

РАК ПЕДЖЕТА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ВОЗМОЖНО ЛИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ?

**Е.А. Никитина¹, А.В. Триголосов², М.И. Нечушкин², В.А. Уйманов²,
Д.А. Кравченко², А.А. Пароконная², Н.Д. Хакуринова²**

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель. Оценить возможность выполнения органосохраняющих операций (ОСО) при раке Педжета молочной железы (РПМЖ), а также оптимальные условия для их проведения.

Материалы и методы. В отделении радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1994 по 2016 г. были прооперированы по поводу рака Педжета соска молочной железы 44 больные. Анализ проведен отдельно в трех группах: рак Педжета в чистом виде ($n = 8$), рак Педжета с внутритротоковым компонентом ($n = 7$) и рак Педжета в сочетании с инфильтративно-протоковым раком ($n = 29$). Во всех группах были выполнены 2 вида хирургического вмешательства: радикальная резекция (РР) и радикальная мастэктомия (РМЭ).

Результаты. Проанализированы данные всех 44 пациенток. Возраст пациенток варьировал от 30 до 89 лет (медиана возраста составила 56,5 года). В группе с органосохраняющим лечением смерть от данного заболевания наступила у 2 (9,5%) пациенток, в группе мастэктомии — у 3 (13,0%) больных. Медиана выживаемости составила 70 месяцев (ИР 2 — 206 месяцев). Прогрессирование основного заболевания было выявлено в группе РР у 9 (42,9%) больных, в группе РМЭ — у 5 (21,7%) больных ($p = 0,197$). Среди них местный рецидив при ОСО был диагностирован у 6 (66,7%) пациенток, а при РМЭ — у 3 больных ($p = 0,272$). Прогрессирование за счет отдаленного метастазирования было выявлено в группе РР у 3 больных и у 2 пациенток в группе РМЭ ($p = 0,658$). При чистом раке Педжета общая и безрецидивная выживаемость в обеих группах составила 100% ($p = 0,825$), при этом не наблюдалось случаев поражения регионарных лимфатических узлов.

Выводы. Органосохраняющее лечение при раке Педжета молочной железы возможно и является разумной альтернативой радикальной мастэктомии, не уступая ей в радикализме. Однако недооценка возможности сочетания этого заболевания с инвазивным раком молочной железы может привести к неадекватному лечению. Поэтому полнота предоперационной диагностики является ключевым моментом в формировании лечебной тактики у больных раком Педжета молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак Педжета, органосохраняющее лечение.

PAGET'S DISEASE OF THE BREAST. CAN BREAST-CONSERVING SURGERY BE PERFORMED?

**E.A. Nikitina¹, A.V. TrigolosoV², M.I. Nechushkin², V.A. Uymanov²,
D.A. Kravchenko², A.A. Parokonnaya², N.D. Khakurinova²**

¹ P.A. Gertsen Moscow Scientific-Research Institute of Oncology—Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

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

Objective of the study is to evaluate the possibility and optimal conditions of performing organ-sparing surgeries for Paget's disease of the breast.

Materials and methods. 44 patients underwent surgery for Paget's disease of the nipple at the Department of Radiosurgery of Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology» for the period from 1994 to 2016. Case-control study was conducted separately among the three groups: purely Paget's disease of the breast ($n = 8$), Paget's disease with intraductal component ($n = 7$) and Paget's disease of the breast in conjunction with infiltrating ductal carcinoma ($n = 29$). Two types of surgical intervention were performed in all groups: radical resection and radical mastectomy.

Results. Data of all 44 patients was analyzed. Patients' age varied from 30 to 89 years (median age was 56,5 years). In the group who had undergone organ-sparing treatment death of this disease occurred in 2 patients (9,5%), in mastectomy group — in 3 (13,0%) patients. The median survival was 70 months (interquartile range — 2–206 months). Progression of the underlying disease was identified in the radical resection group in 9 (42,9%) patients, in radical mastectomy group — in 5 (21,7%) patients ($p = 0,197$). Among them local recurrence after organ-conserving surgery was diagnosed in 6 (66,7%) patients, and after radical mastectomy — in 3 patients ($p = 0,272$). Progression through distant metastasis was detected in radical resection group in 3 patients and in 2 patients from radical mastectomy group ($p = 0,658$). Overall and relapse-free survival of patients with purely Paget's disease of the breast in both groups was 100% ($p = 0,825$), and there were no cases of regional lymph node involvement.

Conclusions. Breast — conserving treatment for Paget's disease of the breast is possible and it proves to be a reasonable alternative to radical mastectomy not yielding to it in radicalism. However, underestimation of the possibility of its co-occurrence with invasive breast cancer can lead to inadequate treatment. Therefore, the completeness of preoperative diagnosis is a key issue in developing treatment strategy for patients with Paget's disease of the breast.

Keywords: breast cancer; Paget's disease of the breast, organ — conserving treatment.

Введение. Проблема рака молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одной из самых актуальных в современной клинической онкологии, несмотря на значительные достижения в данной области. Все больше работ посвящается изучению редко встречающихся форм РМЖ, как, например, рак Педжета молочной железы (РП). В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2012 г.) данное заболевание относят к опухолям соска [1]. Рак Педжета — это внутрипротоковый эпидермотропный рак молочной железы, возникающий в устье выводных млечных протоков соска [2]. В настоящее время актуальность темы рака Педжета обусловлена спорами о возможных способах лечения данного заболевания, возможности выполнения органосохраняющих операций (ОСО). Лечение РП развивалось в прямой зависимости от понимания патогенетического механизма развития данного заболевания [3, 4]. Существует две патогенетические теории возникновения рака Педжета. R. Muir в 1935 году выдвинул предположение о внутриэпителиальном распространении опухолевых клеток по выводным протокам в эпидермис, что послужило основой для теории эпидермотропизма [5]. Озлокачествленные клетки инфильтрируют и пролиферируют в эпидермис, вызывая утолщение сосково-ареолярного комплекса. Далее

клетки Педжета распространяются по млечным выводным протокам в ткань молочной железы (МЖ). На сегодняшний день большинство исследователей придерживаются именно этого механизма [6, 7]. Другая теория — трансформационная. В ней предполагается малигнизация или дегенерация уже существующих клеток, определяя клетки Педжета как злокачественные кератиноциты, возникающие *in situ* [8–11].

