

РАК ПЕДЖЕТА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Погодина, И.В. Высоцкая, И.А. Сосновских, А.Д. Зикиряходжаев
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

PAGET'S CARCINOMA OF THE BREAST

Ye.M. Pogodina, I.V. Vysotskaya, I.A. Sosnovskikh, A.D. Zikiryakhodzhayev
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

The classical methods for detecting Paget's carcinoma of the breast include mammography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, cytology, tests using carcinoembryonic antigen, mucin, and c-erbB-protein. Immunohistochemical studies using epithelial membranous antigen cytokeratin, and c-erbB-2 oncoprotein largely make a differential diagnosis easier. But it is insufficient to have a negative result to exclude Paget's carcinoma of the breast, so open biopsy is required to establish a final conclusion.

Treatment policy in Paget's carcinoma of the breast, as in typical histological forms is determined by the extent of a tumorous process and the presence or absence of poor predictors.

All today's known factors that influence prognosis in typical morphological types of breast cancer are also of importance for that of Paget's disease. These are a clinical stage; age; the number of involved lymph nodes; the presence of poor morphological criteria; multicentricity (concurrent with lobular infiltrative carcinoma in particular); malignancy grade; overexpression of c-erb 2neu protein and DNA.

Рак Педжета составляет от 0,5 до 5% всех случаев неоплазии молочной железы. Чаще данная патология диагностируется в постменопаузе (пик между 50 и 60 годами). Средний возраст больных составляет 54 года; это на 5–10 лет меньше, чем при инфильтративном протоковом раке. Первые наиболее систематизированные сведения о раке Педжета относятся к XIX веку.

В 1856 г. S. Velpeau впервые описал изменения сосково-ареолярного комплекса (эритема, экзематозные изменения и т.д.), характерные для данной формы рака. Однако лишь в 1874 г. J. Paget отметил связь между этими изменениями и карциномой молочной железы. Автор на основании 15 наблюдений показал, что у всех пациенток с подобными поражениями сосково-ареолярного комплекса в течение ближайшего года развился рак молочной железы (РМЖ). Объясняя механизм возникновения подобной патологии, автор предположил, что поверхностные воспалительные изменения влияют на подлежащие структуры, последующие дегенеративные изменения в которых способствуют появлению неоплазии.

Классическое описание клинической картины болезни, данное J. Paget, и последующее описание им возможного механизма ее развития позволило G. Erichsen в 1876 г. назвать данную патологию «болезнью (раком) Педжета соска молочной железы».

В отечественной литературе первое описание «болезни Педжета соска» принадлежит А.И. Поспелову (1894). Тщательным изучением этой формы процесса в начале XX столетия занимались М.А. Членов и В.Л. Боголюбов, дополнившие описанную J. Paget клиническую картину новыми патогномичными симптомами.

Наиболее значимым исследованием рака Педжета молочной железы (РПМЖ) была работа

Jacobeus (1904), в которой автор определил данное заболевание как внутрипротоковый рак. Однако существовало мнение, что указанное состояние является предраковым или раком апокриновых желез, дегенеративным изменением хронических кожных процессов и т.д. Только после идентификации G.Thin злокачественной природы клеток Педжета сложилась так называемая эпидермотропная теория РПМЖ.

Гистогенез РПМЖ

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 могут служить, во-первых, присутствие внутрипротоковой или инвазивной карциномы у большинства больных, во-вторых — общность иммунологических реакций, демонстрируемая клетками Педжета и инфильтративного протокового рака, определенная иммуногистохимически. Проведенный анализ с антигенами мембран (цитокератин, казеин, раково-эмбриональный антиген, глобулы молочного жира — НМФГ 1 и 2, лектины и др.) показал родство клеток Педжета с клетками РМЖ. 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 РМЖ, в 50% — протокового рака in situ и в 90–100% случаев РПМЖ. Онкобелок c-erbB-2 стимулирует пролиферацию и, что более важно, увеличивает подвижность раковых клеток путем взаимодейст-

вия экспрессируемых в мембранах белков с-erbB-2 с факторами подвижности, секретлируемыми, вероятнее всего, эпидермальными кератиноцитами. Это способствует хемотаксису и инвазии эпидермиса клетками Педжета, в итоге приводя к распространению клеток Педжета по эпидермису.

