

# МОРФОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ (АБЕРРАНТНОЙ) МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЧЕЛОВЕКА (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

**Р. М. Ахмедов<sup>1</sup>, Е. М. Бит-Сава<sup>2,3</sup>, Д. О. Иванов<sup>2</sup>, Р. А. Насыров<sup>2</sup>, И. А. Горланов<sup>2</sup>, В. В. Константинова<sup>1</sup>, А. А. Олчонова<sup>4</sup>, А. В. Броссе<sup>2,3</sup>, Б. Н. Исич<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Клиника высоких медицинских технологий имени Н. И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» имени Н. П. Напалкова, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Цель исследования.** Целью настоящего обзора является анализ морфогенеза и патологических изменений дополнительной молочной железы.

**Материалы и методы.** При написании данного научного обзора использованы отечественные и зарубежные научные и клинические исследования, метаанализы, а также клинические случаи, которые были описаны в журналах, индексируемых в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed. Всего для написания представленного обзора литературы были использованы 43 источника, из них 38 % были опубликованы в последние пять лет.

**Результаты.** Дополнительные/абберантные молочные железы развиваются в результате неполной регрессии эмбриональных молочных линий не только у женщин, но и у мужчин. Локализоваться дополнительные молочные железы могут по всему ходу молочных линий, однако в литературе описаны самые частые зоны появления дополнительной молочной железы: в подмышечной впадине. Такие молочные железы чаще всего формируются без соска, ареолы, могут быть подвержены циклическим перестройкам в организме в соответствии с гормональным статусом. Частота встречаемости дополнительной молочной железы крайне низкая (обнаруживается у 2–6 % женщин), в связи с этим описание патологических изменений абберантной молочной железы не является рутинной практикой. В большей части мировой литературы встречаются описания отдельных клинических случаев, при этом детализация и морфогенез патологических изменений даются лишь в небольшом количестве статей. Актуальность изучения патоморфологических изменений в дополнительной молочной железе становится все более острой, поскольку в последние годы увеличивается количество диагностированных пациентов, и с этим становится все больше выявленных случаев дополнительной молочной железы.

**Заключение.** В статье выделены наиболее важные аспекты морфогенеза, клинические особенности, а также основные механизмы онкогенеза дополнительной молочной железы.

**Ключевые слова:** дополнительная молочная железа, эктопическая ткань молочной железы, эктопическая молочная железа, абберантная молочная железа

## MORPHOGENESIS AND PATHOLOGICAL CHANGES OF ADDITIONAL (ABERRANT) MAMMARY GLAND IN HUMANS (SCIENTIFIC REVIEW)

**Akhmedov R. M.<sup>1</sup>, Bit-Sava E. M.<sup>2,3</sup>, Ivanov D. O.<sup>2</sup>, Nasyrov R. A.<sup>2</sup>, Gorlanov I. A.<sup>2</sup>, Konstantinova V. V.<sup>1</sup>, Olchonova A. A.<sup>4</sup>, Blossse A. V., Isich B. N.<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Clinic of High Medical Technologies named after N.I. Pirogov, St. Petersburg

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

<sup>3</sup> State Budgetary Institution of Health «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P.Napalkov», St. Petersburg

<sup>4</sup> Resident doctor of the Department of Oncology NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg

**Objective of the study.** The objective of the present review is to analyze morphogenesis and pathologic changes of an accessory breast.

**Materials and Methods.** In writing this scientific review Russian and foreign scholarly and clinical studies, meta – analyses, as well as clinical cases, which had been described in journals, indexed in Scopus, Web of Science, PubMed data bases, were analyzed. A total of 43 sources were used to write this literature review. It is worth noting, that 38% of them were published over the past 5 years.

**Results.** Accessory breasts develop as a result of incomplete regression of embryonic mammary ridges (milk lines) not only in women, but in men as well. Accessory mammary glands can be localized along the entire course of mammary ridges (milk lines), but the literature describes the most common areas where accessory breast tissue occurs: in an armpit. Such breasts are most often formed without a nipple or areola, and can be susceptible to cyclical changes in the body depending on the hormonal status. The incidence of accessory breast tissue is extremely rare (found in 2-6% of women), therefore, the description of pathological changes in the aberrant breast is not a routine practice. For the most part of the world literature, the descriptions of individual clinical cases are found, while the description and morphogenesis of pathologic changes are covered only in small number of articles. The relevance of the study of pathomorphologic changes in accessory breast tissue is becoming increasingly acute, since in recent years the number of patients who underwent breast screening has grown, and therefore, a number of cases of accessory breast identification is growing as well.

**Conclusion.** This article highlights the most important aspects of morphogenesis, clinical intricacies and main mechanisms of tumorigenesis of accessory breast.

**Keywords:** accessory breast, ectopic breast tissue, ectopic mammary gland, aberrant breast

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей в женской популяции во всем мире. Наличие дополнительной ткани молочной железы подвержено в равной степени злокачественной трансформации и с учетом атипичности локализации зачастую требует более тщательного динамического наблюдения. Принято считать, что эктопическая ткань молочной железы является производной «молочных гребней».

