



РАК ПЕДЖЕТА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

О. О. Емельянова^{1✉}, А. Д. Зикиряходжаев^{1,2,3}, Н. Н. Волченко¹, В. В. Ефанов¹

1. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
 2. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
 3. Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
- ✉ yemelyanova-olya@list.ru

Резюме

План лечения при раке Педжета соска молочной железы (РПМЖ), как и при других гистологических формах, определяется по объему распространенности инвазивного опухолевого процесса, а также по отсутствию или наличию неблагоприятных факторов. Прогностические значимые факторы, такие как инвазивный компонент рака Педжета, статус регионарных лимфатических узлов, морфологические критерии, степень злокачественности, сверхэкспрессия эпидермального фактора роста Her2/neu, наличие мутаций генов BRCA 1/2 и CNEK2, а также возраст, влияют на прогноз болезни Педжета. По материалам различных источников, РПМЖ в 90–98 % сочетается с инвазивным или неинвазивным раком молочной железы. В большинстве своем поражение мультифокальное. РПМЖ характеризуется высокой вероятностью образования опухолевого узла. У половины пациентов выявляется пальпируемый опухолевый узел в молочной железе. РПМЖ имеет определенные особенности и специфичность в отношении методов лечения. Методом радикального хирургического лечения больных служит прежде всего проведение онкопластических резекций. Достаточный объем молочной железы значимый критерий возможности выполнения органосохраняющей операции. При РПМЖ выполнение органосохраняющего лечения является онкологически безопасным. При РПМЖ обязательным является удаление сосково-ареолярного комплекса. Улучшить статистику выживаемости возможно при проведении анализа биологических особенностей опухоли и выработке более точного подхода к лечению пациентов этой категории. Определение четких показаний для органосохраняющих операций является главной возможностью улучшения качества жизни пациентов и их дальнейшей реабилитации.

Ключевые слова:

рак молочной железы, редкие формы рака молочной железы, рак Педжета, органосохранное лечение, реабилитация больных

Для цитирования: Емельянова О. О., Зикиряходжаев А. Д., Волченко Н. Н., Ефанов В. В. Рак Педжета молочной железы: современный взгляд на проблему. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 94–103. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-9>, EDN: YACHEY

Для корреспонденции: Емельянова Ольга Олеговна – врач-онколог отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: yemelyanova-olya@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1276-4513>

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 10.11.2022; одобрена после рецензирования 05.04.2023; принята к публикации 23.05.2023.

© Емельянова О. О., Зикиряходжаев А. Д., Волченко Н. Н., Ефанов В. В., 2023

PAGET'S DISEASE OF THE BREAST: A CONTEMPORARY PERSPECTIVE

O. O. Emelyanova^{1✉}, A. D. Zikiryakhodzhayev^{1,2,3}, N. N. Volchenko¹, V. V. Efanov¹

1. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

2. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

3. First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

✉ yemelyanova-olya@list.ru

Abstract

The treatment strategy for Paget's breast cancer (PBC), as for other morphological forms, is determined by the spread of the invasive tumor process, as well as the absence or presence of adverse factors. Significant prognostic factors, e.g. the invasive component of Paget's cancer, the involvement status of regional lymph nodes, morphological criteria, the grade of malignancy, overexpression of epidermal growth factor Her2/neu, the presence of BRCA 1/2 and CHEK2 gene mutations, as well as age, affect the prognosis of Paget's disease. According to various sources, PBC in 90–98 % is combined with invasive or non-invasive breast cancer. For the most part, the lesion is multifocal. There's high expectation for PBC to form tumor node. A palpable tumor node in the mammary gland is detected in half of the patients. PBC has certain features and specificity in relation to treatment methods. The method of radical surgical treatment of patients is primarily based on performing oncoplastic resections. Sufficient breast volume is a significant criterion for the possibility of performing an organ-preserving operation. The organ-preserving treatment is oncologically safe in case of PBC. The removal of the nipple-areolar complex is mandatory in case of PBC. It is possible to improve survival statistics by analyzing the biological characteristics of the tumor and developing a more accurate approach to the treatment of patients in this category. Determining clear indications for organ-preserving operations is the main opportunity to improve the quality of life of patients and their further rehabilitation.