Долгое время стандартом лечения рака Педжета соска считалась мастэктомия [12–13], как с подмышечной лимфодиссекцией, так и без нее. А органосохраняющее лечение выполнялось пациентам с поражением только соска без пальпируемого опухолевого узла. Связано это с наличием «скрытых» комплексов рака в удаленной железе, ранее не выявленных на дооперационных обследованиях [14–15].

В связи с редкостью данной патологии единого мнения по поводу алгоритма лечения РПМЖ в настоящий момент нет. По данным ряда авторов, органосохраняющее вмешательство, дополненное лучевой терапией, является радикальным методом лечения узловых форм начальных стадий РП [2, 16–17]. Другие исследователи считают, что РП изначально является противопоказанием для радикальной резекции [18–19].

Dixon и соавт. (1991 г.) представили данные о 10 пациентах с отсутствием опухолевого узла или каких-либо изменений на маммограмме, которым было выполнено только удаление САК. Несмотря на то что у всех пациенток при гистологическом исследовании в удаленных тканях молочной железы не было выявлено узловых образований, в 40% наблюдений (4 из 10) через 8–19 месяцев после хирургического вмешательства был диагностирован местный рецидив [20].

Shunsuke и соавт. (Токио, 2010 г.) показали на 59 пациентах важную роль объема удаляемой ткани. Всем больным была выполнена радикальная мастэктомия. После планового патоморфологического исследования выявлено, что в 93% РП соска сочетался с внутрипротоковым компонентом и/или карциномой МЖ. Клинически у 27 пациентов (46%) не было данных за наличие злокачественного образования в ткани МЖ, тем не менее после операции протоковый компонент был подтвержден в 85% (23 из 27 пациенток). Общая 5-летняя и 10-летняя выживаемость составила 87,6 и 84,8% соответственно. В 74,5% наблюдений был выявлен рецидив заболевания (44 из 57), из них у 8 смерть наступила от прогрессирующего заболевания. Исходя из вышесказанного, ученые предположили, в случае ОСО при отступлении от опухоли на 2 см успешный результат был бы в 52%, при 3 см — в 74% и при 4 см — в 85% наблюдений [21].

Все больше публикаций посвящалось комплексному лечению РП. Так, например, многие авторы стали задумываться о дополнении хирургического лечения лучевой терапией.

А. Fourquet и соавт. (1987 г.), проанализировав истории болезни 58 пациентов, пролеченных в институте Curie с 1960 по 1984 г., отметили, что у 20 больных поражение соска было изолировано. Пациентам проводилась лучевая терапия как самостоятельный метод (17 пациентов), так и в комплексе с хирургическим лечением (одному пациенту выполнена операция в объеме иссечения только соска, двум — с иссечением САК). В зону облучения входили аксиллярные, парастернальные и надключичные лимфоузлы, в дополнение у 18 из 20 пациентов ДЛТ была дополнена бустом на САК. Общая 7-летняя выживаемость составила 93% [22].

В исследовании J. Marshall и соавт. (2003 г.) всем пациентам проводилось комбинированное химиолучевое лечение. В исследование были включены 36 человек, хирургическое лечение в объеме полного или частичного иссечения САК было выполнено в 94% наблюдений (34 из 36), дополненное адьювантной ЛТ на всю оставшуюся часть молочной железы (СОД 45–50 Гр) и буст на ложе удаленной опухоли в 97% наблюдений (СОД 50,4–70 Гр). Безрецидивная 5-, 10- и 15-летняя выживаемость составила 97, 93 и 90% соответственно [18]. Схожие данные представил и Bijker с соавт. (2001 г.). У 61 (93%) пациентки был выявлен инвазивный компонент, и лишь 7% имели изолированное поражение соска. Лечение включало лампэктомию с резекцией САК и последующим облучением ткани молочной железы (50 Гр за 25 фракций). Медиана наблюдения составила 6,4 года. За это время у 4 пациенток был выявлен рецидив. Местные рецидивы за 5 лет отмечены в 5,2% наблюдений [23].

В 2002 г. в Будапеште проведено исследование, в которое вошли 62 женщины, страдающие раком Педжета *in situ*, 33-м из них была выполнена только центральная сегментэктомия без адьювантной лучевой терапии. Рецидивы диагностированы в 33,3% наблюдений [24].

Другим прогностически важным фактором является состояние регионарных лимфоузлов. Поражение аксиллярных лимфоузлов значительно ухудшает прогноз. Для этого центральная резекция должна быть обязательно дополнена либо биопсией сигнального лимфатического узла при клинически негативных случаях, либо полноценной аксиллярной лимфаденэктомией, если лимфоузлы клинически позитивные [25–27].

