

РАК ПЕДЖЕТА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

И.В. Высоцкая¹, В.П. Летягин², Чэнь Ко¹, Чжан Лэ¹, Е.М. Погодина²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель работы. Провести анализ данных, имеющихся в современной литературе, по поводу различных подходов к хирургическому лечению редкой морфологической формы рака молочной железы — раку Педжета. Определить наиболее оптимальные объемы оперативных вмешательств на молочной железе и зонах регионарного лимфооттока при этом редком заболевании.

Материалы и методы. В обзор включены исследования отечественных и зарубежных авторов, найденные в PubMed по данной тематике за последние 20 лет.

Результаты. Определены наиболее оптимальные хирургические подходы в комбинированном лечении рака Педжета молочной железы разных стадий. Продемонстрированы возможности использования органосохранной хирургии при ранних формах заболевания, а также выявлены ключевые факторы прогноза, достоверно влияющие на течение процесса при различном лечении.

Заключение. Необходимо продолжение исследований по более широкому внедрению биопсии сигнальных лимфатических узлов при ранних формах рака Педжета молочной железы и совершенствованию методик адъювантной лучевой терапии для данной категории больных.

Ключевые слова: молочная железа, болезнь Педжета, хирургия.

PAGET'S DISEASE OF THE BREAST: A TECHNIQUE FOR SURGICAL TREATMENT

I.V. Visotskaya¹, V.P. Letyagin², Chen Ko¹, Zhang Le¹, E.M. Pogodina²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow. Russia

² Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Objective of the study: is to conduct an analysis of the data, available in current literature concerning different approaches to surgical treatment of a rare morphological form of breast cancer — Paget's disease of the breast, as well as to define the most optimal extent of surgical interventions to the breast and to the zones of regional lymphatic drainage in this disease.

Materials and Methods. The review presents the research carried out in this field by Russian and foreign authors, found in PubMed published over the past 20 years.

Results. The most optimal surgical approaches to combined treatment of Paget's disease of the breast of different stages are outlined. The possibilities of the use of organ — preserving surgery for early stages of this disease are indicated, and key prognostic factors, significantly affecting the course of the disease in different treatment strategies are revealed.

Conclusion. It is necessary to continue further research on wider implementation of a biopsy procedure of signal lymph nodes for early stages of Paget's breast cancer and on advancement and development of techniques of adjuvant radiation therapy for these categories of patients.

Keywords: breast, Paget's disease of the breast, surgery.

Среди различных проявлений рака молочной железы встречается своеобразная форма, протекающая обычно в виде поражения соска и ареолы — рак Педжета, который регистрируется редко и составляет от 0,5 до 5% клинических случаев [1, 2].

Первое описание этого заболевания относятся к 1856 г. (A. Velpeu). Рак Педжета — это внутрипротоковый эпидермотропный рак молочной железы, возникающий в устье выводных млечных протоков соска. В 1874 г. J. Paget впервые отметил связь между хроническим

поражением кожи соска и ареолы с карциномой молочной железы и подробно описал клинику заболевания.

Более значимым исследованием рака Педжета молочной железы стала работа Н.Г. Jacobeus (1904 г.) [3], в которой автор определил данное заболевание как внутритротоковый рак. В этот период доминировало мнение, что указанное состояние является предраковым либо относится к раку апокриновых желез, дегенеративным изменениям хронических кожных процессов и т.д. Только после идентификации G. Thin злокачественной природы клеток Педжета сложилась так называемая эпидермотропная теория рака Педжета молочной железы [1–3].

В соответствии с данными ВОЗ, микроскопически характерными чертами процесса при раке Педжета являются злокачественные клетки железистого эпителия, расположенные внутри чешуйчатого эпителия соска, которые сопровождаются или не сопровождаются инфильтративным компонентом. Болезнь также может быть связана с протоковой карциномой молочных желез. В патоморфологической практике большие круглые или эллиптические клетки, появляющиеся на поверхности сосков при раке Педжета молочной железы, получили название «клетки Педжета». Они отличаются от обычных расположением в нижних слоях эпидермиса, большим по объему крупным ядром, тусклой окраской, мембрана не шипообразная. В них находятся гранулы меланина, которые ошибочно могут быть приняты за меланому [3, 4]. Цитоплазма клеток Педжета обычно позитивно реагирует на Periodic Acid-Schiff (PAS) и устойчива к диастазу, что свидетельствует о присутствии нейтральных полисахаридов и помогает дифференцировать рак Педжета молочной железы с некоторыми формами злокачественных меланом и первичными интраэпидермальными карциномами.

