

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАКА ПЕДЖЕТА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ

Канд. мед. наук Л. В. СИНЯВИНА, канд. мед. наук М. В. САДЧИКОВА

Харьковский областной клинический онкологический центр, Украина

Рассмотрены случаи заболевания раком Педжета молочной железы с изолированным поражением соска и ареолы после органосохраняющего оперативного лечения. Проведен анализ его клинических проявлений, данных обследования и течения при динамическом наблюдении после лечения, что позволило ретроспективно оценить злокачественность процесса.

Ключевые слова: рак Педжета молочной железы с изолированным поражением ареолы и соска, клиника, диагностика, лечение.

Рак Педжета молочной железы (РПМЖ) — особая разновидность рака, для которой характерно экземоподобное поражение соска с развитием опухоли в самой железе [1]. Это достаточно редкое заболевание составляет от 0,5 до 5% всех случаев неоплазии молочной железы, всегда сочетается с протоковым инфильтративным или неинфильтративным раком [2]. В эпидермисе соска, преимущественно в его глубоких отделах, определяются крупные клетки с бледно окрашенной цитоплазмой, образующие гроздеподобные скопления, но их прорастания в дерму не отмечено. Клетки Педжета обнаруживаются также в выводных протоках молочной железы и в придатках кожи.

Определены три варианта изменений при РПМЖ: 1) только в области сосково-ареолярного комплекса; 2) изменения соска и ареолы при наличии опухолевого узла в молочной железе; 3) только опухолевый узел в молочной железе при клиническом обследовании и в сочетании с гистологически (как находка) выявленным раком Педжета соска и ареолы.

Актуален вопрос лечения больных раком Педжета с поражением только соска без наличия опухоли в молочной железе. Согласно принятой классификации рака молочной железы данный процесс трактуется как рак *in situ* [3]. Существуют две теории развития такой формы рака: пролиферация злокачественных клеток в пределах протоковой системы; транзитная — *Ca in situ* является интраэпителиальным этапом развития инвазивного рака молочной железы [2]. Эпидермотропная теория развития данной формы рака опирается на тот факт, что клетки Педжета по происхождению являются клетками протокового рака, мигрирующими вдоль базальных мембран протоков в эпидермис соска. Подтверждением данного факта может служить общность иммунологических реакций, которые демонстрируют клетки Педжета и инфильтративного протокового рака, определенные иммуногистохимически.

Хирургический этап — неотъемлемый компонент комбинированной терапии рака молочной железы. Однако если для его типичных морфологических вариантов многочисленными рандомизированными исследованиями определен «золотой стандарт» операций, то для РПМЖ с поражением только соска этот вопрос продолжает обсуждаться [3]. Подобная ситуация связана прежде всего с практически невозможной адекватной оценкой зачастую единичных наблюдений. Большинство исследователей склоняются к тому, что вследствие своеобразной биологии и локализации опухоли стандартом в хирургическом лечении РПМЖ должна быть радикальная мастэктомия с сохранением одной или обеих грудных мышц, которую выполняют начиная с 0-й стадии опухолевого процесса [2]. Немногочисленные литературные данные содержат оценку возможностей органосохраняющих операций при РПМЖ [4]. В результате исследований сделаны следующие выводы: РПМЖ почти всегда связан с раком грудной железы, при этом органосохраняющие операции не повышают риск развития рецидива по сравнению с мастэктомией [5]. Для РПМЖ, не ассоциированного с раком молочной железы, рекомендовано органосохраняющее лечение, включающее удаление сосково-ареолярного комплекса с негативными краями резекции по прилегающей ткани молочной железы [3].

Цель нашего исследования — изучить особенности клинического течения РПМЖ у пациенток с изолированным поражением ареолы и соска при органосохраняющем оперативном лечении.

В Харьковском областном клиническом онкологическом центре за период с 2011 по 2015 г. пролечено 49 больных с РПМЖ. У 21 пациентки изменения были обнаружены только в области соска и ареолы (опухоли в молочной железе не выявлены), из них 14 — проведена радикальная мастэктомия, 7 — органосохраняющее оперативное лечение. Проведен анализ пациенток по возрасту,

клиническим проявлениям заболевания, данным обследования (УЗИ молочных желез, маммография, цитологическое и гистологическое исследование опухоли, иммуногистохимия). Обследование выполнено согласно существующим стандартам. При обработке результатов исследований использованы традиционные методы статистического анализа.