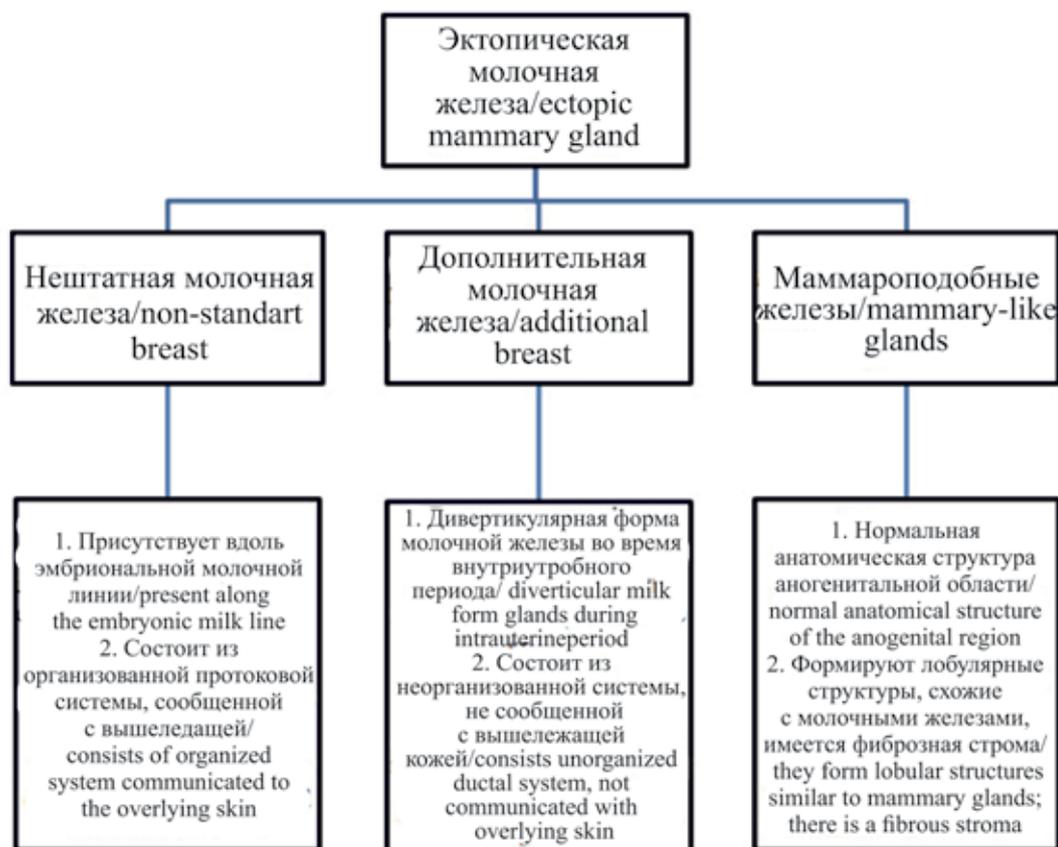
В литературе существуют различные термины для обозначения эктопической молочной железы. При этом стоит разграничить между собой следующие понятия: «нештатная молочная железа», «аберрантная, или дополнительная, молочная железа» и «маммароподобные железы» (рис. 1).

Нештатная молочная железа (МЖ) имеет соски, ареолы или и то и другое с различным составом железистой ткани [12]. В основном она присутствует вдоль эмбрионального гребня молочной железы, но также может возникать на бедре или ягодице [7]. Патологоанатомические описания структуры нештатной молочной железы обычно включают организованную протоковую

систему, сообщающуюся с вышележащей кожей. Нештатная МЖ обычно реагирует на все физиологические изменения репродуктивного цикла [25].

Маммароподобные железы (МПЖ) являются нормальной анатомической структурой аногенитальной области и имеют общие черты с апокринными потовыми железами [1]. Они локализируются у женщин преимущественно в складке между половыми губами, в области промежности и вокруг анального отверстия, у мужчин — в венечной борозде, на вентральной стороне полового члена и в перианальной области. Основными чертами МПЖ являются их способность формировать лобулярные структуры, напоминающие МЖ, промежуточное гистологическое строение между эккриновыми и апокринными железами и наличие выраженной фиброзной стромы, которая отсутствует у эккриновых и апокринных желез. Также МПЖ отличаются от потовых желез циклическими изменениями эпителия и стромы, и экспрессией рецепторов к прогестерону и эстрогенам [2].

Аберрантная молочная железа (АМЖ) встречается с частотой 0,3–6 % в общей популяции и чаще среди жителей Азии [18]. Она представ-



**Рис. 1.** Сравнительная характеристика понятий «нештатная молочная железа», «дополнительная молочная железа» и «маммароподобные железы»

ляет собой дивертикулярную форму МЖ во время внутриутробного периода, которая впоследствии теряет связь с ипсилатеральной МЖ. В отличие от нештатной МЖ, она не имеет организованной секреторной системы и не сообщается с вышележащей кожей. Известно, что наиболее распространенным местом локализации дополнительной ткани МЖ является подмышечная впадина (от 60 до 70 % случаев), однако также описаны случаи развития дополнительной ткани МЖ на лице, конечностях, спине и вульве [8, 21].

АМЖ может претерпевать те же физиологические и патологические изменения, что и нормальная ткань МЖ. Она становится симптоматичной в период менархе, беременности, кормления грудью и реагирует на колебания гормонального фона. К ним относят гормональный отек, воспалительный процесс, изменения в период лактации и злокачественную трансформацию [24].

Рак в АМЖ составляет менее 1 % в структуре всех случаев злокачественных образований МЖ, причем 95 % из них возникают в aberrантной ткани, а 5 % случаев — в нештатной МЖ. Известно, что исход рака АМЖ неблагоприятный из-за его редкости, раннего поражения лимфатических узлов и поздней диагностики [13, 14].

Учитывая низкую частоту встречаемости дополнительной ткани МЖ и ее патологических изменений, большая часть мировой литературы включает описания отдельных клинических случаев.

Цель настоящего обзора: рассмотреть структуру, нормальный морфогенез и патологические изменения дополнительной МЖ.

### Морфогенез дополнительной ткани молочной железы

Согласно данным Nai Yang Fu с соавт. (2020), развитие МЖ проходит в три основные стадии: 1) эмбриональную, 2) пубертатную и 3) репродуктивную [15].

Развитие МЖ начинается с формирования эпителиальных тяжей — молочных линий (МЛ), тянущихся от подмышечной впадины до паховой области и внутренней поверхности бедер. У людей МЛ формируются в течение первого триместра и дают начало пяти парам эллиптических плакод (утолщения эктодермы). Впоследствии происходит их дифференцировка и остается только одна пара плакод. Эпителиальные тяжи инвагинируются вглубь подлежащей мезенхимы МЖ, где пролиферируют и распространяются в направлении нижележащей жировой подушки. В норме остаются только грудные тяжи, которые разветвляются на систему выводных протоков, а остальные атрофируются (рис. 2). Точные процессы, лежащие в основе спецификации и формирования структуры МЖ во время эмбриогенеза, остаются неясными, но индуктивные сигналы от мезенхимы, вероятно, имеют важное значение [6, 34].