In situ трансформирующая теория предполагает малигнизацию или дегенерацию уже существующих клеток, определяя клетки Педжета как злокачественные кератиноциты, возникающие *in situ*. Согласно этой теории, РПМЖ — независимый процесс, поражающий эпидермис соска и подлежащую ткань молочной железы.

Подтверждения такому взгляду получены при электронной микроскопии, показавшей наличие микроворсинок и десмосомальных взаимодействий между кератиноцитами и клетками Педжета. Помимо этого, были обнаружены аномальные клетки с чертами, 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.

Первое *гистологическое описание* болезни Педжета соска принадлежит Butlin (1876). Микроскопически клетки Педжета большие, круглые или овальные, интраэпидермальные, не образующие межклеточных мостиков с соседними шиповатыми клетками, обычно с просветленной цитоплазмой, увеличенным плеоморфным и гиперхроматическим ядром, различимыми, но не ярко окрашенными ядрышками. Довольно часто видимы митозы. Клетки Педжета могут лежать одиночно, преимущественно вдоль базально-эпидермальных клеток, с тенденцией к уплощению (при расположении на поверхности) или с образованием небольших своеобразных гнезд, сходных с протоковыми или железистыми структурами. Количество клеток значительно варьирует — от нескольких изолированных до полного замещения части эпидермального слоя. Эпидермальные клетки вокруг групп клеток Педжета подвергаются компрессионной атрофии. Дерма также подвергается изменениям — она гиперемирована, инфильтрирована плазмócитами, в ней формируются новые капилляры, происходит серозная экссудация, что и приводит к формированию типичной клинической картины.

Цитоплазма клеток Педжета обычно положительно реагирует на Periodic-Acid-Schiff (PAS) и устойчива к диастазу, что свидетельствует о присутствии нейтральных полисахаридов и помогает дифференцировать РПМЖ с некоторыми формами злокачественных меланом и первичными интраэпидермальными карциномами. Клетки Педжета дают положительную реакцию с раково-эмбриональ-

ным антигеном СЕА. Следует также отметить, что в большинстве случаев болезни Педжета (более 90%) наблюдается гиперэкспрессия онкобелка с-erbB-2. Чаще всего встречается корреляция между положительной реакцией с онкопротеином с-erbB-2 и присутствием рака *in situ* или другого рака. В большинстве случаев (более 90%) РПМЖ представлен раком *in situ* либо инвазивным раком с узлообразованием, который может характеризоваться мультицентрическим ростом. При отсутствии опухолевого узла наиболее часто встречаются неинвазивные изменения (ductal carcinoma *in situ* — более 90 %), в то время как наличие опухолевого узла очень часто связано с инвазивным процессом. В ряде исследований показано, что частота инфильтративной карциномы в удаленных препаратах составляет 19%, тогда как при наличии опухолевого узла эта цифра возрастает до 90%. Для больных раком Педжета *in situ* не характерно локорегионарное прогрессирование. Метастатические изменения регионарных лимфатических узлов отмечены в 45% случаев при наличии опухолевого узла. По гистологическому подтипу РПМЖ наиболее часто ассоциируется с солидной и угревидной формами внутрим протоковой карциномы. Эта форма считается наиболее биологически агрессивной, с высокими пролиферативной активностью и амплификацией протоонкогена с-erbB-2.

Клинические проявления. Исходное описание рака Педжета за последние 100 лет не изменилось. Данная форма наиболее часто встречается как ограниченные изменения соска и ареолы пораженной молочной железы. Билатеральное поражение бывает редко; сегодня известно только 3 случая РПМЖ, возникшего сразу в 2 сосках.

Большинство женщин отмечают некоторые изменения чувствительности соска и ареолы; наиболее часты жалобы на зуд, жжение. При контакте с одеждой возможны небольшая мацерация или (реже) более серьезные изменения (до кровотечения и экссудации с пораженной поверхности соска и ареолы). Поверхностные изменения медленно прогрессируют, приводя к экзематозному поражению как ареолы, так и соска. Экзематозным изменениям может также подвергаться кожа молочной железы. Обычно область экзематозного поражения немного приподнята и четко отграничена от непораженной кожи, сосок изменен и втянут.