Р. Sukumvanich и соавт. выполнили исследование, в котором проводили биопсию сторожевого лимфоузла у 39 больных раком Педжета молочной железы. Общий коэффициент результативности биопсии сигнального лимфоузла составил 98%. Среди всех сигнальных лимфатических узлов в 28% (11/39) отмечена положительная реакция. С. Lagonga и соавт. [12] приводят пример 54-х пациентов с болезнью Педжета. Среди тех, у кого производилась и не производилась биопсия сигнального лимфоузла, 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 объема иссечения лимфатических узлов у этой категории пациенток [28].

В исследование, проведенное в Милане (2008 г.), вошли 114 пациентов. Больные были разделены на 2 группы: мастэктомия (71 пациент) и центральная резекция (43 пациента) с/без лимфодиссекции и/или с биопсией сторожевого лимфоузла. У пациенток с изолированным поражением соска ($n = 11$) при биопсии сторожевого лимфоузла метастазов выявлено не было. Лимфодиссекция выполнялась при положительном результате биопсии сторожевого лимфоузла либо при клинически определяемых метастазах в лимфоузлах. У 35 из 85 человек с подмышечной лимфодиссекцией диагностированы метастазы в лимфоузлах. При выборе дальнейшего лечения учитывались биологические особенности опухоли. У большинства пациенток был выявлен люминальный тип В, Her2/neu-позитивный подтип. В адьювантном режиме пациентам проводились: химиотерапия (30 пациентов); эндокринотерапия (14 пациентов) и комплексное химиогормональное лечение (26 пациентов). После органосохранного лечения у 18 пациентов был выявлен инвазивный компонент и лечение дополнено ЛТ: в 72% — ЛТ, дополненная бустом на ложе удаленной опухоли, в 22% случаев — ЛТ проведена в стандартном режиме. В группе с мастэктомией ЛТ проводилась 4 пациентам при наличии прогностически неблагоприятных факторов. У 5 пациентов в течение 5 лет выявлено прогрессирование заболевания в виде локальных и отдаленных рецидивов, у 2 из которых выявлена низкая степень дифференцировки и поражение регионарных лимфоузлов [29].

В Бостоне в 2012 г. опубликованы результаты лечения 51 больной РП соска с 1998 по 2010 г. Во всех случаях хирургическое лечение дополнялось химиолучевой и гормонотерапией. При отсутствии опухолевого узла ($n = 36$) были выполнены ОСО (19 наблюдений) и МЭ (17 наблюдений). В другую группу вошло 15 пациенток с пальпируемым опухолевым узлом,

которым выполнялась мастэктомия. Биопсия сигнального лимфоузла произведена 26 больным, а полноценная подмышечная лимфодиссекция — 33 больным. При гистологическом исследовании у 20 пациенток выявлен изолированный рак Педжета соска, а у 31 РП сочетался с внутрипротоковой карциномой. В 12 наблюдениях отмечен мультицентрический характер роста опухоли, у 18 пациенток выявлена гиперэкспрессия Her2/neu, в 19 наблюдениях — положительный рецепторный статус (РЭ — 11, РП — 8). Метастатически пораженные подмышечные лимфоузлы были диагностированы у 7 больных. Адьювантная лучевая терапия выполнена 17 пациенткам с ОСО и 4 — после МЭ. Эндокринотерапию получили 24% больных. Химиотерапия проведена в 29% наблюдений, из которых 8 пациенткам была назначена таргетная терапия трастузумабом. Ни у одной пациентки не выявлено местных рецидивов. У 1 больной с органосохранным лечением и у 1 больной после мастэктомии были выявлены отдаленные метастазы [30].

S.M. Wong и соавт. (2015 г.) выделили группу риска больных, которым не рекомендуется проводить органосохраняющее лечение. Они представили ретроспективный анализ 2631 пациентки из базы данных SEER с 2000 по 2011 г. 7% имели изолированное поражение соска, 953 (36,2%) — поражение соска в сочетании с протоковой карциномой *in situ*, 1493 (56,7%) — поражение соска в сочетании с инвазивной протоковой карциномой. Мастэктомия была выполнена в 47, 69 и 88,9% наблюдений соответственно. Отмечено, что в группе больных, сочетающих поражение соска с инвазивным раком, доля органосохранного вмешательства выросла с 8,5% в 2000 г. до 15,7% в 2011 г. ($p = 0,01$), то есть в 2 раза. Также выросло количество больных, которым выполнялось вмешательство на аксиллярных лимфоузлах. Авторы отметили, что ОСО операции чаще выполнялись пациенткам пожилого возраста (>80 лет) с центральной локализацией, высокой или промежуточной степенью злокачественности и размером опухоли менее 2 см [31]. Однако в данном исследовании не учитывалось влияние молекулярно-биологических типов опухоли и роль неoadьювантного и адьювантного лекарственного лечения на прогноз заболевания.

Цель исследования. Оценить возможность выполнения органосохраняющего лечения при раке Педжета молочной железы, а также подобрать оптимальные условия для его проведения.

Материалы и методы. Данные для анализа представляли собой ретроспективные наблюдения за 44 больными РП, получившими лечение на базе отделения радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1994 по 2016 г. Исходя из патофизиологических механизмов заболевания, все пациентки были распределены на 3 подгруппы: рак Педжета соска в изолированном виде (группа РП) — 18,2% (8 из 44), с инфильтрацией в подлежащую клетчатку (внутрипротоковый компонент (группа РП+ВПК) — 15,9% (7 из 41)) и в сочетании с узловой формой инфильтративно-протокового рака молочной железы (РП+ИПР) — 56,8% (29 из 44) (табл. 1). Во всех трех группах были выполнены 2 вида хирургического вмешательства: радикальная резекция в 47,7% (21 из 44) и радикальная мастэктомия 52,3% (23 из 44), статистически зна-

чимых различий между оперативным лечением выявлено не было ($p = 0,183$) (табл. 2).