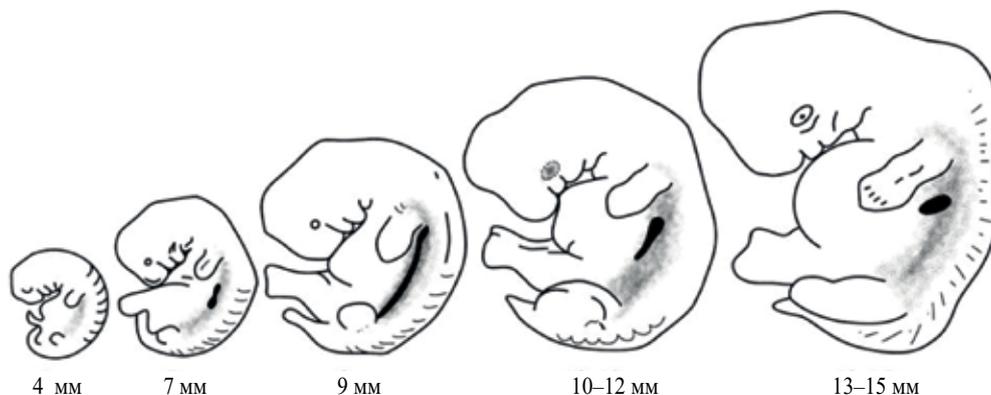
Считается, что в развитии МЖ ключевую роль играет эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). ЭМП наблюдается как при нормальном гистогенезе МЖ (ЭМП I типа), так и при канцерогенезе (ЭМП III типа), поскольку клетки, инициирующие опухоль МЖ, приобретают свойства стволовых клеток благодаря ЭМП. Члены семейства белков фактора роста фибробластов (FGF), трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ) и белков WNT-пути регулируют передачу сигналов в эмбриональных тканях МЖ, влияя на ее морфогенез. Доказано, что сигналы WNT-пути инициируют специализацию молочных линий. Так, сверхэкспрессия ингиби-

тора белков WNT-пути, Dickkopf (DKK1) в эктодерме блокировала образование плакод молочных желез [3, 33, 43].

Считается, что в случаях, если апоптическая эмбриологическая регрессия неполная, развиваются дополнительные ткани МЖ. Полителия (дополнительный сосок) развивается на третьем месяце эмбриогенеза при нарушении инволюции молочного гребня и визуализируется при рождении [19]. Также для объяснения возникновения МПЖ были предложены теория Хьюза о случайной миграции первичных клеток от гребня МЖ и теория Шульца о смещении МЛ в боковом направлении или каудально [20]. МПЖ развивается во время полового созревания и беременности из-за гормональных воздействий. На примере клинического случая Р. Thasanabanchong с соавт. (2020) описали развитие эктопического РМЖ в виде подкожной массы на реберном гребне на фоне приема оральных контрацептивов. Помимо этого, наличие дополнительной ткани МЖ в нетипичных местах (лицо, шея, конечности) объясняется не только нарушением эмбриогенеза, но и изменениями в апокринных потовых железах (метаплазией), поскольку в эмбриогенезе молочные и потовые железы дифференцируются из общих стволовых клеток (теория Пфейфера) [37].

### Влияние гормонов на развитие и дифференцировку молочных желез

На развитие и дифференцировку МЖ влияют гормоны гонад, надпочечников и гипофиза. Поло-



**Рис. 2.** Развивающийся зачаток МЖ у человеческого эмбриона. Заштрихованный участок обозначает область, охватывающую полосу МЖ. Черная область — МЛ, кульминацией которой является формирование молочной железы у зародыша 13–15 мм (по Н. Porter, 1974 с изм.) [30]

вое созревание начинается с триггера эстрогена и местных факторов роста (например, эпидермальный фактор роста человека-2), которые приводят к удлинению протоков МЖ, стимулируя пролиферацию клеток в протоковых почках. Впоследствии прогестерон стимулирует процесс бокового ветвления и развитие альвеолярных почек. Таким образом, синергизм действия эстрогена и прогестерона во время полового созревания приводит к образованию сложного эпителиального протокового дерева, которое простирается вдоль всей жировой подушки МЖ [9].

Клинические наблюдения и экспериментальные данные показывают, что избыток андрогенов подавляет рост МЖ, несмотря на нормальный уровень эстрогена. Гипотеза о том, что андрогены непосредственно участвуют в канцерогенезе МЖ, основана на присутствии рецепторов андрогена (ARs) в эпителиальных клетках большинства случаев РМЖ. Клинические данные подтверждают, что значительное количество низкодифференцированных карцином МЖ являются ER-негативными, PR-негативными, но AR-позитивными [28].

На начальной стадии беременности прогестерон вызывает резкий всплеск клеточной пролиферации, что приводит к обширному вторичному и третичному разветвлению протокового дерева. Прогестерон и пролактин координируют дифференцировку альвеолярных почек в функциональные единицы, продуцирующие молоко, альвеолы. Одновременный ангиогенез приводит к тому, что альвеолы покрываются сетью капилляров. Считается, что прогестерон индуцирует эти изменения в МЖ паракринным образом, воздействуя на протоковые эпителиальные клетки, экспрессирующие рецептор прогестерона (PR). При активации прогестероном PR-позитивных эпителиальных клеток они вызывают пролиферацию соседних PR-негативных клеток, секретируют гормон роста и белки WNT-пути. Молекулярные механизмы включают сигналы активатора транскрипции (Stat3), янус-киназы 2 (Jak2) и активатора рецептора лиганда ядерного фактора карра В (RANKL) [38].