В литературе описаны случаи временного ослабления экзематозных изменений как при местном использовании кортикостероидных препаратов, так и без видимой причины, что в целом приводило к более позднему установлению правильного диагноза и отсрочке адекватного лечения. Объективно шелушение и эритематозные изменения ареолы и соска встречаются наиболее часто. Первоначально практически всегда поражается сосок, затем

ареола, в последующем в патологический процесс вовлекается окружающая кожа (довольно редко).

На более поздних стадиях РПМЖ наблюдаются изъязвление и деструкция сосково-ареолярного комплекса. На этом этапе возможны обильные кровянистые выделения из пораженных участков. Помимо этого, отмечается втяжение соска, однако наиболее часто происходит его уплощение (результат роста подлежащей опухоли).

Эти клинические особенности составляют симптомокомплекс, отличающий РПМЖ от инфильтративно-отечных форм, для которых характерна диффузная эритема молочной железы, а изменения кожи соска и ареолы носят вторичный характер.

Необходимо также отметить, что РПМЖ может протекать асимптомно и не подтверждаться при клинических исследованиях. Диагностика в таких случаях базируется на данных гистологического исследования.

Определены 3 варианта изменений при данной форме рака:

а) только в области сосково-ареолярного комплекса;

б) изменения соска и ареолы при наличии опухолевого узла в молочной железе;

в) только опухолевый узел в молочной железе при клиническом обследовании, сочетающийся с гистологически (как находка) выявленным раком Педжета соска и ареолы.

Примерно у 50% пациенток в молочной железе может обнаруживаться пальпируемое опухолевое образование; при этом примерно в 90–94% случаев диагностируется инвазивный рост и у 1/2–2/3 больных имеются метастазы в лимфатические узлы. При отсутствии пальпируемого опухолевого образования у больных определяется неинвазивная форма болезни (66–86% случаев РПМЖ *in situ*).

Опухолевый узел может не быть связан с соском; иногда встречаются случаи, когда изменения в соске и ареоле могут подвергаться редукции, в то время как неопластический процесс в ткани органа прогрессирует.

РПМЖ может встречаться и у мужчин. Клинические его проявления в этом случае сходны с таковыми у женщин. Правильный диагноз у мужчин устанавливают гораздо позже, поскольку РМЖ для них не является типичным заболеванием. Хорошо видимые эритема, шелушение, эрозии с поражением протоков, жалобы на кожный зуд в области ареолы и соска — это характерная клиническая картина РПМЖ у мужчин. Наиболее частыми клиническими признаками являются экзематозные изменения и изъязвление соска и ареолы (71%), пальпируемое увеличение аксиллярных лимфатических узлов (54%), пальпируемое опухолевое образование в молочной железе (43%),

изменение соска и кровотечение (40%), зуд (14%), боли (14%), уплотнение (11%).

Диагностика РПМ

Маммография. Чувствительность метода в определении злокачественных новообразований молочной железы значительно возрастает при наличии опухолевого узла (97%), в то время как при его отсутствии она не превышает 50%. Необходимо выполнение билатеральной маммографии, что позволяет выявить и локализовать такие подозрительные изменения, как наличие участков с микрокальцинатами, а также исключить мультицентричность поражения. 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 опухолевого узла. Хотя РПМЖ ограничен лишь поражением соска и ареолы, важно выполнить маммографическое исследование всей железы во всех проекциях, так как довольно часто эта патология сочетается с опухолевым узлом иной гистологической структуры.

УЗИ успешно применяется и может быть включено в первичный план обследования, особенно при отрицательных данных маммографии. Описаны случаи, когда изменения, не видимые при маммографическом исследовании, визуализировались при УЗИ.

Магнитно-резонансная томография (МРТ). Данный метод чрезвычайно перспективен для визуализации изменений в соске, клинически еще не обнаруживаемых. Помимо прочего, МРТ позволяет отличить нормальный сосок от пораженного, дифференцировать опухоли в тканях ареолы от опухолей с вовлечением центрального отдела молочной железы (сосок и ареола).

Когда клинически наблюдается изменение области соска и ареолы, для постановки правильного диагноза необходима биопсия соска и ареолы на всю толщину. Поставить правильный диагноз помогает также взятие соскоба с пораженной области, однако точность этой методики зависит от квалификации цитопатолога.