РПМЖ с поражением только соска и ареолы наиболее часто диагностировался у женщин в постменопаузе. Средний возраст больных составил 56 лет, что совпадает с литературными данными [6]. Это на 5–10 лет меньше, чем при инфильтративном протоковом раке.

Большинство пациенток предъявляли жалобы на наличие дефекта на коже соска и ареолы (80% случаев); шелушение (80%), зуд, жжение в зоне соска. У 40% пациенток периодически появлялось кровотечение на пораженной поверхности соска и ареолы.

Поверхностные изменения макроскопически были представлены экземоподобным поражением как ареолы, так и соска. Область поражения была немного приподнята и четко отграничена от непораженной кожи, сосок изменен, в 20% случаев втянут. Как правило, женщины с такими жалобами обращались за консультацией к дерматологу, отмечали ослабление экзематозных изменений при местном применении кортикостероидных препаратов. Временное улучшение клинических проявлений привело к более позднему установлению правильного диагноза и отсрочке адекватного лечения.

Всем больным проведено цитологическое исследование — соскоб, мазок — отпечаток с измененной поверхности ареолы. Микроскопически у 2 больных в исследованном препарате — эритроциты, лейкоциты без атипичных клеток, у 19 — рак Педжета. Для гистологического исследования проводилась биопсия кожи сосково-ареолярного комплекса. Морфологическая картина такова: у 14 больных — рак Педжета соска, у 7 — рак Педжета соска в сочетании с неинфильтрирующим протоковым раком.

Всему контингенту женщин проведены маммографическое и УЗИ-исследование молочных желез. При выполнении маммографии ни у кого не обнаружено опухолевых узлов, подозрительных участков, фокусов с микрокальцинатами, только у 1 больной отмечено утолщение кожи в области соска и ареолы. Ультрасонография молочных желез также не показала очаговых изменений в ткани молочных желез, характер изменений диффузный, с преобладанием фиброзных изменений, жировой инволюции.

В связи с минимальными изменениями в локальном статусе, отсутствием других опухолевых образований в ткани молочной железы при дополнительных методах обследования, отсутствием поражения лимфатического коллектора 7 больным проведено органосохраняющее лечение,

включающее удаление сосково-ареолярного комплекса (центральная резекция молочной железы). Данные обследования и хирургического этапа лечения приведены в таблице.

На основании полученных данных можно говорить об одинаковых клинических проявлениях, жалобах пациенток РПМЖ с изолированным поражением соска. При морфологическом исследовании у 42,8% больных онкопатология представлена раком *in situ*, у 57,2% отмечено сочетание рака Педжета соска с неинфильтрирующим протоковым раком. Эти результаты подтверждают литературные данные: при отсутствии пальпируемого опухолевого образования у больных определяется неинвазивная форма болезни (66–86% случаев РПМЖ *in situ*). В то же время наличие опухолевого узла в ткани молочной железы очень часто связано с инвазивным процессом. В наших наблюдениях после проведения органосохраняющей операции в среднем через 17 мес появилось очаговое образование в оставшейся ткани молочной железы. Всем больным проведена трепан-биопсия опухоли, при морфологическом исследовании у 80% пациенток обнаружен инфильтрирующий протоковый рак, при иммуногистохимическом исследовании в 75% случаев выявлен люминальный тип А. В последующем после рецидива всем пациенткам проведено оперативное лечение в объеме радикальной мастэктомии.

Для больных раком Педжета *in situ* не характерно локорегионарное прогрессирование [6]. В то же время анализ данных наших исследований установил метастатические изменения регионарных лимфатических узлов в 75% случаев после проведения радикального оперативного вмешательства (по данным литературы, при сочетании РПМЖ и опухолевого узла метастазы в лимфоузлах отмечены в 45% наблюдений) [6].

Приведенные нами случаи «развития» рака Педжета во времени (в том числе и при отказе от лечения) позволили ретроспективно оценить злокачественность данного процесса, несмотря на исходные благоприятные клинические проявления, отсутствие очагового образования в ткани молочной железы и поражения регионарного лимфатического коллектора.