Кроме того, эстроген является хорошо известным фактором риска канцерогенеза. Экспрессия рецепторов эстрогена (ER, ЭР) как в ядре, так и в цитоплазме опухолевых клеток позволяет инду-

цированным эстрогеном сигнальным путям стимулировать выживание и пролиферацию опухолевых клеток при РМЖ. Исследование Н. Chung и др. показывает, что воздействие эстрогена во время инволюции на ткань может увеличить риск развития РМЖ. Каноническая модель противоопухолевого действия эстрогена включает в себя рецептор эстрогена  $\alpha$  (ER $\alpha$ ): активируемый эстрогеном ER $\alpha$  усиливает регуляцию протоонкогенов и подавляет регуляцию генов-супрессоров опухолей, а также взаимодействует с сигнальными каскадами, такими как PI3K-ILK-AKT и Src-ERK для передачи сигналов факторов роста. Также имеются доказательства того, что эстроген способствует развитию опухоли через ее микроокружение, что связано с его иммуномодулирующей функцией. Появляются исследования, доказывающие синергизм прогестерона и гормона роста в онкогенезе при РМЖ [41].

### Клиническая картина

АМЖ могут включать сосок, ареолу, паренхиму. В 1915 г. Kajava разработал систему классификации АМЖ, которая актуальна и в наши дни (табл. 1) [38]. Дополнительные МЖ также могут претерпевать патологические изменения, как доброкачественные, так и злокачественные: от фиброаденомы и внутрипротоковой папилломы до образования карциномы в редких случаях. Предполагается, что пациентки с дополнительными подмышечными МЖ должны пройти скрининг на доброкачественные и злокачественные заболевания в обеих железах [4, 10].

Фиброаденома является распространенным доброкачественным поражением нормальной ткани МЖ, однако ее появление в дополнительных тканях МЖ встречается очень редко и в литературе описаны только несколько случаев. Данное новообразование клинически значимо, поскольку связано с другими врожденными аномалиями развития мочевыделительной (аденокарцинома почек, гидронефроз, поликистоз и др.) и сердечно-сосудистой систем. Кроме того, если опухоль возникает в подмышечной впадине или в паховой области, она должна дифференцироваться с лимфомой или аксиллярной лимфаденопатией. Обычно у таких пациентов нет симптомов, непосредственно связанных с фиброаденомой, однако у большинства женщин наблюдается цикличе-

## Классификация Кажава [38]

Тип (класс)/ type(class)	Описание/description
I	Состоит из всей молочной железы, включая железистую ткань, сосок и ареолу/Consists of the entire mammary gland, including glandular tissue, nipple and areola
II	Состоит только из железистой ткани и соска, без ареолы/Consists only of glandular tissue and nipple, without areola
III	Состоит только из железистой ткани и ареолы, без соска/Consists only of glandular tissue and areola, without nipple
IV	Состоит только из железистой ткани/ Consists only of glandular tissue
V	Состоит только из соска и ареолы, без железистой ткани/Consists only of the nipple and areola, without glandular tissue
VI	Состоит только из соска (полителия)/ Consists only of the nipple (polythelia)
VII	Состоит только из ареолы (polythelia areolaris)/Consists only of the areola (polythelia areolaris)
VIII	Состоит только из волос (polythelia pilosa)/Composed only of hair (polythelia pilosa)

ская боль перед менструальным циклом. Такая боль часто возникает при отеках, вызванных гормональными изменениями во время менструации и беременности, их тяжесть часто требует хирургического лечения [16, 22].

В практике описан клинический случай фиброаденомы в подмышечной дополнительной МЖ, которая клинически рассматривалась как лимфома, у 28-летней женщины с жалобами на отек левой подмышечной впадины на протяжении 3 месяцев (рис. 3) [42].

С помощью тонкоигольной аспирационной цитологии с окраской мазка по Райту был по-



Рис. 3. Клинический случай фиброаденомы в подмышечной дополнительной молочной железе [42]

ставлен диагноз фиброаденома по следующим признакам: клеточные аспираты плотных скоплений протоковых клеток, многочисленные рассеянные голые ядра на заднем плане и фрагменты фибромиксоидной стромы. Лимфоидные клетки не были обнаружены. Аналогичные данные о фиброаденоме подмышечной ткани молочной железы были также представлены Goyal et al. и Singh et al. Таким образом, дифференциальный диагноз фиброаденомы подмышечной ткани МЖ позволяет провести даже аспирационную биопсию с окраской мазков по Райту и Папаниколау, со следующими диагностическими признаками: 1) скопление эпителиоцитов выводных протоков, 2) многочисленные пустые ядра, 3) фибромиксоидная строма и 4) отсутствие лимфоидных клеток [16].

В ретроспективный анализ SR. Lee от 2021 г. были включены данные 2310 пациентов, проходивших лечение с 2014 по 2019 г. Пациенты были разделены на две группы: с фиброаденомой ( $n = 39$ ) в дополнительной подмышечной ткани и без нее ( $n = 2271$ ), соответственно. У 39 пациентов наблюдалась пальпируемая фиброаденома, циклическая подмышечная боль. У пяти из них были фиброзно-кистозные изменения. Индекс массы тела в группе с фиброаденомой был ниже, чем в группе без фиброаденомы (19,9 против 22,3 кг/м<sup>2</sup> соответственно;  $p < 0,005$ ). Появление симптомов, связанных с подмышечной дополнительной МЖ, было более частым после полового созревания в группе с фиброаденомой (79,5 %), чем в группе без фиброаде-

номы (57,0 %) ( $p = 0,008$ ). Всем пациенткам было выполнено полное иссечение ткани добавочной молочной железы, что сопровождалось в последствии сокращением болевого синдрома и желаемым эстетическим результатом, без рецидива заболевания. В литературных источниках описываются единичные клинические случаи возникновения второй фибroadеномы или рецидива РМЖ при сохранении добавочной ткани МЖ после полного удаления опухоли. Тем не менее именно полное иссечение добавочной ткани с фибroadеномой является оптимальным методом лечения в подобных случаях [23].