В настоящее время для подтверждения диагноза применяются реакции с раково-эмбриональным антигеном (СЕА), муцином и протеином *c-erbB-2*. Иммуногистохимические исследования с использованием цитокератина эпителиального мембранного антигена (ЭМА) и онкобелка *c-erbB-2* в значительной мере облегчают дифференциальную диагностику. Однако негативного ответа недостаточно для исключения диагноза РПМЖ, поэтому для окончательного диагноза необходима открытая биопсия.

Значительное сходство внешних проявлений РПМЖ с кожными заболеваниями, отсутствие у вра-

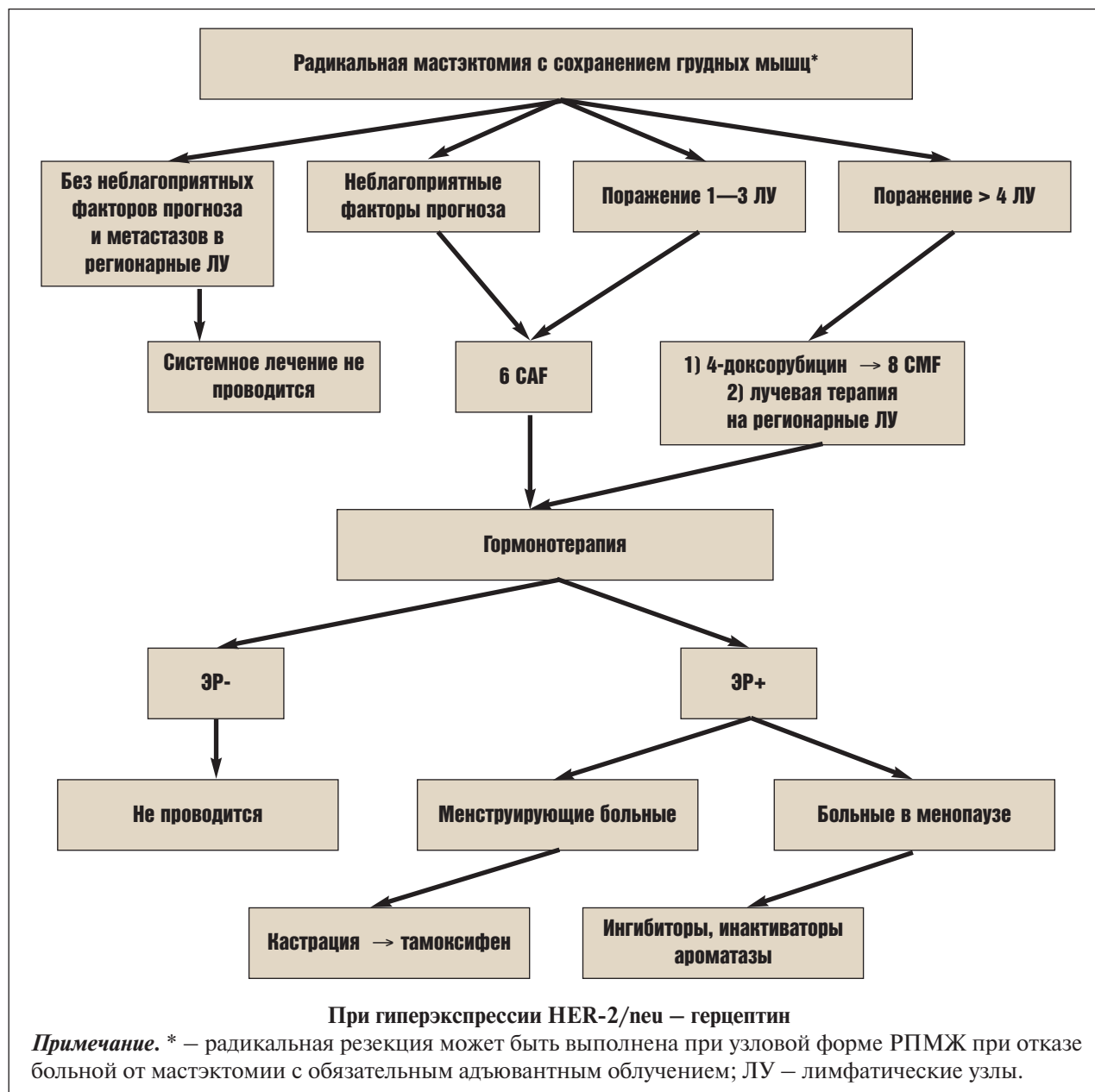


Схема 1. Алгоритм лечения больных в 0–II стадии РПМЖ

чей общей практики необходимых знаний и подозрения на раковую природу таких изменений у здоровых молодых женщин часто приводят к неверному диагнозу. До последнего времени при РПМЖ обычной была длительная отсрочка (примерно на 10–12 мес) правильного диагноза и начала лечения.

Лечебная тактика при данной форме РМЖ, как и при типичных гистологических формах, определяется в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса, а также наличия или отсутствия неблагоприятных факторов прогноза.