Результаты. Возраст пациенток варьировал от 30 до 89 лет (медиана 56,5 года). Проведен анализ общей и безрецидивной выживаемости в группах радикальной резекции и радикальной мастэктомии при различных формах РП молочной железы. Медиана выживаемости составила 70 месяцев (ИР 2 — 206 месяцев). В основной группе смерть от данного заболевания наступила у 2 пациенток (9,5%), в группе мастэктомии — у 3 больных (13,0%) ($p = 0,33$). Прогрессирование основного заболевания было выявлено в группе с радикальной резекцией у 9 человек (42,9%), в группе с радикальной мастэктомией прогрессирование было выявлено у 5 (21,7%) больных ($p = 0,197$). Среди них местный рецидив при ОСО был диагностирован у 6 (66,7%) пациенток, а при МЭ — у 3 больных ($p = 0,272$). Прогрессирование за счет отдаленного метастазирования было выявлено в группе радикальной резекции у 3 больных и у 2 пациенток в группе с радикальной мастэктомией ($p = 0,658$).

Таблица 1

Распределение больных РП по морфологическому строению опухоли

Морфологические формы	Абс.	%
РП	8	18,2
РП+ВПК	7	15,9
РП+ИПР	29	65,9
Всего	44	100,0

* РП — рак Педжета.

ВПК — внутрипротоковый компонент.

ИПР — инфильтративно-протоковый рак.

Таблица 2

Распределение больных раком Педжета молочной железы в зависимости от вида хирургического лечения

Морфологические формы	Группы больных			
	Радикальная резекция		Радикальная мастэктомия	
	абс.	%	абс.	%
Рак Педжета	5	23,8	3	13,0
Рак Педжета+ВПК	5	23,8	2	8,7
Рак Педжета с узлом	11	52,4	18	78,3
Всего	21	100	23	100

При анализе развития местных рецидивов обнаружено, что в группе РП ($n = 8$) не было наблюдений местного или отдаленного прогрессирования заболевания (как в группе с ОСО, так и в группе с МЭ). Таким образом, можно предположить, что при изолированной форме рака Педжета возможно выполнение органосохраняющего лечения.

В группе РП+ВПК ($n = 7$) были выявлены локальные рецидивы при обоих видах оперативного вмешательства: в группе с ОСО у 3 из 5 пациентов (60%), в группе с МЭ у 1 из 2 (50%) пациенток.

Выживаемость без местных рецидивов в группе РП+ВПК за 5 лет была практически одинаковая в обеих группах $53,3 \pm 24,8\%$ и $50,0 \pm 35,4\%$, разница была статистически не достоверной в виду немногочисленности групп ($p = 0,825$). Следует отметить, что в группе больных с радикальной резекцией у пациенток с местным рецидивом были выявлены следующие прогностически неблагоприятные факторы: LVI+ у 3 (100%) человек; и у одной (33,3%) пациентки — мультицентрический характер роста опухоли, что, по-видимому, и могло повлиять на прогрессирование заболевания. Других неблагоприятных факторов прогноза отмечено не было. Все больные были подвергнуты повторному оперативному лечению и живы по настоящее время без признаков прогрессирования.

В группе РП+ИПР медиана выживаемости составила 69 месяцев (ИР 2–206) (табл. 3).

Таким образом, общая и безрецидивная выживаемости в группе РП+ИПР, которым была выполнена радикальная резекция, оказалась значительно ниже, в отличие от пациентов, которым была выполнена радикальная мастэктомия. Однако ввиду малого количества больных

статистически значимых различий в исследуемых группах выявлено не было.

Следует отметить, что местный рецидив, который был выявлен в группе больных с радикальной мастэктомией, возник при мультицентрическом характере роста опухоли. В группе РП+ИПР прогрессирование было выявлено у 6 из 11 (54,5%) больных в группе с радикальной резекцией и у 4 из 18 (22,2%) больных в группе с радикальной мастэктомией. Местный рецидив в 2 раза чаще встречался в группе с ОСО по сравнению с МЭ — у 3 из 11 (27,3%) больных и 2 из 18 (11,1%) больных ($p = 0,75$) соответственно. Отдаленное метастазирование также чаще встречалось в основной группе по сравнению с контрольной (у 3 из 11 (27,3%) больных и у 2 из 18 (11,1%) больных) ($p = 0,99$).

Проведена оценка влияния различных факторов на безрецидивную выживаемость в наименее прогностически благоприятной группе больных раком Педжета в сочетании с инфильтративным раком. Следует отметить, что при размере опухолевого узла более 5 см радикальная резекция не проводилась, поэтому критерий рТ3 был исключен из анализа. В табл. 4 представлены результаты однофакторного анализа безрецидивной выживаемости при выполнении ОСО, а в табл. 5 — при МЭ.

Исходя из проведенного анализа, видно достоверное снижение 5-летней безрецидивной выживаемости в группе ОСО при распространении первичной опухоли рТ2 по сравнению с рТ1 ($p = 0,012$). В группе с МЭ статистически значимых различий в показателях безрецидивной выживаемости выявлено не было ($p = 0,246$).