Еще в 1874 г. J. Paget на основании 15 наблюдений показал, что у всех пациенток с подобными поражениями сосково-ареолярного комплекса в течение ближайшего года развился рак молочной железы. Объясняя механизм возникновения подобной патологии, автор предположил, что поверхностные воспалительные изменения влияют на подлежащие структуры, последующие дегенеративные изменения в которых способствуют появлению неоплазии. Подтверждение такому взгляду было получено при электронной микроскопии, показавшей наличие микроворсинок и десмосомальных взаимодействий между кератиноцитами и клетками Педжета [6]. Помимо этого, были обнаружены аномальные клетки с особенностями,

Результаты обследования и хирургического лечения пациенток с раком Педжета молочной железы

Показатель	Пациентки						
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я
Клиника УЗИ, маммография	Одинаковые клинические проявления						
Цитология	Без атипичных клеток	Рак Педжета	Рак Педжета	Рак Педжета	Рак Педжета	Рак Педжета	Рак Педжета
Операция	Не выявлено очаговых образований в ткани молочных желез						
Операция	Центральная резекция молочной железы						
Гистология	На фоне внутренней протоковой папилломы комплексы неинвазивного рака	Рак Педжета соска молочной железы	Рак Педжета соска молочной железы в сочетании с неинфильтрирующим протоковым раком	Рак Педжета соска молочной железы	Отказ от операции	Центральная резекция молочной железы	Рак Педжета соска молочной железы
Время появления рецидива опухоли	Через 22 мес — очаговое образование до вание до Ø 2,0 см; ИГХ — люминальный тип А	Через 21 мес — очаговое образование до вание до Ø 1,5 см; ИГХ — люминальный тип А	Через 8 мес — очаговое образование до вание до Ø 1,2 см; рецепторы: РЭ-, РП- Neg-2 new-+++	Без рецидива 2 года	Через 17 мес — инфильтрация центральной зоны, утолщение кожи ареолы, очаговых изменений не было. ИГХ — люминальный тип А	Без рецидива 3 года	Без рецидива 2,5 года
Объем операции в связи с развитием рецидива опухоли	РМЭ по Маддену						
Гистология	Инфильтрирующий протоковый рак с метастазами в 3 лимфоузлах	Инфильтрирующий протоковый рак с метастазом в 1 лимфоузле	Инфильтрирующий протоковый рак без метастазов в лимфоузлах	—	Инфильтрирующий протоковый рак с метастазом в 1 лимфоузле; ИГХ — люминальный тип А	—	—

Примечание. ИГХ — иммуногистохимия; РМЭ — радикальная маммоэктомия; РЭ — рецепторы эстрогенов; РП — рецепторы прогестерона.

характерными как для кератиноцитов, так и для клеток Педжета, что может свидетельствовать об их переходном или трансформационном состоянии. Подобные наблюдения патогенетически объясняют те ситуации, когда узел в молочной железе находится на значительном отдалении от центральной (сосково-ареолярной) зоны [6]. Проведенный анализ с антигенами мембран (цитокератин, казеин, раково-эмбриональный антиген, глобулы молочного жира — HMFG 1 и 2, лектины и др.) также показал родство клеток Педжета с клетками рака молочной железы. С обнаружением факта гиперэкспрессии онкопротеина c-erbB-2 в клетках Педжета появилась гипотеза о наличии хемотаксического фактора, который секретируется эпидермальными кератиноцитами, стимулируя клетки Педжета к распространению по эпидермису. Онкопротеин c-erbB-2 гиперэкспрессируется приблизительно в 20% случаев инвазивного рака молочной железы, в 50% — протокового рака *in situ* и в 90–100% — РПМЖ. Онкобелок c-erbB-2 стимулирует пролиферацию и, что более важно, увеличивает подвижность раковых клеток путем взаимодействия экспрессируемых в мембранах белков c-erbB-2 с факторами подвижности, секретируемыми, вероятнее всего, эпидермальными кератиноцитами. Это способствует хемотаксису и инвазии эпидермиса клетками Педжета, приводя в итоге к их распространению по эпидермису [6].

Несмотря на открытия последних лет, известно немного специфических генетических отличий карциномы *in situ* от инвазивного рака молочной железы. Серьезная проблема — выявление стромальной инвазии при *Ca in situ*.