Хирургический этап — неотъемлемый компонент комбинированной терапии РМЖ. Однако если для типичных морфологических вариантов многочисленными рандомизированными исследованиями определен «золотой стандарт» операций, то для

РПМЖ этот вопрос продолжает обсуждаться. Подобная ситуация связана прежде всего с редкостью патологии и практической невозможностью адекватной оценки зачастую единичных наблюдений.

Большинство исследователей склоняются к тому, что вследствие своеобразной биологии и локализации стандартом в хирургическом лечении РПМЖ должна быть радикальная мастэктомия с сохранением одной или обеих грудных мышц, которую выполняют, начиная с 0 стадии опухолевого процесса.

К такому же заключению можно прийти на основании анализа немногочисленных литературных данных, посвященных оценке возможностей органосохраняющих операций при ранних формах РПМЖ. Несмотря на заманчивость сохранения

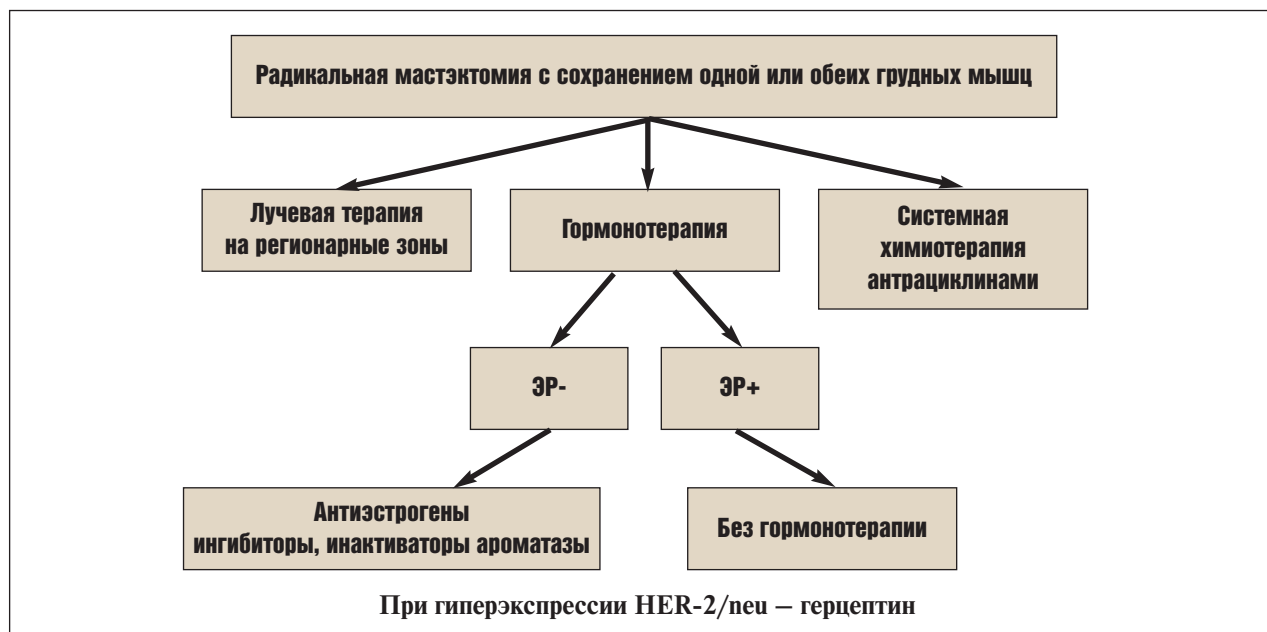


Схема 2. Алгоритм лечения больных в III стадии РПМЖ

молочной железы при выполнении центральных секторальных резекций у больных РПМЖ с изолированным поражением соска, частота локальных рецидивов в этом случае колеблется от 40 до 60%.