Выявлено, что метастатическое поражение регионарных лимфоузлов значительно снижает 5-летнюю безрецидивную выживаемость

Таблица 3

Отдаленные результаты в группе больных раком Педжета в сочетании с инфильтративно-протоковым раком

Выживаемость за 5 лет ($\pm SE$)	Группы больных		
	Радикальная резекция ($n = 11$)	Радикальная мастэктомия ($n = 18$)	P (log-rank)
ОВ	$61,4 \pm 15,3\%$	$81 \pm 10,5\%$	0,516
БРВ	$34,1 \pm 15,9\%$	$75,6 \pm 10,6\%$	0,147

Таблица 4

Влияние различных факторов на пятилетнюю безрецидивную выживаемость в группе больных РП+ИПР, которым выполнены органосохраняющие операции

Фактор	Число больных	Рецидив		БРВ,%	p
		абс.	%		
<i>Критерий pT</i>					
pT1	9	4	44,4	42,9 ± 18,7%	0,012
pT2	2	2	100	0	
<i>Критерий N</i>					
N+	8	4	50,0	43,7 ± 18,8	0,061
N-	3	2	66,7	0	
<i>Характер роста</i>					
Моно	10	5	50	38,6 ± 17,3	0,253
Мульти	1	1	100	0	
<i>Сосудистая инвазия</i>					
LVI-	6	3	50	41,7 ± 22,2	0,467
LVI+	5	3	60	25,0 ± 21,7	

в обеих группах. В группе больных с радикальной мастэктомией прогрессирование было ассоциировано с поражением регионарных лимфоузлов. Статистически значимых различий в показателях выявлено не было в обеих группах ($p = 0,061$ и $p = 0,131$), но отмечена тенденция к значимости в группе с ОСО.

Статус парастеральных лимфоузлов в обеих группах был оценен в 27 (74%) наблюдениях. В группе с ОСО у 5 из 11 (45,5%) больных (4 — торакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия (ТЛАЭ), 1 — биопсия), а в группе с мастэктомией — у 15 из 16 (93,7%) больных (ТЛАЭ — 6, биопсия — 9). При этом

в группе с ОСО ни у одной пациентки не было выявлено метастатического поражения внутригрудных лимфоузлов, в то время как в группе с МЭ у 3 больных отмечено поражение этой зоны, при этом у одной пациентки в последующем выявлено прогрессирование заболевания. Таким образом, достоверно судить о влиянии статуса лимфоузлов парастеральной зоны на отдаленные результаты не представляется возможным.

При мультицентрическом характере роста в группе ОСО и МЭ отмечено прогрессирование заболевания в 100% наблюдений. Различия в БРВ по этому критерию была статистически

Таблица 5

Влияние различных факторов на 5-летнюю безрецидивную выживаемость в группе больных РП+ИПР, которым выполнена радикальная мастэктомия

Фактор	Число больных	Рецидив		БРВ,%	p
		абс.	%		
<i>Критерий pT</i>					
pT1	8	1	22,5	87,5 ± 11,7	0,246
pT2	8	3	37,5	58,3 ± 18,6	
<i>Критерий N</i>					
N+	5	0	0	100	0,131
N-	11	4	36,4	61,4 ± 15,3	
<i>Характер роста</i>					
Моно	14	2	14,3	85,1 ± 9,7	0,004
Мульти	2	2	100	0	
<i>Сосудистая инвазия</i>					
LVI-	5	0	0	100	0,168
LVI+	11	4	36,4	63,6 ± 14,5	

значимой в группе пациенток, которым выполнялась радикальная мастэктомия ($p = 0,004$). В группе больных с радикальной резекцией статистически значимых различий не обнаружено ($p = 0,253$).

При наличии лимфоваскулярной опухолевой инвазии (LVI+) БРВ в группе с ОСО составила $25,0 \pm 21,7\%$ в группе с МЭ — $63,6 \pm 14,5\%$, по сравнению (LVI-) — $41,7 \pm 22,2$ и 100% соответственно. Разница в обеих группах была статистически незначимой ($p = 0,467$ и $p = 0,168$ соответственно), что обусловлено малым количеством наблюдений.

Всем больным проводилось исследование биологического фенотипа опухоли. Однако у больных раком Педжета в сочетании с инфильтративным протоковым раком для выполнения иммуногистохимического исследования рецепторов стероидных гормонов и Her2/neu необходимо проведение исследования как комплексов клеток рака на коже соска, так и узла. Мы не анализировали влияние биологического фенотипа опухоли

на частоту возникновения рецидивов ввиду невозможности ретроспективно идентифицировать место забора материала для анализа.

Еще один фактор, который мог бы повлиять на возникновение рецидивов в этой группе, — это проведение лучевой терапии на молочную железу и регионарные зоны (табл. 6).

Из представленных данных видно увеличение количества рецидивов пациенток, которым была проведена адьювантная лучевая терапия в обеих исследовательских группах по сравнению с пациентками, у которых ЛТ не проводилась. Нами проведен мультифакторный анализ в группе РП+ИПР для определения влияния прогностических факторов возникновения рецидива. В модель были включены исследуемые группы, а также факторы, которые выявлены как статистически значимые при однофакторном анализе, а именно критерий pT, характер роста опухоли и проведение адьювантной лучевой терапии. В модель вошло 27 пациенток. Данные представлены в табл. 7.