**Тубулярная аденома молочной железы** является редкой доброкачественной эпителиальной опухолью. О ней сообщается лишь в нескольких литературных источниках, большинство из них идентифицированы у молодых женщин репродуктивного возраста. Гистологически-трубчатая аденома характеризуется наличием плотно упакованных трубчатых или ацинарных структур, правильных по размеру и форме с редкой промежуточной стромой, в отличие от фибroadеномы, которая содержит обильную строму. Однако тубулярная аденома и фибroadенома могут сосуществовать в одном очаге поражения, что позволяет предположить их тесный патогенез. Клинически трудно отличить тубулярную аденому от других доброкачественных поражений (фибroadеномы) и РМЖ (тубулярной карциномы), поэтому патологоанатомическое обследование необходимо для постановки точного диагноза и определения тактики лечения [31].

Рак дополнительной ткани МЖ, или эктопический РМЖ, является редким новообразованием, на долю которого приходится менее 1 % всех случаев РМЖ [14]. L. Boulaamane, B. Khanouss описали клинический случай рака абберантной молочной железы у 76-летней женщины, представленный на рис. 4 [5].

Эктопическая ткань МЖ состоит из изолированного фрагмента железистой ткани и более склонна к злокачественной трансформации, чем нормальная ткань МЖ, поскольку застойные явления, возникающие в просветах протоков, способствуют развитию злокачественности [11]. Так, Нихон-Янаги и др. показали, что частота муцинозной карциномы и апокринной карциномы при дополнительной молочной железе составила 7,8



**Рис. 4.** Клинический случай рака абберантной молочной железы [5]

и 6,3 % соответственно [27]. Маршалл и др. выявили высокую частоту инфильтрирующей дольковой карциномы (9,5 %) в дополнительной МЖ по сравнению с частотой в нормальной анатомической МЖ: инфильтрирующая дольковая карцинома (3 %), муцинозная карцинома (2,9 %), апокринная карцинома (1,1 %) [25].

В литературе исследований эктопического РМЖ недостаточно, большая часть из них представляет собой сообщения о клинических случаях. Отмечено, что злокачественное новообразование в дополнительной МЖ имеет более агрессивное течение, раннюю инвазию в окружающую ткань и раннее метастазирование. Трудности диагностики связаны с тем, что эктопический РМЖ долго может оставаться незамеченным и требует дифференциальной диагностики с подкожной липомой, абсцессом, кистозным фибroadеноматозом, доброкачественными опухолями, лимфомой и метастатическим поражением аксиллярных лимфатических узлов [32].

В связи с этим нет четких рекомендаций по диагностике и лечению именно эктопического РМЖ, и тем не менее решающая роль в подтверждении диагноза отводится гистологическому и иммуногистохимическому исследованиям. При биопсии ткань лимфатического узла должна отсутствовать в поле зрения микропрепаратов, чтобы исключить возможность того, что поражение является метастатической опухолью. Из существующих литера-

турных источников преимущественным местом появления эктопического РМЖ является подмышечная область, однако встречаются, как уже было сказано, и другие локализации, например над реберным гребнем, на лице, конечностях, спине и вульве. Описаны случаи двухстороннего появления эктопического РМЖ [26, 32].

Примечательно, что подмышечная карцинома МЖ имеет высокую частоту развития в дополнительной ткани железы у мужчин. Рак добавочной МЖ у мужчин, как правило, имеет худший прогноз, чем у женщин, поскольку диагноз, как правило, ставится несвоевременно.

В систематическом обзоре L. Pang и др. (2021) проведен ретроспективный анализ 16 исследований, посвященных эктопическому РМЖ у мужчин. Установлено, что наиболее частым гистологическим диагнозом была инвазивная протоковая карцинома (7/16), за которой следовала малодифференцированная аденокарцинома (5/16). Среди 15 пациентов с гистологическими диагнозами 10 были ER-положительными (66,7 %), девять были PR-положительными (60 %) и пять были положительными на HER-2/neu (33,3 %) [29].

Таким образом, любой подкожный гипозехогенный узелок, расположенный вдоль линии молочных желез без признаков воспаления, должен вызывать подозрение на возможность эктопического РМЖ, а в случае подтверждения злокачественного роста по данным гистологического исследования обязательным является иммуногистохимический анализ опухоли [14, 37].

### **Возможные молекулярные механизмы онкогенеза в дополнительной ткани МЖ**

**Роль TGF- $\beta$ .** Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) представляет собой плеiotропный цитокин, который регулирует все фазы послеродового развития МЖ, включая ветвления, лактацию и инволюцию. TGF- $\beta$  также является мощным опухолевым супрессором, который управляет практически всеми аспектами патофизиологии эпителиальных клеток МЖ, включая их способность к пролиферации, миграции и дифференцировке, выживанию [39].

Во время онкогенеза МЖ генетические и эпигенетические механизмы угнетают функции TGF- $\beta$ , подавляющие опухоль, тем самым уси-

ливая развитие и прогрессирование развивающегося РМЖ. Онкогенез МЖ также вызывает значительные изменения в структуре опухоли и ее окружения, что дополнительно подавляет активность TGF- $\beta$ . Данные события придают TGF- $\beta$  способность стимулировать инвазию и метастазирование клеток РМЖ на поздней стадии. Это своеобразное преобразование функции TGF- $\beta$  известно как «Парадокс TGF- $\beta$ ». Появляющееся объяснение дихотомических функций TGF- $\beta$  может отражать его способность генерировать раковые стволовые клетки посредством стимуляции эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), необходимого для инициации онкогенной передачи сигналов TGF- $\beta$  в клетках РМЖ. В соответствии с этим устойчивость РМЖ к химиотерапии явно связана с приобретением EMT, в частности вызванной TGF- $\beta$ , и с изменениями в микроокружении опухоли. То, как именно TGF- $\beta$  участвует в этих разнонаправленных событиях, остается областью активных научных исследований, однако недавние результаты показывают, что дисбаланс между каноническими и неканоническими входными сигналами TGF- $\beta$  проявляется в «парадоксе TGF- $\beta$ » и приобретении онкогенной активности TGF- $\beta$  [17, 36, 39].