Лучевая терапия является высокоэффективным методом лечения больных РМЖ. Данный способ терапии позволяет не только контролировать местный возврат болезни, но в комбинации с хирургическим и лекарственным вариантами эффективно используется при всех стадиях рака данной локализации.

Использование дистанционной гамма-терапии в самостоятельном варианте является разумной альтернативой оперативному лечению, особенно у больных пожилого и старческого возраста при абсолютных противопоказаниях к последнему.

Существует ряд аргументов в пользу применения лучевой терапии при РПМЖ:

1. При ранних формах и небольших размерах образования высокие дозы дистанционной гамма-терапии (радикальная программа облучения с суммарной общей дозой до 70 Гр) могут применяться без значительного повреждения окружающих тканей.

2. Применение на 1-м этапе лечения лучевой терапии при прогрессировании по типу локального рецидива оставляет в резерве радикальное хирургическое вмешательство.

3. С эмоциональных позиций данный способ терапии имеет несомненные преимущества перед радикальной мастэктомией.

Перечисленные выше аргументы следует учитывать, если речь идет о местно-распространенной стадии заболевания.

Для операбельных больных облучение зон регионарного метастазирования целесообразно

проводить, когда морфологически подтверждено поражение более 4 регионарных лимфатических узлов. И, наконец, при использовании органосохраняющего варианта операции у больных с узловой формой РПМЖ адъювантное облучение оставшейся части молочной железы обязательно.

Химиотерапия. Задачами системного лекарственного лечения при РПМЖ, как и при типичных морфологических вариантах, являются:

- профилактика метастатической болезни;
- эффективное воздействие на опухоль в целях последующего использования локальных (хирургический, лучевой) вариантов лечения.

Применение химиотерапии при ранних (локализованных) формах РПМЖ целесообразно только у больных с неблагоприятными факторами прогноза (молодой возраст, отрицательные рецепторы, мультицентрический рост, высокая степень злокачественности и пролиферативный индекс). В остальных случаях данный способ лечения является ненужной агрессией, несколько не влияющей на продолжительность жизни больных.

При поражении регионарных лимфатических узлов системная лекарственная терапия обязательна вне зависимости от прогностических факторов. Оптимальными следует считать антрациклинсодержащие режимы (CAF, AC); возможно применение таксанов — самостоятельно либо в комбинации с антрациклинами (таксол, паклитаксел, АТ).

При местно-распространенном РПМЖ химиотерапия может быть индукционной, но чаще применяется в адъювантных комбинациях. Среди используемых режимов: CMFVP, CMFAV, FAC, АТ и т.д. Химиотерапия, как правило, в той или иной мере сопровождается тошнотой и рвотой (до 80% случаев). Большинство пациентов ставят тошноту

и рвоту на 1-е место по значимости среди всех побочных эффектов лечения. В мировой практике имеются результаты нескольких рандомизированных исследований, посвященных сравнению эффективности китрила и других антиэметиков при разных режимах введения препарата. Так, у больных РМЖ, получавших среднеэментогенную химиотерапию по схеме CAF, изучали в сравнении эффективность двух антиэметиков — китрила и зофрана. Китрил в дозе 10 мкг/кг вызывает противорвотный эффект, сравнимый с таковым зофрана в дозе 32 мг. При использовании китрила в дозе 3 мг у больных РМЖ, получавших химиотерапию в послеоперационном периоде по схеме CAF, полный контроль рвоты был достигнут в 74,4% случаев. Таким образом, китрил является высокоактивным препаратом при использовании среднеэментогенных цитостатиков.

Гормонотерапия гормонально-зависимых опухолей является одной из наиболее важных и сложных проблем современной онкологии.