Таблица 6

Развитие локальных рецидивов в группе РП+ИПР в зависимости от проведенной лучевой терапии

Выживаемость за 5 лет	Группы больных (n = 27)			
	Радикальная резекция		Радикальная мастэктомия	
	нет (n = 2)	есть (n = 9)	нет (n = 6)	есть (n = 10)
Количество рецидивов, %	2 (100,0%)	4 (44,4%)	2 (33,3%)	2 (20,0%)
P (log-rank)	0,055		0,371	

Таблица 7

Данные мультифакторного регрессионного анализа по регрессионной модели Соx'a пропорциональных рисков выживаемости без прогрессирования в группе Педжет + узел в зависимости от изучаемых прогностических факторов

Прогностические факторы	Группы	Реф	ОР	95%-й ДИ	p
Тип операции	МЭ	Реф	—	—	—
	ОСО	—	3,3	0,7–15,1	0,118
Критерий pT	pT1	Реф	—	—	—
	pT2	—	1,7	0,3–11,0	0,569
Характер роста опухоли	моно	Реф	—	—	—
	мульти	—	7,8	0,8–77,3	0,078
Адьювантная ЛТ	да	Реф	—	—	—
	нет	—	5,2	1,1–24,8	0,036

* P модели = 0,002

Проведенный анализ демонстрирует, что значимое влияние на безрецидивную выживаемость у больных РП в сочетании с ИПР оказывает проведение лучевой терапии. Частота рецидивов возрастает в 5,2 раза в группе пациентов, которым лучевая терапия не проводится ($p = 0,036$).

Влияние объема операции, критерия pT и характера роста опухоли на безрецидив-

ную выживаемость было статистически незначимым.

Алгоритм лечения рака Педжета соска.

С учетом полученных результатов лечения больных раком Педжета соска предлагается следующий алгоритм диагностики и лечения данных пациентов (рис. 1). При верифицированном раке Педжета соска для исключения

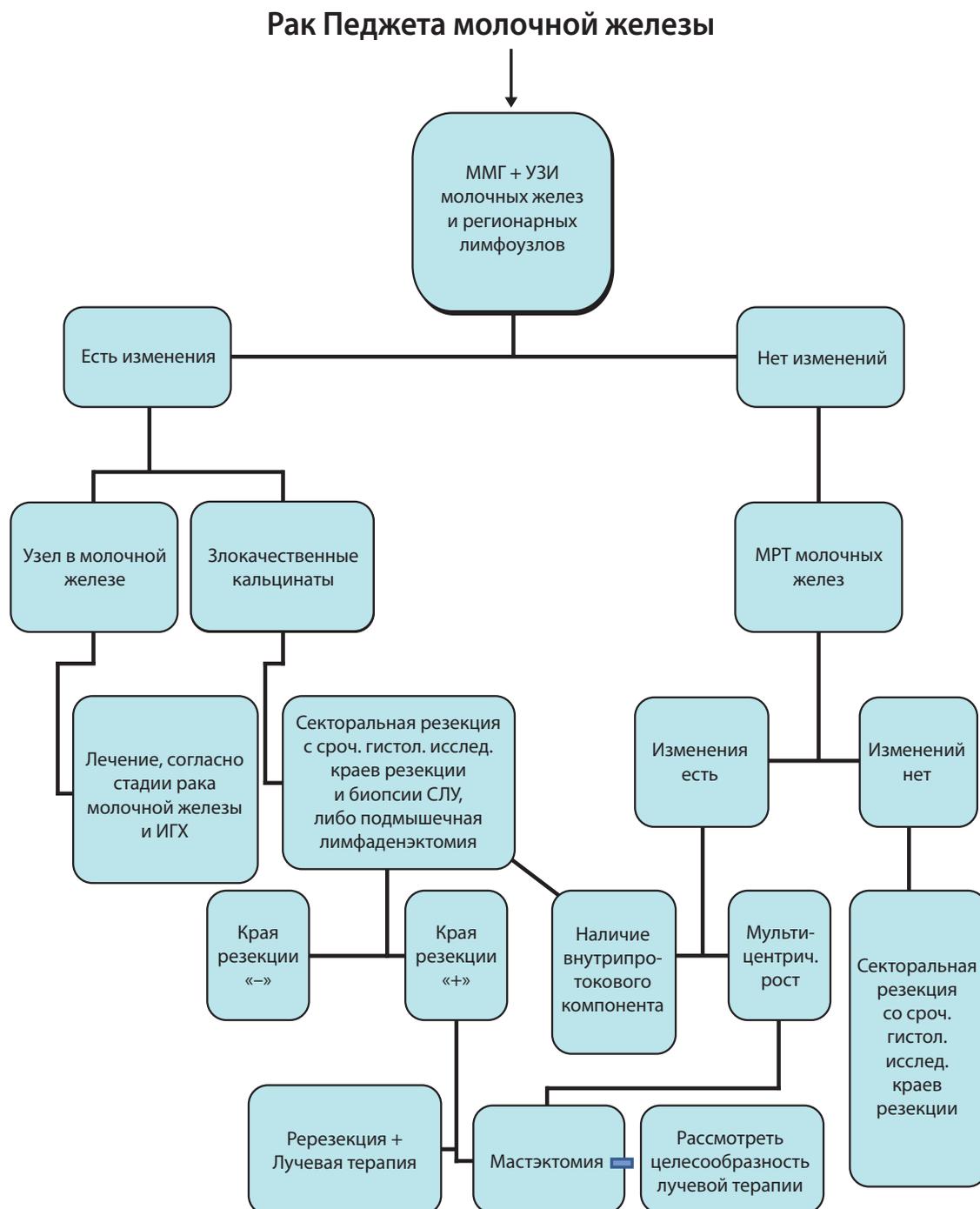


Рис. 1. Алгоритм лечения рака Педжета молочной железы

инфильтративно-протокового рака в обязательном порядке необходимо выполнять маммографию и УЗИ молочных желез. При отсутствии изменений на маммограммах и при УЗИ желательно проведение МРТ молочных желез. При отсутствии микрокальцинатов при инструментальных методах исследования возможно ограничение объема вмешательства до выполнения центральной секторальной резекции со срочным гистологическим исследованием краев резекции на предмет наличия внутрипротокового компонента. При наличии ВПК возможно выполнить лампэктомию с биопсией сигнального лимфоузла и со срочным гистологическим исследованием краев резекции. При отрицательном результате срочного гистологического исследования следует ограничиться данным объемом. При наличии фокусов рака в краях резекции возможно ограничиться выполненным объемом, но в последующем провести лучевую терапию либо выполнить мастэктомию. В случае сочетания рака Педжета с узловой формой рака молочной железы лечение следует проводить согласно рекомендациям лечения рака молочной железы в соответствии с распространенностью заболевания и биологическим фенотипом опухоли. При наличии мультицентрического роста показано выполнение мастэктомии, дополненной лучевой терапией на грудную стенку.