**Адипогенез.** Инволюция МЖ характеризуется постепенным замещением эпителия и стромы молочной железы фиброзной и жировой тканью и регрессией долек типа 2–3 до долек первого типа. Взаимодействие между адипоцитами и раковыми клетками может привести к их перепрограммированию в ассоциированные с раком адипоциты, ответственные за обильную секрецию адипокинов, которые усиливают адгезию, миграцию и инвазию раковых клеток. Совместные культуры стволовых клеток адипоцитов с клетками MCF7 показали усиление пролиферации опухолевых клеток из-за активируемого эстрогеном ответа, опосредованного лептином [40]. Известно, что сверхэкспрессия адипокина SFRP1 (secreted frizzled related protein 1) индуцирует снижение внутриклеточных уровней  $\beta$ -катенина и позволяет предположить, что адипогенез активируется негативной регуляцией канонического сигнального пути Wnt с помощью SFRP1 [35]. В случае аномально недостаточной экспрессии SFRP1 можно предположить, что

преадипоциты и стволовые клетки адипоцитов неспособны дифференцироваться в зрелые жировые клетки, что приводит к избыточной экспрессии цитокинов и адипокинов, ответственных за хроническое воспаление ткани МЖ. Неполная инволюция, потенциально связанная с отсутствием SFRP1, приводит к присутствию многочисленных эпителиальных клеток, способных стимулировать адипоциты для выработки большего количества энергии. Этот недостаток SFRP1 приводит также к гиперактивации сигнального пути Wnt, который отвечает за усиление клеточной пролиферации, адгезии и выживание опухолевых клеток. Ген SFRP1, по-видимому, имеет решающее значение на многих этапах для поддержания баланса между нормальным ремоделированием жировой ткани и онкогенезом.

Помимо этого, отмечено, что любой фактор риска, который может вызвать РМЖ, может также вызвать рак дополнительной МЖ. Так, к генетическим факторам риска развития эктопического РМЖ относят следующие факторы: *BRCA1*, *BRCA2*, *P53*, *PTEN*, *PALB2*, *RAD50* и *CDH1*, которые являются генами наследственного РМЖ.

### Заключение

Таким образом, изучение этиологии, патогенеза и способов диагностики добавочной МЖ показало, что ее эмбриогенез отличается неполной регрессией эмбриональных МЛ не только у женщин, но и у мужчин. Дополнительная ткань МЖ локализуется преимущественно в подмышечной впадине и подвержена как циклическим гормональным перестройкам, так и злокачественной трансформации. Целесообразно удаление фибroadеномы со всей тканью добавочной МЖ, а не иссечение или вылушивание доброкачественной опухоли. Прогноз при раке АМЖ хуже в большинстве случаев в результате несвоевременной диагностики и лечения. В клинической практике необходимо проводить тщательное обследование с учетом анамнестических и клинических данных, учитывая нетипичную локализацию АМЖ.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Константинова А.М., Белоусова И.Э., Кацеровска Д., и др. Аногенитальные маммароподобные железы и связанные с ними заболевания. Часть 1. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные процессы аногенитальных желез. Архив патологии. 2017; 79(1):43-51. <https://doi.org/10.17116/patol201779143-51>
2. Константинова А. М., Белоусова И. Э., Кацеровска Д., и др. Морфология аногенитальных маммаро-подобных желез // Вестник Санкт-Петербургского университета. — Медицина. — 2017. — 12(1): 82–92. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.107>
3. Мнихович М. В., Безуглова Т. В., Буньков К. В., и др. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в формировании метастатического потенциала злокачественной опухоли на примере рака молочной железы // Вопросы онкологии. — 2022. — 3:251-259. DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-3-251-259.
4. Azoz M., Abdalla A., Elhassan M. Fibroadenoma in ectopic breast tissue: a case report. Sudan Med J. 2014; 50(2):112–5.
5. Boulaamane L., Khanouss B., El Ghissassi B., et al. Carcinoma Originating from Aberrant Breast Tissue: Case Report and Review of the Literature. J Integr Oncol 2013; 3(1):4. doi:10.4172/2329-6771.1000110
6. Chen W., Wei W., Yu L., et al. Mammary Development and Breast Cancer: a Notch Perspective. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2021; 26(3):309-320. doi: 10.1007/s10911-021-09496-1.
7. Cheong J. H., Lee B. C., Lee K. S. Carcinoma of the axillary breast. Yonsei medical journal. 1999; 40(3):290–293. doi:10.3349/ymj.1999.40.3.290.
8. Conde D. M., Kashimoto E., Torresan R. Z., Alvarenga M. Pseudomamma on the foot: an unusual presentation of supernumerary breast tissue. Dermatol Online J. 2006;12(4):7. PMID: 17083862.
9. Conneely O. M., Mulac-Jericovic B., Lydon J. P. Progesterone-dependent regulation of female reproductive activity by two distinct progesterone receptor isoforms. Steroids. 2003; 68:771–8. doi:10.1016/S0039-128X(03)00126-0.
10. Dzodic R., Stanojevic B., Saenko V., et al. Intraductal papilloma of ectopic breast tissue in axillary lymph node of a patient with a previous intraductal papilloma of ipsilateral breast: a case report and review of the literature. Diagn Pathol. 2010; 5:17. doi: 10.1186/1746-1596-5-17.

