in 52 cases. Eur. J. Radiol., 60(2): 256–263.
15. Morrogh M., Morris E., Liberman L. et al. (2007) The predictive value of ductography and magnetic resonance imaging in the management of nipple discharge. Ann. Surg. Oncol., 14(12): 3369–3377.

16. Eusebi V., Mai K.T., Taranger-Charpin A. (2003) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Pres, Lyon: 104–105.

17. Vielh P., Validire P., Kheirallah S. et al. (1993) Paget's disease of the nipple without clinically and radiologically detectable breast tumor. Histochemical and immunohistochemical study of 44 cases. *Pathol. Res. Pract. J.*, 189(2): 150–155.

18. Lohsiriwat V., Martella S., Rietjens M. et al. (2012) Paget's disease as a local recurrence after nipple-sparing mastectomy: clinical presentation, treatment, outcome, and risk factor analysis. *Ann. Surg. Oncol.*, 19(6): 1850–1855.

19. Jamali F., Ricci A., Deckers P. et al. (1996) Paget's disease of the nipple-areola complex. *Surg. Clin. North America*, 76: 365–381.

20. Dalberg K., Hellborg H., Wärnberg F. et al. (2008) Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res. Treat.*, 111(2): 313–319.

21. Kawase K., Dimaio D., Tucker S. et al. (2005) Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann. Surg. Oncol.*, 12(5): 391–397.

22. Chaudary M., Millis R., Lane E. et al. (1986) Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res. Treat.*, 8(2): 139–146.

23. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New Engl. J. Med.*, 347: 1227–1232.

24. Dongen J., Voogd A., Fentiman I. et al. (2000) Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J. Nat. Cancer Institute*, 92: 1143–1150.

25. Dixon A., Galea M., Ellis I. et al. (1991) Paget's disease of the nipple. *Brit. J. Surg.*, 78: 722–723.

26. Polgar C., Orosz Z., Kovacs T. et al. (2002) Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple:

a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Study of 61 patients. *Cancer*, 94: 1904–1905.

27. Stockdale A., Brierley J., White W. et al. (1989) Radiotherapy for Paget's disease of the nipple: a conservative alternative. *Lancet*, 2: 664–666.

28. Rzaca M., Tarkowski R. (2013) Paget's disease of the nipple treated successfully with cryosurgery: a series of cases report. *Cryobiology*, 67(1): 30–33.

29. Caliskan M., Gatti G., Sosnovskikh I. et al. (2008) Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res. Treat.*, 112(3): 513–521.

30. Rzaca M., Tarkowski R. (2013) Paget's disease of the nipple treated successfully with cryosurgery: a series of case report. *Cryobiology*, 67(1): 30–33.

31. Caliskan M., Gatti G., Sosnovskikh I. et al. (2008) Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res. Treat.*, 112(3): 513–521.

Рак Педжета грудной железы: обзор литературы и ретроспективный анализ собственных данных

А.С. Зотов, М.А. Яновицкая

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

Резюме. Рак Педжета составляет 1–4,3% всех злокачественных опухолей грудной железы. Поскольку патология является редкой, на сегодня не существует рекомендаций, основанных на базе крупных рандомизированных исследований, которые регламентировали бы оптимальную тактику лечения. нами проведено ретроспективное исследование особенностей диагностики и терапии 17 больных раком Педжета в возрасте 34–87 лет (исследуемая группа), которые в течение 2001–2013 гг. проходили лечение в клинике онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца на базе хирургического отделения Киевского городского клинического онкологического центра. В контрольную группу (n=24) вошли пациентки с другими гистологическими формами злокачественных опухолей грудной железы в I–II стадии. В ходе исследования выявлено, что данная патология в большинстве случаев ассоциируется с инвазивным компонентом (82%) и с экспрессией HER2/неу. 3-Летняя общая выживаемость больных раком Педжета I–II стадии не отличается от аналогичного показателя при других гистологических типах рака грудной железы.

Ключевые слова: рак грудной железы, рак Педжета, дифференциальная диагностика рака Педжета, лечение при раке Педжета.

Paget's disease of the nipple: review of the literature and retrospective evaluation of own data

O.S. Zotov, M.O. Yanovytska

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Summary. Paget's disease of the nipple composes 1–4.3% of all breast tumors. Due to the fact that this pathology is uncommon in the population, today there are no recommendations based on large randomized studies that would regulate the optimal treatment strategy. A retrospective research about the features of diagnostics and treatment of Paget's disease of the nipple was made. It included 17 patients with Paget's disease of the nipple (age from 34 to 87) that had been treated during the 2001–2013 in Bogomolets National Medical University Oncology Clinic based on the surgical department of Municipal Clinical Cancer Center. 24 patients (control group) were diagnosed of I–II stage breast cancer of other histological structure. The study revealed that Paget's disease of the nipple often occurs with invasive component (82%) and expressing HER2/new. The 3-year overall survival of patients with Paget's I–II stage cancer is not different from the one of other breast cancer histological types.

Key words: breast cancer, Paget's disease, differential diagnostics of Paget's disease, treatment of Paget's disease.