Заключение

Для достижения наилучших результатов лечения рака Педжета соска необходима своевременная диагностика и определение распространенности опухолевого процесса, исходя из клинко-инструментальных данных.

На прогноз будут влиять следующие факторы:

- 1) распространение первичной опухоли (pT);
- 2) пальпируемая опухоль в молочной железе;
- 3) наличие инвазивного компонента;
- 4) метастатически измененные лимфоузлы;
- 5) мультицентрический характер роста опухоли.

В целом, исходя из данных литературы, органосохранное лечение больных РП соска в сочетании с химиолучевым лечением является

оптимальным методом, не уступающим по радикализму мастэктомии, но существенно улучшающим качество жизни больных.

В рекомендациях RUSSCO (Российское общество клинической онкологии), 2015 год [32] и ESMO (European Society for Medical Oncology), v8-v30, 2015 год [33] нет четких рекомендаций по лечению изолированного рака Педжета соска. Лечение рекомендуется проводить согласно стадии заболевания и морфологическому типу опухоли, а мастэктомию считать стандартом хирургического лечения. В рекомендациях NCCN (2016) (National Comprehensive Cancer Network) предлагается выполнять биопсию сигнального лимфоузла. При изолированном раке Педжета соска допускается использование следующих методов лечения: центральная лампэктомия с последующим облучением всей молочной железы; центральная лампэктомия с/без биопсией сторожевого лимфоузла без ЛТ; и мастэктомию с/без биопсией сторожевого лимфоузла и без последующего облучения. В случае наличия опухолевого узла лечение проводится согласно клинко-морфологическим характеристикам и наличием или отсутствием инвазивного компонента. При выполнении мастэктомии биопсия сигнального лимфоузла или полная аксиллярная диссекция должны являться обязательным компонентом вмешательства [35].

Редкость заболевания обуславливает малое количество крупных рандомизированных исследований, поэтому дальнейший набор материала, использование современных методов инструментальной и молекулярной диагностики позволит оптимизировать алгоритм лечения РП, что непременно скажется положительно на отдаленных результатах.

Выводы. Органосохраняющее лечение при раке Педжета молочной железы возможно и является разумной альтернативой радикальной мастэктомии, не уступающее ей в радикализме. Однако недооценка возможности сочетания этого заболевания с инвазивным раком молочной железы может привести к неадекватному лечению. Поэтому полнота предоперационной диагностики является ключевым моментом в формировании лечебной тактики у больных раком Педжета молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Франк Г.А. Классификация опухолей молочной железы ВОЗ 2012 года // Архив патологии. — 2013; 2: 53–63. Франк, Н.В. Данилова, Ю.Ю. Андреева, Н.А. Нефедова.
2. Сосновских И.А. Рак Педжета молочной железы: лечение, прогноз: дис. ... канд. мед.наук: 14.00.14. — М., 2005. — 140 с.
3. Inglis K. Paget's disease of the nipple, with special reference to changes in the ducts / K. Inglis // Am. J. Pathol. — 1946. — №. 22. — P. 1–33.
4. Yim JH. Underlying pathology in mammary Paget's disease / J.M. Yim, M.R. Wick, G.W. Philpott et al // Ann. Surg. Oncol. — 1997. — Vol. 4, № 4. — P. 287–292.
5. Muir R. Pathogenesis of Paget's disease of the nipple and associated lesions / R. Muir // BR J. Surg. — 1935. — № 22. — P. 728–737.
6. Погодина Е.М. Рак Педжета молочной железы / Е.М. Погодина, И.В. Высоцкая, И.А. Сосновских и др. // Маммология. — 2006. — № 1. — P. 65–70.
7. Jones R.E. Jr. Mammary Paget's disease without underlying carcinoma / R.E. Jr. Jones // Am. J. Dermatopathol. — 1985. — Vol. 7. — №4. — P. 361–365.
8. Karakas C. Paget's disease of the breast / C. Karakas // J. Carcinog. — 2011. — № 10. — P. 31.
9. Lim H.S. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation / H.S. Lim, S.J. Jeong, J.S. Lee et al // Radio-graphics. — 2011. — Vol. 31. — № 7. — P. 1973–1987.
10. Sek P. HER2 molecular subtype is a dominant subtype of mammary Paget's cells an immunohistochemical study / P. Sek, A. Zawrocki, W. Biernat, et al. // Histopathology. — 2010. — Vol. 57. — № 4. — P. 564–571.
11. Никитина Е.А. Рак Педжета молочной железы (обзор литературы) / Е. Никитина // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2016. — Vol. 12. — 3 4. — С. 30–39.
12. Marczyk E. The routine immunohistochemical evaluation in Paget disease of the nipple / E. Marczyk, A. Kruczak, A. Ambicka et al. // Polish. J. Pathol. — 2011. — № 62 (4). — P. 229–235.
13. Liegl B. Androgen receptors are frequently expressed in mammary and extramammary Paget's disease / B. Liegl, L.C. Horn, F. Moinfar // Modern Pathol. — 2005. — № 18 (10). — P. 1283–1288.
14. Ellis P.E. The role of p53 and Ki67 in Paget's disease of the vulva and the breast / P.E. Ellis, L.F. Fong, K.J. Rolfe et al // Gynecol. Oncol. — 2002. — №. 86 (2). — P. 150–156.
15. Marucci G. Toker cells are probably precursors of Paget cell carcinoma: a morphological and ultrastructural description / G. Marucci, C.M. Betts, R. Golouh et al. // Virchows Arch. — 2002. — Vol. 441. — № 2. — P. 117–123.
16. Ashikari R. Paget's disease of the breast / R. Ashikari, K. Park, A.G. Huvos et al // Cancer. — 1970. — № 26. — P. 680–685.
17. Polgar C. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients / C. Polgar, Z. Orosz, T. Kovacs et al // Cancer. — 2002. — Vol. 94. — № 6. — P. 1904–1905.
18. Marshall J.K. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results / J.K. Marshall, K.A. Griffith, B.G. Haffty et al // Cancer. — 2003. — Vol. 97. — № 9. — P. 2142–2149.
19. Chaudary M.A. Paget's disease of the nipple: a ten-year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings / M.A. Chaudary, R.R. Millis, E.B. Lane et al // Breast Cancer Res Treat. — 1986. — Vol. 8. — № 2. — P. 139–146.
20. Dixon A.R. Paget's disease of the nipple / A.R. Dixon, M.H. Galea, I.O. Ellis et al // Br. J. Surg. — 1991. — №. 78. — P. 722–723.
21. Shunsuke Onoe. Feasibility of breast conserving surgery for Paget's disease / Shunsuke Onoe, Takayuki Kinoshita, Nobuko Tamura et al. // The Breast. — 2011. — №. 20. — P. 515–518.
22. Fourquet A. Paget's disease of the nipple without detectable breast tumour: conservative management with radiation therapy / A. Fourquet, F. Campana, P. Vielh et al // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1987. — №. 13. — P. 1463–1465.
23. Bijker N. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organisation for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients / N. Bijker, E.J. Rutgers, L. Duchateau et al // Cancer. — 2001. — Vol. 91. — № 3. — P. 472–477.
24. Polgar C. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients / C. Polgar, Z. Orosz, T. Kovacs et al. // Cancer. — 2002. — Vol. 94. — № 6. — P. 1904–1905.
25. Dominici L.S. Current surgical approach to Paget's disease / L.S. Dominici, S. Lester, G.S. Liao et al // Am. J. Surg. — 2012. — №. 204. — P. 18–22.