11. Eguchi Y, Yoshinaka H, Hayashi N., et al. Accessory breast cancer in the inframammary region: a case report and review of the literature. *Surg Case Rep.* 2021; 7(1):203. doi: 10.1186/s40792-021-01285-6.
12. Evans D. M., Guyton D. P. Carcinoma of the axillary breast. *Journal of surgical oncology.* 1995; 59(3):190–195. doi:10.1002/jso.2930590311.
13. Francone E., Nathan M. J., Murelli F., et al. Ectopic breast cancer: case report and review of the literature. *Aesthetic Plast Surg.* 2013 Aug;37(4):746-9. doi: 10.1007/s00266-013-0125-1.
14. Friedman-Eldar O., Melnikau S., Tjendra Y., Avisar E. Axillary Reverse Lymphatic Mapping in the Treatment of Axillary Accessory Breast Cancer: A Case Report and Review of Management. *Eur J Breast Health.* 2021 30;18(1):1-5. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-7-3.
15. Fu N. Y., Nolan E., Lindeman G. J., Visvader J. E. Stem Cells and the Differentiation Hierarchy in Mammary Gland Development. *Physiol Rev.* 2020;100(2):489-523. doi: 10.1152/physrev.00040.2018.
16. Goyal S., Sangwan S., Singh P., Bawa R. Fibroadenoma of axillary ectopic breast tissue: a rare clinical entity. *Clin Cancer Investig J.* 2014; 3(3):242. doi: 10.4103/2278-0513.132120.
17. Guo Q., Betts C., Pennock N., Mitchell E., Schedin P. Mammary Gland Involution Provides a Unique Model to Study the TGF- $\beta$  Cancer Paradox. *J Clin Med.* 2017;6(1):10. doi: 10.3390/jcm6010010.
18. Gutermuth J., Audring H., Voit C., Haas N. Primary carcinoma of ectopic axillary breast tissue. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20(2):217-221. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01362.x.
19. Hallelund H. H., Balling E., Tei T., et al. Polythelia in a 13-year old girl. *G Chir.* 2017; 38(3):143-146. doi: 10.11138/gchir/2017.38.3.143.
20. Hughes E. S. The Development of the Mammary Gland: Arris and Gale Lecture, delivered at the Royal College of Surgeons of England on 25th October, 1949. *Ann R Coll Surg Engl.* 1950;6(2):99-119. PMID: 19309885.
21. Koltuksuz U., Aydin E. Supernumerary breast tissue: a case of pseudomamma on the face. *J Pediatr Surg.* 1997;32(9):1377-8. doi: 10.1016/s0022-3468(97)90327-4.
22. Lee S. R., Lee S. G., Byun G. Y., et al. Axillary accessory breast: optimal time for operation. *Aesthetic Plast Surg.* 2018; 42:1231–1243. doi: 10.1007/s00266-018-1128-8.
23. Lee S. R. Surgery for fibroadenoma arising from axillary accessory breast. *Womens Health.* 2021; 21(1):139. doi:10.1186/s12905-021-01278-5.
24. Loukas M., Clarke P., Tubbs R. S. Accessory breasts: a historical and current perspective. *Am Surg.* 2007;73(5):525-8. PMID: 17521013.
25. Marshall M. B., Moynihan J. J., Frost A., Evans S. R. Ectopic breast cancer: case report and literature review. *Surg Oncol.* 1994; 3(5):295-304. doi: 10.1016/0960-7404(94)90032-9.
26. Mazine K., Bouassria A., Elbouhaddouti H. Bilateral supernumerary axillary breasts: a case report. *Pan Afr Med J.* 2020; 36:282. doi:10.11604/pamj.2020.36.282.20445.
27. Nihon-Yanagi Y., Ueda T., Kameda N., Okazumi S. A case of ectopic breast cancer with a literature review. *Surg Oncol.* 2011; 20(1):35-42. doi: 10.1016/j.suronc.2009.09.005.
28. Ogawa Y., Hai E., Matsumoto K., Ikeda K., et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol.* 2008; 13(5):431-5. doi: 10.1007/s10147-008-0770-6.
29. Pang L., Cui M., Dai W., Wu S., Kong J. Diagnosis and Treatment of Male Accessory Breast Cancer: A Comprehensive Systematic Review. *Front Oncol.* 2021; 11:640000. doi:10.3389/fonc.2021.640000.
30. Porter J. C. Proceedings: Hormonal regulation of breast development and ac- tivity. *J Invest Dermatol.* 1974 Jul;63(1):85-92. DOI: 10.1111/1523- 1747.ep12678099
31. Salemis N. S. Primary ectopic breast carcinoma in the axilla: a rare presentation and review of the literature. *Breast Dis.* 2021; 40(2):109–114. doi: 10.3233/BD-201027.
32. Salemis N. S., Gemenetzi G., Karagkiouzis G., et al. Tubular adenoma of the breast: a rare presentation and review of the literature. *J Clin Med Res.* 2012; 4(1):64-7. doi: 10.4021/jocmr746w.
33. Slepicka P. F., Somasundara A. V. H., Dos Santos C. O. The molecular basis of mammary gland development and epithelial differentiation. *Semin Cell Dev Biol.* 2021; 114:93-112. doi: 10.1016/j.semedb.2020.09.014.
34. Spina E., Cowin P. Embryonic mammary gland development. *Semin Cell Dev Biol.* 2021; 114:83-92. doi: 10.1016/j.semedb.2020.12.012.
35. Takahashi E., Terata K., Nanjo H., et al. A male with primary accessory breast carcinoma in an axilla is strongly suspected of having hereditary breast cancer. *Int Cancer Conf J.* 2021; 10(2):107-111. doi:10.1007/s13691-020-00466-8
36. Taylor M. A., Lee Y. H., Schiemann W. P. Role of TGF- $\beta$  and the tumor microenvironment during mammary tumorigenesis // *Gene Expr.* 2011; 15(3):117-32. doi: 10.3727/105221611x13176664479322.

