

Хирургические подходы к лечению больных раком Педжета

Е. Ю. Фетисова, А. Д. Зикиряходжаев, Н. Н. Волченко

ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» —

филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России;

Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Екатерина Юрьевна Фетисова arielsita@yandex.ru

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре злокачественных новообразований среди женщин (20,7%) и остается ведущей онкологической патологией среди женского населения. Рак Педжета (РП) — это редкая форма РМЖ, возникающая в устье выводных млечных протоков соска, характеризующаяся поражением соска, крупных протоков, часто с образованием опухолевого узла в молочной железе, эта редкая патология встречается в 0,5–5% всех случаев РМЖ. РП имеет ряд особенностей. По данным разных авторов, в большинстве случаев (90–98%) РП сочетается с инвазивным или неинвазивным РМЖ. Часто поражение бывает мультифокальным. РП имеет очень высокий риск наличия опухолевого узла (100% в случае пальпируемых образований, 96% в случае непальпируемых образований). Почти 50% этих пациентов имеют пальпируемые образования в молочной железе. Несмотря на то, что течение РП имеет свои особенности, в связи с редкостью данной патологии подходы к его лечению не отличаются от таковых при других гистопатологических вариантах РМЖ. В вопросах хирургического лечения РП до настоящего времени много нерешенных проблем, остающихся предметом дискуссии. Хирургическое лечение РП не отличается от лечения РМЖ и прежде всего определяется стадией заболевания, а также подтипами опухоли. Объем операций при РП различен: от радикальной мастэктомии по Маддену до тунорэктомии с биопсией сторожевых лимфатических узлов. Необходимо помнить, что при РП помимо поражения сосково-ареолярного комплекса часто выявляется инвазивный или неинвазивный РМЖ. Выполнение органосохраняющих операций при РП является прежде всего методом реабилитации больных. Возможность выполнения органосохраняющей операции определяется также размером молочной железы. При РП возможно выполнение онкопластических резекций. При желании пациентки сохранить молочную железу широк арсенал реконструктивных операций, как одномоментных, так и отсроченных. Оценка биологических особенностей опухоли и более дифференцированный подход к терапии данной категории больных позволили бы значительно улучшить показатели выживаемости; определение показаний к органосохранному лечению — улучшить качество жизни и реабилитацию больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, редкие формы рака молочной железы, рак Педжета, инвазивный рак молочной железы, неинвазивный рак молочной железы, мультифокальный рост, хирургическое лечение, органосохранное лечение, комбинированное лечение, реабилитация больных

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-2-35-39

Treatment for Paget's disease: surgical approaches

E. Yu. Fetisova, A. D. Zikiryakhodzhaev, N. N. Volchenko

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of National Medical Radiological Research Center,
Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia

Breast cancer (BC) ranks first in the pattern of female malignancies (20.7%) and remains the top cancer among women. Paget's disease (PD) is a rare BC form that occurs in the orifice of the lactiferous tubes and that is characterized by involvement of the nipple, large ducts, often to form a lump in the breast; this rare abnormality is encountered in 0.5–5% of all BC cases. PD has a number of peculiarities. According to different authors, PD is attended with invasive or noninvasive BC in most cases (90–98%). The involvement is commonly multifocal. PD has a very high risk for a lump (100 and 96% for palpable and nonpalpable breast tumors, respectively). Almost 50% of these patients have palpable breast lumps. Despite the fact that the course of PD has its peculiarities because of the rarity of this abnormality, the approaches to its treatment are not different from those in other histopathological types of BC. As for the surgical treatment of PD, until the present time there have been many unsolved problems that remain a matter of debate. The surgical treatment of PD does not differ from the treatment of BC and is primarily determined by disease stage and tumor subtype. The volume of operations for PD varies: from Madden's radical mastectomy to lumpectomy and sentinel lymph node biopsy. It should be kept in mind that besides nipple-areole complex involvement, invasive or noninvasive BC is often detected in PD. Organ-sparing surgery for PD is mainly a method of rehabilitation for patients. Whether organ-sparing surgery can be performed is also determined by breast size. Oncoplastic resections may be carried out for PD. If the patient wishes to preserve her breast, the range of both single-stage and delayed reconstructive operations is wide. The assessment of the biological features of a tumor and the more differentiated approach to therapy in this cohort of patients might improve considerable survival rates; the determination of indications for organ-sparing treatment is to improve quality of life in patients and their rehabilitation.