26. Trebska-McGowan, K. Update on the surgical management of Paget's disease / K. Trebska-McGowan, K.P. Terracina, K. Takabe // *Gland. Surg.* — 2013. — №. 2. — P. 137–142.
27. Siponen E. Surgical treatment in Paget's disease of the breast / E. Siponen, K. Hukkinen, P. Heikkila et al // *Am. J. Surg.* — 2010. — №. 200. — P. 241–246.
28. Sukumvanich P., Bentzem D.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.
29. Caliskan M. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature / M. Caliskan, G. Gatti, I. Sosnovskikh et al // *Breast Cancer. Rea. Treat.* — 2008. — №. 112. — P. 513–521.
30. Dominici L.S. Current surgical approach to Paget's disease / L.S. Dominici, S. Lester, G. Liao et al // *The American Journal of Surgery.* — 2012. — № 204. — P. 18–22.
31. Wong S.M. Modern Trends in the Surgical Management of Paget's Disease / S.M. Wong, R.A. Freedman, E. Stamell et al // *Ann. Surg. Oncol.* — 2015 Oct. — №. 22 (10). — P. 3308–3316.
32. Стенина М.Б. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы / М.Б. Стенина, Л.Ю. Владимирова, О.А. Гладков и др. // *Злокачественные опухоли.* — 2015. — № 4, спецвыпуск — С. 99–115. URL: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>
33. Senkus E. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno et al. // *Annals of Oncology.* — 2015. — № 26 (Supplement 5). V8–V30.
34. NCCN Guidelines Version 2.2015 Breast cancer updates. Special situations: Paget's disease // MS-58: 2015. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Accessed 10 Mar 2015).

АВТОРЫ

- Никитина Екатерина Андреевна*, врач-онколог, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, e-mail: katuwa689@yandex.ru
- Nikitina Ekaterina A.*, oncologist, P.A. Gertsen Moscow Oncologic Research Institute — Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, (General Director — Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor A.D. Kaprin), e-mail: katuwa689@yandex.ru
- Триголосов Аркадий Вячеславович*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радиохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. E-mail: trigolosov@mail.ru
- Trigolosov Arkady V.*, PhD, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: trigolosov@mail.ru
- Нечушкин Михаил Иванович*, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
- Nechushkin Mikhail I.*, Prof., Ph.D., Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24
- Уйманов Виктор Алексеевич*, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: v.uimanov@mail.ru
- Uimanov Viktor A.*, MD, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: v.uimanov@mail.ru
- Пароконная Анастасия Анатольевна*, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. e-mail: ANAPAR1@yandex.ru
- Parokonnaya Anastasiya A.*, MD, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: ANAPAR1@yandex.ru
- Кравченко Дмитрий Николаевич*, аспирант отделения радиохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: jurameno@yandex.ru
- Kravchenko Dmitry A.*, PhD student, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: jurameno@yandex.ru
- Хакуринова Нафсет Довлетбиевна*, аспирант отделения радиохирургии «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. Кафедра онкологии: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова ФГБУ, e-mail: nafset2701@mail.ru
- Hakurinova Nafset D.*, PhD student, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: nafset2701@mail.ru