37. *Thasanabanchong P., Vongsaisuwon M.* Unexpected presentation of accessory breast cancer presenting as a subcutaneous mass at costal ridge: a case report. *J Med Case Reports.* 2020; 14(45). doi:10.1186/s13256-020-02366-0.
38. *Timmermans-Sprang E. P. M., Gracanin A., Mol J. A.* Molecular Signaling of Progesterone, Growth Hormone, Wnt, and HER in Mammary Glands of Dogs, Rodents, and Humans: New Treatment Target Identification // *Front Vet Sci.* 2017; 4:53. doi:10.3389/fvets.2017.00053.
39. *Vishnubalaji R., Alajez N. M.* Epigenetic regulation of triple negative breast cancer (TNBC) by TGF- $\beta$  signaling. *Sci Rep.* 2021;11(1):15410. doi:10.1038/s41598-021-94514-9.
40. *Wang S., Su X., Xu M., et al.* Exosomes secreted by mesenchymal stromal/stem cell-derived adipocytes promote breast cancer cell growth via activation of Hippo signaling pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10(1):117. doi: 10.1186/s13287-019-1220-2.
41. *Wong C. W., McNally C., Nickbarg E., et al.* Estrogen receptor-interacting protein that modulates its nongenomic activity-crosstalk with Src/Erk phosphorylation cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(23):14783-8. doi: 10.1073/pnas.192569699.
42. *Yefer E. T., Shibiru Y. A.* Fibroadenoma in axillary accessory breast tissue: a case report. *J Med Case Rep.* 2022; 16(1):341. doi:10.1186/s13256-022-03540-2.
43. *Yin P., Wang W., Zhang Z., et al.* Wnt signaling in human and mouse breast cancer: Focusing on Wnt ligands, receptors and antagonists. *Cancer Sci.* 2018; 109(11):3368-3375. DOI: 10.1111/cas.13771.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

*Ахмедов Руслан Мерзиалиевич*, врач-онколог онкологического отделения №1 СПбГУ Клиники высоких медицинских технологий имени Н. И. Пирогова, 190103, Санкт-Петербург, наб. Фонтанки, 154, e-mail: Little-doctor1989@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3348-4251>, SPIN-код: 5361-5059

*Akhmedov Ruslan M.*, oncologist, oncology department No. 1, St. Petersburg State University, Clinic of High Medical Technologies named after N.I. Pirogov, 190103, St. Petersburg, Fontanka embankment, 154, e-mail: Little-doctor1989@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3348-4251>, SPIN-code: 5361-5059

*Бит-Сава Елена Михайловна*, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава Российской Федерации, заведующая отделением, врач-онколог опухолей молочной железы (хирургических методов лечения) ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А, e-mail: bit-sava@mail.ru, ORCID: SPIN-код: 5829-5573

*Bit-Sava Elena M.*, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Breast Tumors (surgical treatment methods) of the State Budgetary Institution of Health «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov», 197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya St., 68A, lit. A, e-mail: bit-sava@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7582-618X>, SPIN: 5829-5573

*Иванов Дмитрий Олегович*, доктор медицинских наук, профессор, главный неонатолог Минздрава России, ректор ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава Российской Федерации, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2, e-mail: gpmu\_priem@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>, SPIN-код: 4437-9626

*Ivanov Dmitry O.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation, 194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2, e-mail: gpmu\_priem@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>, SPIN: 4437-9626

*Насыров Руслан Абдуллаевич*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины, проректор по научной работе ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава Российской Федерации, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2, e-mail: rrm99@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8120-2816>, SPIN-код: 5446-0950

*Nasyrov Ruslan A.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy with a course in Forensic Medicine, Vice-Rector for Scientific Work Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation, 194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2, e-mail rrm99@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8120-2816>, SPIN: 5446-0950

*Горланов Игорь Александрович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава Российской Федерации, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2, e-mail: gorlanov53@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9985-6965>, SPIN -код: 1195-6225

*Gorlanov Igor A.*, DSc, professor, head of the Department of Dermatovenereology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation 194100, St. Petersburg, Litovskaya str. 2, e-mail: gorlanov53@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9985-6965>, SPIN-код: 1195-6225

*Константинова Валерия Валерьевна*, врач-онколог онкологического отделения №1 СПбГУ Клиники высоких медицинских технологий имени Н. И. Пирогова, 190103, Санкт-Петербург, наб. Фонтанки, 154, e-mail: konstantinova.valery@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9650-7305>, SPIN-код: 1788-9097

*Konstantinova Valeria V.*, oncologist, oncology department No. 1, St. Petersburg State University, Clinic of High Medical Technologies named after N. I. Pirogov, 190103, St. Petersburg, Fontanka embankment, 154, e-mail: konstantinova.valery@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9650-7305>, SPIN-код: 1788-9097

*Олчонова Алина Алексеевна*, ординатор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава Российской Федерации, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, e-mail: alina.ololoch@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0009-0007-3112-8081>, SPIN-код: 6144-1590

*Olchonova Alina A.*, Resident doctor of the Department of Oncology NMRC of Oncology named after N.N.Petrov of MoH of Russia, 197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya St., 68, e-mail: alina.ololoch@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0009-0007-3112-8081>, SPIN-код: 6144-1590

*Броссе Александр Валерьевич*, ординатор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава Российской Федерации, сотрудник отделения опухолей молочной железы (хирургических методов лечения) ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А, e-mail: allxbrosse@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4436-9905>, SPIN-код: 6789-6447

*Brosse Aleksander V.*, Resident of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy of St. Petersburg State Pediatric Medical University, employee of the Department of Breast Tumors (surgical treatment methods) of the State Budgetary Institution of Health «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov», 197758, St. Petersburg, allxbrosse@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4436-9905>, SPIN: 6789-6447

*Бечир Бэчир Ниязович*, ординатор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава Российской Федерации, сотрудник отделения опухолей молочной железы (хирургических методов лечения) ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А, e-mail: becir@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4436-9905>, SPIN-код: 6789-6447

*Isich Bechir N.*, Resident of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy of St. Petersburg State Pediatric Medical University, employee of the Department of Breast Tumors (surgical treatment methods) of the State Budgetary Institution of Health «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P.Napalkov», 197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya str., 68A, lit. A, e-mail: becir@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4436-9905>, SPIN: 6789-6447