В настоящее время приняты две теории развития заболевания. Согласно одной из них, впервые предложенной Н.Г. Jacobeus [3], клетки Педжета образуются в протоках молочных желез, через которые они распространяются на эпидермис соска. В соответствии с трактовкой V.R. Schrlflout [4], благодаря так называемому фактору миграции, Heregulin- α , за счет хемотаксиса через рецепторы HER-2, HER-3 и

HER-4, клетки Педжета спускаются к эпидермису соска.

Согласно второй теории, клетки Педжета возникают в точке соединения млечных протоков и эпидермиса, преобразовываясь из эпителиальные клеток, а отсутствие у части пациентов инфильтративного рака связано с наличием десмосом, расположенных между ороговевающим шиповатым эпидермоцитом и клеткой Педжета.

Своеобразие клинических проявлений рака Педжета молочной железы определили необходимость поиска биологических предикторов, которые отличались бы достоверным влиянием на прогноз.

Так, в работе И.А. Сосновских (2005 г.) [1] было показано, что основными прогностически значимыми при раке Педжета молочной железы являются следующие параметры: мультицентричность, степень поражения зон регионарного лимфооттока и параметры ДНК-проточной цитофлуорометрии. Сочетание рака Педжета с дольковой формой инфильтративного рака характеризуется неблагоприятным прогнозом: 10-летняя общая выживаемость составляет 74+17%, безрецидивная — 42,9+18,7%, уступающая таковым при отсутствии первичной множественности (97,3+2,67% и 89,2+5,1% соответственно). Прогностически благоприятным следует считать рак Педжета молочной железы, при котором ДНК-плоидность опухоли составляет 1 и 97,2+11,9% соответственно. При этом рецепторный статус опухоли при раке Педжета не оказывает достоверного влияния на выживаемость больных.

Лечение рака Педжета развивалось в прямой зависимости от понимания биологической природы рака молочной железы.

Однако в связи с редкостью данной патологии и небольшими группами в большинстве исследований единого мнения по поводу алгоритма лечения рака Педжета молочной железы (РПМЖ) до сих пор нет.

Это прежде всего касается вариантов хирургических вмешательств при различных стадиях опухолевого процесса. Эффективность консервативной хирургии, с учетом теоретических посылов возникновения и развития рака Педжета молочной железы, долгое время подвергалась сомнению. Подобный подход

логически вытекал из известных биологических характеристик процесса:

1) высокая частота мультицентричности, особенно сочетание с инфильтративным раком;

2) часто высокой G инфильтративного компонента;

3) большая склонность к локо-регионарному прогрессированию;

По данным исследования Dixon и соавт. [5], в 10 случаях заболевания Педжета, которые не сопровождались опухолью молочной железы, маммография не фиксировала узловых образований. Всем больным была выполнена резекция центрального отдела молочной железы. У 9 пациенток диагностирован неинвазивный рак, в одном случае отмечался инфильтративный рак, при отрицательном крае резекции во всех случаях. На протяжении 40 месяцев наблюдения у 4-х пациенток появился местный рецидив. В 3 случаях — инфильтративный рак, в 1 — рак Педжета. Авторы считают, что даже при отсутствии маммографических данных о наличии опухоли в молочной железе и отрицательном крае резекции при РПМЖ предпочтительной операцией следует считать мастэктомию.

К. Delberg и соавт. [6] оценили результативность хирургического и консервативного лечения 223 пациенток раком Педжета молочной железы. 10-летняя выживаемость в группе с мастэктомией составила 82%, в группе органосохранной хирургии — 87%.

К. Kawase и соавт. [7] считают, что органосохранная операция при РПМЖ может быть выполнена в следующих клинических ситуациях:

- 1) наличие пальпируемой опухоли;
- 2) визуальные проявления начальных форм рака Педжета;
- 3) отрицательный морфологический край резекции;

4) сохранение эстетической привлекательности молочной железы после операции;

В исследование авторов были включены 104 пациентки. У 7 больных была выполнена резекция сосково-ареолярного комплекса. 12 пациенткам с пальпируемой опухолью выполнялась резекция молочной железы. В остальных 15 случаях вариантом хирургического лечения были различные типы мастэктомий. За период наблюдения в течение 7 лет из 12 пациенток, которым выполнена органосохранная операция, только в одном случае возник местный рецидив. При этом показатели 7-летней общей и безрецидивной выживаемости в группах с мастэктомией и органосохранной операцией статистически достоверно не отличались. Необходимо отметить, что в исследовании не указано количество больных, которым в адьювантном режиме проводилась лучевая терапия. Однако авторами получено увеличение числа локальных рецидивов в группе без лучевой терапии, независимо от сопутствующих DCIS.