Иногда в клинике наблюдается недооценка хирургом того, что при *Ca in situ* опухоль распространяется за пределы ее клинически и макроскопически определяемых краев, тем самым повышается риск рецидива, сложно точно определить истинную распространенность опухоли по протокам. Несмотря на заманчивость сохранения молочной железы при выполнении центральных секторальных резекций у больных РПМЖ с изолированным поражением соска, частота локальных рецидивов, по данным литературы, в этом случае

варьирует от 40 до 60%. Рецидив рака в нашем наблюдении выявлен у 57% пациенток.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1) наиболее частыми клиническими признаками РПМЖ с поражением только соска и ареолы являются: экзематозные изменения и изъязвления соска и ареолы, шелушение, зуд, жжение в зоне соска, кровотечение и экссудация на пораженной поверхности соска и ареолы;

2) появление опухоли в оставшейся ткани молочной железы (в среднем через 17 мес) после проведения операции с сохранением сосково-ареолярной зоны подтверждает транзиторную теорию развития РПМЖ с поражением только соска и ареолы — *Ca in situ* является интраэпителиальным этапом развития инвазивного рака молочной железы;

3) риск рецидива РПМЖ с поражением только соска и ареолы повышается вследствие недооценки хирургом того, что при *Ca in situ* опухоль распространяется за пределы ее клинически и макроскопически определяемых краев: сложно точно определить истинную распространенность опухоли по протокам;

4) рецидив РПМЖ с поражением только соска и ареолы после проведения органосохраняющего оперативного лечения произошел в 57% случаев, при морфологическом исследовании у 80% пациенток диагностирован инфильтративный протоковый рак, по данным иммуногистохимического анализа у 75% больных установлен люминальный тип А;

5) приведенные нами случаи «развития» РПМЖ во времени (в том числе и при отказе от лечения) позволили ретроспективно оценить злокачественность данного процесса, несмотря на исходные благоприятные клинические проявления, отсутствие очагового образования в ткани молочной железы и поражения регионарного лимфатического коллектора;

6) лечебную тактику у больных РПМЖ с поражением только соска и ареолы необходимо применять, как и при типичных гистологических формах: в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса, а также наличия или отсутствия неблагоприятных факторов прогноза.

Список литературы

1. Семиглазов В. В. Рак молочной железы / В. В. Семиглазов, Э. Э. Топузоз; под ред. В. Ф. Семиглазова. — М: МЕДпрессинформ, 2009. — 176 с.
2. Нейштадт Э. Л. Патология молочной железы / Э. Л. Нейштадт, О. А. Воробьева. — СПб.: Фолиант, 2003. — С. 69–93.
3. Рак Педжета грудной железы [Электронный ресурс] / И. И. Смоланка, И. В. Досенко, А. Д. Лобода [и др.] // Клиническая онкология. — 2015. — № 4 (20). — VRL; www.clinicaloncology.com.ua/article/14869/rak-pedzheta-grudnoj-zhelery
4. Смоланка І. І. Лікування первинного раку молочної залози. Сучасні аспекти: посіб. / І. І. Смоланка, С. Ю. Скляр. — К., 2005. — 20 с.
5. Long-term oncological result of breast conservative treatment with oncoplastic surgery / M. Reitsens, C. A. Urban [et al.] // Breast. — 2007. — № 16 (4). — P. 38–39.
6. Рак Педжета молочной железы / Е. М. Погодина, И. В. Высоцкая, И. А. Сосновских, А. Д. Зикиряходжаев // Маммология. — 2006. — № 1. — С. 65–70.

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РАКУ ПЕДЖЕТА МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ
ПРИ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОМУ ОПЕРАТИВНОМУ ЛІКУВАННІ**

Л. В. СИНЯВІНА, М. В. САДЧИКОВА

Розглянуто випадки захворювання на рак Педжета молочної залози з ізольованим ураженням соска та ареоли після органозберігаючого оперативного лікування. Проведено аналіз його клінічних проявів, даних обстеження і перебігу при динамічному спостереженні після лікування, що дало змогу ретроспективно оцінити злякисність процесу.

Ключові слова: рак Педжета молочної залози з ізольованим ураженням ареоли та соска, клініка, діагностика, лікування.

CLINICAL COURSE OF PAGET'S BREAST CANCER AT ORGAN-PRESERVING SURGERY

L. V. SYNIAVINA, M. V. SADCHYKOVA

The cases of Paget's breast cancer with isolated lesions of the nipple and areola after organ-preserving surgery are featured. The clinical manifestations of the disease, investigation findings and course at dynamic monitoring after treatment were analyzed. The data obtained allowed retrospective assessment of the process malignancy.

Key words: Paget's breast cancer with isolated lesions of the areola and nipple, clinical presentation, diagnosis, treatment.

Поступила 09.02.2017