Key words: breast cancer, rare forms of breast cancer, Paget's disease, invasive breast cancer, noninvasive breast cancer, multifocal growth, surgical treatment, organ-sparing treatment, combined treatment, patient rehabilitation

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре злокачественных новообразований среди женщин (20,7%). Абсолютное число заболевших женщин в 2012 г. составило 59 037, что выше по сравнению с 2002 г. (45 857 человек). Среднегодовой темп прироста абсолютного числа заболевших составил 2,51%, прирост за 10 лет – 29,06% [1].

Рак Педжета (РП) – это редкая форма РМЖ, возникающая в устье выводных млечных протоков соска, характеризующаяся поражением соска, крупных протоков, часто с образованием опухолевого узла в молочной железе [2], это редкая патология, которая встречается в 0,5–5% всех случаев РМЖ [3–6].

Для лучшего понимания течения и прогноза заболевания, выработки эффективного плана лечения необходимо понимать, что РП имеет различные гистологические формы.

Выделяют следующие варианты РП [7–10]:

а) изменения 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 выявленным (как находка) РП соска и ареолы.

Основываясь на работе Н.Н. Волченко, в которой приведен анализ 79 наблюдений РП, можно выделить 5 микроскопических вариантов данного заболевания [2].

РП имеет ряд особенностей. По данным разных авторов, в большинстве случаев (90–98%) РП сочетается с инвазивным или неинвазивным РМЖ [11–13]. Часто поражение бывает мультифокальным [14–16]. W. Fu et al. сообщают, что РП имеет очень высокий риск наличия опухолевого узла (100% в случае пальпируемых образований, 96% в случае непальпируемых образований) [12]. Почти 50% этих пациентов имеют пальпируемые образования в молочной железе [4].

Если образование в молочной железе пальпируется, оно чаще всего представлено инвазивным раком. Если образования в молочной железе не определяются, то вероятнее всего у пациенток обнаруживают протоковую карциному *in situ* (ductal carcinoma *in situ* – DCIS) [17]. Пальпируемые и непальпируемые образования обычно расположены ближе к ареоле, чаще в центральном квадранте, и обычно мультифокальны [18]. Описаны также случаи периферического расположения образований [19]. М.А. Chaudary et al. в своей работе сообщают, что 45% пальпируемых инвазивных образований в молочной железе, сочетающихся с РП, находились в верхне-наружном квадранте [8]. Мультифокальный рост образований в молочной железе при РП в разных исследованиях составляет от 42 до 63%. Пораже-

ние лимфатических узлов наиболее часто наблюдается при пальпируемых образованиях. У пациентов с пальпируемыми образованиями часто наблюдались инвазивный протоковый рак, поражение лимфатических узлов и худшая выживаемость [12]. И напротив, РП может протекать бессимптомно и быть находкой при плановом гистологическом исследовании [20]. В связи с редкостью данной патологии единого мнения по поводу алгоритма лечения РП в настоящий момент нет. В вопросах хирургического лечения РП до настоящего времени много нерешенных проблем, остающихся предметом дискуссии.

Хирургический метод является основным в лечении больных РП. Однако консенсуса в отношении оптимального объема оперативного вмешательства достигнуто не было. W. Fitts (1951) в своем исследовании пришел к выводу о необходимости выполнения мастэктомии с удалением лимфатических узлов регионарных зон [21], тогда как В.Р. Colcock и S.C. Sommers (1954), сравнившие результаты лечения 23 больных РП и 23 пациентов с типичными гистологическими формами РМЖ, приходят к выводу о возможности выполнения простой мастэктомии, если РП ограничен внутрипротоковым распространением. Вместе с тем авторы указывают, что при выявлении инвазивного рака необходимо выполнять радикальную мастэктомию [22]. В дальнейшем R. Ashikari et al. (1970), проанализировав результаты лечения 214 больных РП, приходят к выводу о необходимости выполнения радикальной мастэктомии пациентам с поражением соска и ареолы, в случае выявления инфильтративного рака, поражения лимфатических узлов авторы рекомендуют выполнять радикальную расширенную мастэктомию [7].