Появление подобного рода данных поставило вопрос о возможности выполнения сохранных операций при раке Педжета молочной железы.

Основные варианты органосохранных операций при этой форме процесса следующие:

- иссечение сосково-ареолярного комплекса (САК) частично или полностью ± аксиллярная лимфодиссекция;
- иссечение САК вместе с центральным отделом молочной железы ± аксиллярная лимфодиссекция;

По данным РОНЦ (И.А. Сосновских) [1], при хирургическом лечении больных РПМЖ органосохраняющая операция в комбинации с послеоперационным облучением может считаться альтернативой любому типу мастэктомии (табл. 1). Следует отметить, что во всех случаях

Таблица 1

Продолжительность жизни больных РПМЖ при различном лечении

Тип операции	10-летняя выживаемость	0 стадия		T1 N1 M0	
		Общая	Без рецидива	Общая	Без рецидива
РМЭ*		100%	100%	91,7 ± 7,98	84,4 ± 4,78
Р.р.* + Л.Т.		96,6 ± 3,39	96,6 ± 3,39	100%	100%

* Радикальная мастэктомию

** Радикальная резекция

резекции в послеоперационном периоде проводилась лучевая терапия в стандартной дозе на молочную железу СОД 50 Гр. Авторы, тем не менее, не делают однозначных выводов, поскольку группы с органосохраняющей операцией были небольшими — 4 при 0 и 7 при I стадии процесса.

К. Trebska-Mc-Govan и соавт. [8] в своем анализе подходов к хирургическому лечению РПМЖ приводит данные исследования 2001 г. В нем изучена эффективность органосохраняющих операций в объеме резекции САК с лапэктомией и последующим облучением оставшейся части молочной железы СОД 50 Гр. В группу наблюдения вошли больные не только с изолированным поражением соска, но и с наличием инфильтративного компонента по данным патоморфологического исследования. При медиане наблюдения 6,4 года в 4 случаях отмечался местный рецидив: у 1 больной с 0 стадией рака Педжета и в 3 случаях при наличии инфильтративного компонента.

С. Polgar и соавт. [9] изучали эффективность органосохраняющих операций у 62 женщин с 0 стадией рака Педжета. В 33 клинических случаях хирургическое лечение заключалось в центральной сегментэктомии без последующего облучения оставшейся части молочной железы. Больных наблюдали 6 лет, в течение которых в 33,3% случаев возник местный рецидив. Вывод авторов: адьювантная лучевая терапия — неотъемлемый компонент лечебной программы при выборе органосохраняющей операции при раке Педжета молочной железы.

J.K. Marshall и соавт. [10] проанализировали 36 случаев заболевания раком Педжета из 9 научно-исследовательских учреждений. Пациенты не имели пальпируемой опухоли, маммография опухоль также не визуализировала. У всех больных после органосберегающей операции (частичная резекция САК) использовалась лучевая терапия в средней дозе 50 Гр. (45–50), в двух случаях применялся опухоль-ассоциированный макрофаг (ТАМ). При наблюдении в течение 113 месяцев у 4-х больных возник местный рецидив. В последующем им была выполнена центральная резекция молочной железы. Авторы считают, что органосберегающая операция должна включать полную резекцию околососкового кружка, за которой следует

лучевая терапия. Этот метод лечения может иметь достаточный уровень местного контроля и гарантировать высокую выживаемость без признаков заболевания.

Минимизация объема удаляемых тканей при раке молочной железы продолжилась в методологии биопсии сторожевого лимфатического узла. Синтициальная биопсия используется для оценки состояния аксиллярных лимфатических узлов и сейчас является стандартной при «типичных» морфологических вариантах рака молочной железы. Безусловно, попытки ее применения осуществлялись и в когорте больных раком Педжета.

Р. Sukumvanich и соавт. [11] выполнили исследование эффективности данной методики у 39 больных раком Педжета молочной железы. Общий коэффициент результативности биопсии сигнального лимфоузла составил 98%. Среди всех лимфатических узлов 11/39 (28%) сигнальных узлов продемонстрировали положительную реакцию.