Долгое время считалось, что РПМЖ не является гормоночувствительным новообразованием. В 1949 г. Е.В. Литвинова впервые предположила, что данная форма, как и типичные морфологические варианты РМЖ, при определенных условиях может отвечать на гормонотерапию. В последующем было доказано, что при условии содержания в опухоли рецепторов к эстрогенам и прогестерону назначение антиэстрогенов способно увеличить выживаемость больных.

Сегодня такие препараты, как тамоксифен, зитазониум, нольвадекс и т.д., являются «золотым стандартом» гормонотерапии 1-й линии, в частности при РПМЖ. Единственное условие их исполь-

зования — наличие в опухоли рецепторов к стероидным гормонам (> 10 фмоль/мг белка).

У молодых менструирующих больных подобную терапию начинают после выключения функции яичников (лекарственная, лучевая, эндохирургическая кастрация). У больных в менопаузе в этом нет нужды, и антиэстрогены дают сразу без воздействия на яичники.

Приводим рекомендуемый алгоритм лечения больных РПМЖ в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса (см. схемы 1, 2).

Прогноз при РПМЖ. Риск умереть от РМЖ зависит, с одной стороны, от стадии болезни, с другой — от ее биологической агрессивности.

Панель прогностических факторов не статична — по мере изучения биологических особенностей опухолей появляются все новые критерии, вносящие свой вклад в расчет индивидуального течения болезни.

Все известные на сегодняшний день факторы, влияющие на прогноз при типичных морфологических вариантах РМЖ, в той или иной степени имеют значение и для РПМЖ.

Приводим наиболее значимые из них:

- клиническая стадия;
- возраст;
- число пораженных лимфатических узлов;
- наличие неблагоприятных морфологических критериев;
- мультицентричность (особенно сочетание с дольковым инфильтративным раком);
- степень злокачественности;
- гиперэкспрессия c-erb 2neu;
- и-ДНК.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- | | | |
|---|--|---|
| <p>Давыдов М.И., Аксель Е.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. — М., 2005. — 268 с.</p> <p>Копнин Б.П. // Практич. онкол. — 2002. — Т.3, №4. — С. 229—235.</p> <p>Опухоли молочной железы (клиника, диагностика, лечение, прогноз) / Под ред. проф. В.П. Летагина. — М., 2000. — 393 с.</p> <p>Погодина Е.М. Дисс. канд. мед. наук. — М., 1994.</p> <p>Семиглазов В.В. Практич. онкол. — С-Петербург, 2004. — С.51—63.</p> <p>Сосновский И.А. Дисс. канд. мед. наук. — М., 2004.</p> | <p>Hanna W., Alowami S., Malik A. // Breast J. — 2003. Nov-Dec; 9(6):485-90.</p> <p>Klorin J., Keren R. // Anal. Quant. Cytol. Histol. — 2003. — Vol. 25, №5. — P. 277—280.</p> <p>Kijima Y., Owaki T., Yoshinaka H., Aikou T. // Surg. Today. — 2003; 33 (8):606—608.</p> <p>Lundquist K., Kohler S., Rouse R.V. // Am. J. Surg. Pathol. — 1999; 23: 212—219.</p> <p>Bracko M., Us-Krasovec M., Cufer T., Lamovec S. // Anal. Quant. Cytol. Histol. — 2001. — Vol. 23, №1. — P.56—66.</p> <p>Ostrowski M., Pindur S., Laucirica R. et al. // Acta Cytol. — 2001. — Vol. 45, №6.</p> | <p>— P.965—972.</p> <p>Mezi S., Scopinaro F., Marzullo A. et al. // Oncol Rep. — 1999; 6: 45—48.</p> <p>Sakorafas G. // Breast Cancer [Monograph] Athens: Lagos D Medical Publications. — 1999.</p> <p>Sato T., Chiba M., Kamiyama T., Miura T. // Anal. Quant. Cytol. Histol. — 2000. — Vol. 22, №1. — P. 70—75.</p> <p>Schelfhout V., Coene E., Delaey B. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 2000; 92: 622—628.</p> <p>Wong S., Rangan A., Bilous A., Boyages J., Gebbski V., Benson E. // Pathology. — 1999. — Vol. 31, №2. — P. 90—94.</p> |
|---|--|---|