В отечественной литературе вопросы лечения РП наиболее детально изучали Е.В. Литвинова (1949), И.В. Шмелев (1957), А.П. Баженова и Г.Н. Хаханашвили (1975) [23–25].

В работе А.П. Баженовой и Г.Н. Хаханашвили проанализированы 108 больных РП с поражением сосково-ареолярного комплекса и протоков при отсутствии пальпируемой опухоли в молочной железе и при метастатически измененных лимфатических узлах, получавших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена с 1945 по 1972 г., которым рекомендовано хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии. При наличии инвазивного рака и поражении лимфатических коллекторов регионарных зон необходимо применение комбинированного и комплексного лечения [23].

Таким образом, необходимо отметить, что мастэктомия долго считалась стандартом хирургического лечения больных РП в связи с удовлетворительными показателями общей и безрецидивной выживаемости при использовании данного объема хирургического лечения [5, 6, 18]. В связи с развитием методов диаг-

ностики и более частым выявлением опухолевого процесса на ранних стадиях все чаще применяется органосохранное лечение. В современной литературе подходы к хирургическому лечению данной патологии отличаются у разных исследователей.

М. Caliskan et al. (European Institute of Oncology) сообщают о собственном опыте лечения 114 больных РП. У 7 пациентов было выявлено только поражение соска, у 107 больных РП сочетался с другими гистологическими формами РМЖ; в 71 случае потребовалось выполнить мастэктомию, в 43 случаях пациенты перенесли органосохранное лечение. Полноценная лимфодиссекция была выполнена пациентам с клинически определяемым поражением лимфатических узлов или положительными результатами биопсии сигнального лимфатического узла. Целесообразность применения адъювантной системной терапии, лучевой терапии базировалась на данных планового гистологического исследования, стадии опухолевого процесса. При медиане наблюдения 73 мес у 5 пациентов развился местный рецидив, у 1 – регионарный рецидив, у 2 – локорегионарные рецидивы, у 14 пациентов диагностированы отдаленные метастазы как первое проявление заболевания после хирургического лечения. В заключении авторы делают вывод, что органосохранное лечение в сочетании с лучевой терапией при РП и инвазивном или неинвазивном раке должно быть методом выбора [5].

Е. Marcus также придерживается мнения, что у тщательно отобранной группы пациентов может применяться органосохранное лечение. В эту группу автор включил пациентов с изменениями только сосково-ареолярного комплекса без опухолевого узла. В этой группе пациентов органосохранное лечение показало сходный процент локальных рецидивов в сравнении с пациентами с инвазивным или неинвазивным раком [6].

С.У. Chen et al., проанализировав результаты лечения 1738 больных РП, из которых 60 % пациентов была выполнена радикальная мастэктомия, 40 % пациентов проведено органосохранное хирургическое лечение, также делают вывод о схожих отдаленных результатах лечения у больных РП, перенесших радикальную мастэктомию, и у пациентов, которым было проведено органосохранное лечение [18]. Не противоречат вышесказанному и данные работы К. Kawase et al. из Университета Техаса (M.D. Anderson Cancer Center), проанализировавших результаты хирургического лечения 104 пациентов, в ходе исследования значимых различий в общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от типа хирургического вмешательства получено не было [13].

Согласно вышеприведенным данным, можно сделать вывод о безопасности органосохранного лечения больных РП; показатели общей и безрецидивной вы-

живаемости не отличаются у больных, перенесших мастэктомию и органосохранное лечение. Однако несколько другие данные были получены в ходе исследования К. Dalberg et al., из 212 пациенток с гистологически верифицированным РП в 13 шведских госпиталях органосохранное лечение было выполнено 43 женщинам и 169 женщин перенесли мастэктомию. За 10 лет локальные рецидивы развились у 8 % пациенток, перенесших мастэктомию, и у 16 % больных после органосохранного лечения. Авторы выделяют следующие факторы риска развития локального рецидива: инвазивный рак в сочетании с карциномой *in situ*, наличие пальпируемой опухоли в молочной железе. Таким образом, в связи с частым развитием рецидивов после органосохранного лечения его выполнение возможно лишь у тщательно отобранных пациентов без наличия пальпируемой опухоли в молочной железе [26]. Подобной точки зрения придерживается и И.А. Сосновских (РОНЦ им. Н.Н. Блохина; 2004), проанализировавшая опыт лечения 228 больных РП. По мнению автора, органосохранное лечение может быть признано относительно безопасным лишь при 0 стадии заболевания, при отказе пациентки от мастэктомии [27].