С. Laronga и соавт. [12] приводят пример 54 пациентов с болезнью Педжета. Среди тех, у которых применялась и не применялась синтициальная биопсия, общий коэффициент выживаемости и коэффициент выживаемости без признаков заболевания составили 100 и 88% ($P = 0,97$); 84 и 76% ($P = 0,88$) соответственно. Авторы считают, что хотя биопсия сигнального лимфоузла еще не признана одним из способов лечения болезни Педжета, она может стать основанием для выбора метода иссечения лимфатических узлов и у этой категории пациенток.

В заключение хотелось бы отметить следующее:

1) при полноценной оценке степени местной распространенности рака Педжета молочной железы (маммография+УЗИ молочных желез и регионарных зон или МРТ) определенная категория этих больных может быть реальными кандидатами на консервативную хирургию;

2) адьювантная лучевая терапия как гарант контроля местного рецидива должна быть неотъемлемым компонентом лечения;

3) биопсия сигнальных лимфатических узлов — перспективное направление изучения статуса зон регионарного лимфооттока при раке Педжета молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Сосновских И.А.* Рак Педжета молочной железы: лечение, прогноз: дисс... канд. мед. наук. — М., 005. — 140 с.
2. *Faten Z., Aida K.*, Pigmented mammary Paget's disease mimicking melanoma a further case in a man // *Breast J.* — 2009, 15(4):420–421.
3. *Jacobueus H.G.* Paget's disease und sein verhältnis zum milchdrusenkarzinom. *Virchows Arch Pathol Anat.* — 1904; 178: 124.
4. *Schriflout V.R.J., Coene E.D., Delaey B. et al.* Pathogenesis of Paget's Disease epidermal here gulin-al Phamotility factor and HER receptor family // *J Natl Cancer Inst.* — 2000,92:622–628.
5. *Dixon A.R., Galea M.H., Ellis I.O., et al.* Paget's disease of the nipple // *Br J Surg.* — 1991; 78:722–723.
6. *Dalberg K., Hellborg H., Warnberg F., et al.* Paget's disease of the nipple in a population breast cohort // *Breast Cancer Res Treat.* — 2008; 111(2):31309.
7. *Kawase K., Dimaio D.J., Tukur S.L., et al.* Paget's disease of the breast. There is a role for breast conserving therapy // *Ann Surg Oncol.* — 2005,12(5):391–397.
8. *Trebska-McGovan K., Terricina K.R., Takabe K.* Update on the surgical management of Paget's disease // *Glan Surg.* — 2013; 2(3): 137–42.
9. *Polgar C., Orosz Z., Kovacs T., et al.* Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a Prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients // *Cancer.* — 2002; 94:1904–1905.
10. *Marshall J.k., Griffith K.A., Haffty B.G., et al.* The conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10 and 15-year results // *Cancer.* — 2003; 97(9):2142–2149.
11. *Sukumvanich P., BentzemD.J., Cody III H.S.* The role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Paget's disease of the Breast // *Annals of Surgical Oncology.* — 2007; 14(3):1020–1023
12. *Laronga C., Nasson D., Hoover S., et al.* Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy[J]. *Ann Surg.* — 2006, 192(4):481–483.

АВТОРЫ

Высоцкая Ирина Викторовна, профессор кафедры онкологии 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва 119991, доктор медицинских наук, e-mail: vysotskaya.irina@mail.ru

Vysotskaya Irina V., professor of the department of oncology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: vysotskaya.irina@mail.ru

Летягин Виктор Павлович, главный научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез РОНЦ им. Н.Н. Блохина, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: levipa@mail.ru

Letyagin Viktor P., chief research officer of the surgical department of breast tumors Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow 115478, e-mail: levipa@mail.ru

Погодина Елена Мирославовна, ведущий научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез РОНЦ им. Н.Н. Блохина, e-mail: elmipo@mail.ru

Pogodina Helena M., leading researcher in the surgical department of breast tumors Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow, e-mail: elmipo@mail.ru

Чен Ко, аспирант кафедры онкологии 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: chenchenk@foxmail.com

Chen Куо, post-graduate student of the department of oncology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: chenchenk@foxmail.com

Чжан Лэ, аспирант кафедры онкологии 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: s1890909@163.com

Zhang Le, post-graduate student of the department of oncology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: s1890909@163.com