W. Fu et al. (Providence Hospital and Medical Centers, USA) также делают вывод, что пациенты для органосохраняющих операций должны тщательно отбираться из-за высокого процента рецидивов; по их данным, больные с пальпируемыми образованиями имеют худшую выживаемость [12].

Необходимо отметить, что в литературе описаны случаи локального иссечения опухоли в комбинации с лучевой терапией, почти во всех случаях это пациенты, у которых не было пальпируемых образований в молочной железе. J.M. Dixon et al. сообщают о большом количестве рецидивов (40 %) у пациентов, которым было проведено только локальное удаление опухоли, на чьих маммограммах определялись изменения *in situ* [28, 29]. Согласно этим данным, только локальное удаление опухоли не показано пациентам с РП. Однако J.K. Marshall et al. (Department of Radiation Oncology, USA) приходят к противоположным выводам. Авторы провели 5-летнее исследование пациентов с РП, которым было выполнено органосохранное лечение и лучевая терапия, получены отличные результаты. Проанализированы 10- и 15-летние результаты общей и безрецидивной выживаемости. В результате совместной работы 7 институтов были проанализированы результаты лечения 38 больных РП с непальпируемыми образованиями, маммография также не выявила образований. Большинству пациентов (94 %) было выполнено полное или частичное иссечение сосково-ареолярного комплекса и все пациенты получили лучевую терапию на всю молочную железу в суммарной очаговой дозе в среднем 50 Гр

(45–54 Гр). Многие пациенты (97 %) получили прицельное излучение на ложе опухоли и оставшийся сосок, средняя полная доза составила 61,5 Гр (50,4–70 Гр). Среднее время наблюдения составило 113 мес (от 18 до 257 мес); у 4 (11 %) из 36 пациентов развился рецидив в оперированной молочной железе. По результатам исследования авторы рекомендуют проведение локального иссечения сосково-ареолярного комплекса в сочетании с послеоперационной лучевой терапией, указывают на безопасность данного варианта лечения для пациентов с РП без пальпируемых или определяемых маммографически опухолевых образований в молочной железе [30].

Таким образом, можно сделать вывод, что органосохранное лечение может применяться только у больных РП без наличия пальпируемой опухоли в молочной железе и выявленной по данным обследования карциномы *in situ* в ней в сочетании с послеоперационной лучевой терапией.

В заключение можно сказать, что несмотря на то, что течение РП имеет свои особенности, в связи с редкостью данной патологии подходы к лечению данного редкого заболевания не отличаются от таковых при других гистопатологических вариантах РМЖ. В вопросах

хирургического лечения РП до настоящего времени много нерешенных проблем, остающихся предметом дискуссии. Хирургическое лечение РП не отличается от лечения РМЖ и прежде всего определяется стадией заболевания, а также подтипами опухоли. Объем операций при РП различен: от радикальной мастэктомии по Маддену до туморэктомии с биопсией сторожевых лимфатических узлов. Необходимо помнить, что при РП помимо поражения сосково-ареолярного комплекса часто выявляется инвазивный или неинвазивный РМЖ. Выполнение органосохраняющих операций при РП является прежде всего методом реабилитации больных. Возможность выполнения органосохраняющей операции определяется также размером молочной железы. При РП возможно выполнение онкопластических резекций. При желании пациентки сохранить молочную железу широк арсенал реконструктивных операций на ней, как одномоментных, так и отсроченных. Оценка биологических особенностей опухоли и более дифференцированный подход к терапии данной категории больных позволили бы значительно улучшить показатели выживаемости; определение показаний к органосохранному лечению – улучшить качество жизни и реабилитацию больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality rate). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2014. 250 p. (In Russ.)].
2. Волченко Н.Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. [Volchenko N.N. Morphological prognostic factors with breast cancer. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 1998. (In Russ.)].
3. Marczyk E., Kruczak A., Ambicka A. et al. The routine immunohistochemical evaluation in Paget disease of the nipple. *Pol J Pathol* 2011;62(4):229–35.
4. Lev-Schelouch D., Sperber F., Gat A. et al. Paget's disease of the breast. *Harefuah* 2003;142(6):433–7, 485.
5. Caliskan M., Gatti G., Sosnovskikh I. et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(3):513–21.
6. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5(2):153–60.
7. Ashikari R., Park K., Huvos A.G., Urban J.A. Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970;26(3):680–5.
8. Chaudary M.A., Millis R.R., Lane B. et al. Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat* 1986;8(2):139–46.
9. Ooster P.J., Balslev E., Blichert-Toft M. Paget's disease of the nipple. *Acta Chir Scand* 1990;156(5):343–52.
10. Kister S.J., Haagensen C.D. Paget's disease of the breast. *Am J Surg* 1970;119(5):606–9.
11. Lim H.S., Jeong S.J., Lee J.S. et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2011;31(7):1973–87.
12. Fu W., Mittel V.K., Young S.C. Paget disease of the breast: analysis of 41 patients. *Am J Clin Oncol* 2001;24(4):397–400.
13. Kawase K., Dimaio D.J., Tucker S.L. et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005;12(5):391–7.
14. Geoffroy D., Doutriaux-Dumoulin I., Labbe-Devilliers C. et al. Paget's disease of the nipple and differential diagnosis. *J Radiol* 2011;92(10):889–98.
15. Günhan-Bilgen I., Oktay A. Paget's disease of the breast: clinical, mammographic, sonographic and pathologic findings in 52 cases. *Eur J Radiol* 2006;60(2):256–63.
16. Kothari A.S., Beechey-Newman N., Hamed H. et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer* 2002;95(1):1–7.
17. Zakaria S., Pantvaidya G., Ghosh K., Degnim A.C. Paget's disease of the breast: accuracy of preoperative assessment. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102(2):137–42.
18. Chen C.Y., Sun L.M., Anderson B.O. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer* 2006;107(7):1448–58.
19. Siponen E., Hukkinen K., Heikkilä P. et al. Surgical treatment in Paget's disease of the breast. *Am J Surg* 2010;200(2):241–6.
20. Vielh P., Validire P., Kheirallah S. et al. Paget's disease of the nipple without clinically and radiologically detectable breast tumor. Histochemical and immunohistochemical study of 44 cases. *Pathol Res Pract* 1993;189(2):150–5.
21. Fitts W.T. Jr, Horn R.C. Jr. Occult carcinoma of the breast. *J Am Med Assoc* 1951;147(15):1429–33.
22. Colcock B.P., Sommers S.C. Prognosis in Paget's disease of the breast. *Surg Clin North Am* 1954:773–83.

23. Баженова А.П., Хаханашвили Г.Н. Болезнь Педжета — рак молочной железы. М.: Медицина, 1975. [Bazhenova A.P., Khakhanashvili G.N. Paget's disease — breast cancer. Moscow: Meditsina, 1975. (In Russ.)].
24. Литвинова Е.В. Рак молочной железы типа Педжета. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1949. [Litvinova E.V. Breast cancer of the Paget's disease type. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 1949. (In Russ.)].
25. Шмелев И.В. О болезни Педжета. Хирургия 1957;5:95–102. [Shmelev I.V. About Paget's disease. Khirurgia = Surgery 1957;5:95–102. (In Russ.)].
26. Dalberg K., Hellborg H., Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. Breast Cancer Res Treat 2008;111(2):313–9.
27. Сосновских И.А. Рак Педжета молочной железы: лечение, прогноз. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 140 с. [Sosnovskikh I.A. Paget's breast cancer: treatment, prognosis. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2005. 140 p. (In Russ.)].
28. Dixon A.R., Gales M.H., Ellis I.O. et al. Paget's disease of the nipple. Br J Surg 1991; 78(6):722–3.
29. Dixon J.M., Sainsbury J.R., Rodger A. ABC of breast diseases. Breast cancer: treatment of elderly patients and uncommon conditions. Br Med J 1994;309(6964):1292–5.
30. Marshall J.K., Griffith K.A., Haffty B.G. et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. Cancer 2003;97(9): 2142–9.