Keywords:

breast cancer, rare forms of breast cancer, Paget's disease, organ-sparing treatment, patient rehabilitation

For citation: Emelyanova O. O., Zikiryakhodzhayev A. D., Volchenko N. N., Efanov V. V. Paget's disease of the breast: a contemporary perspective. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(2): 94–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-9>, EDN: YACHEY

For correspondence: Olga O. Yemelyanova – oncologist of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkin passage, Moscow 125284, Russian Federation
E-mail: yemelyanova-olya@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1276-4513>

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 10.11.2022; approved after reviewing 05.04.2023; accepted for publication 23.05.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) – злокачественная опухоль ткани молочной железы, которая занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения в мире [1–4]. Каждый год в мире выявляется более 1,2 млн. новых случаев заболевания РМЖ [5]. По данным американских специалистов, ежегодно РМЖ поражает 180 тыс. женщин, 46 тыс. из них умирают от этой болезни.

В России ежегодно регистрируется более 70 000 новых случаев РМЖ (в 2018 – 70 682 случая; в 2019 г. – 73 918 случаев) [6]. Согласно прогнозам, к 2022 г., заболеваемость РМЖ увеличится до 85 на 100 000 женщин [7].

Среди заболеваний РМЖ встречается редкая форма – рак Педжета соска молочной железы (МЖ) (РПМЖ). Опухолевый процесс происходит в устье выводных млечных протоков, характеризуется повреждением соска, крупных протоков, сопровождается формированием опухолевого узла в ткани молочной железы. РПМЖ встречается в 0,5–5 % случаев среди всех новообразований молочной железы и протекает, как правило, в виде поражения соска и ареолы. По статистике известно, что пациенты – женщины 24–90 лет, средний возраст – 50–60 лет [8, 9]. Но встречались случаи и у подростков [10]. Таким образом, по данным статистики, заболеваемость РПМЖ в России составляет более 1500 случаев ежегодно, а в мире – более 80 000 случаев [6–9].

Все большее число работ посвящается исследованию этой редко встречающейся форме РМЖ. В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2019 г.) данное заболевание относят к опухолям соска.

Первые упоминания о РПМЖ впервые приводят в середине XIX века в трудах S. Velreau, который в своей работе описал характерные для этой формы рака изменения соска молочной железы (экзематозные изменения, эритема и т.д.) [11]. Однако лишь J. Paget смог выделить взаимосвязь между карциномой молочной железы и этими изменениями, а описание клинических проявлений этой патологии и вероятного механизма ее развития позволило G. Erichsen обозначить данную патологию как болезнь (рак) Педжета соска МЖ [12].

Сегодня актуальность темы РПМЖ обусловлена спорами о способах лечения данного заболевания и целесообразности выполнения органосохраняющих операций.

Патогенез

Существует две теории образования РПМЖ: эпидермотропная и трансформационная. Эпидермотропная

теория развития данной формы рака полагается на тот факт, что клетки Педжета по происхождению считаются клетками протокового рака, мигрирующими вдоль базальных мембран протоков в эпидермис соска [13]. Подтверждением этого могут служить явления, такие как: присутствие внутрипротоковой или инвазивной карциномы у большого количества пациентов; общность иммунологических реакций, демонстрируемая клетками Педжета и инфильтративного протокового рака, определенная иммуногистохимически. С нахождением факта гиперэкспрессии эпидермального фактора роста Her2/neu в клетках Педжета возникла гипотеза о наличии хемотаксического фактора, который секретируется эпидермальными кератиноцитами, стимулируя клетки Педжета к распространенности по эпидермису [14]. Эпидермальный фактор роста Her2/neu гиперэкспрессируется в среднем 20 % случаев инвазивного РМЖ, в 50 % – протокового рака *in situ* и в 90–100 % случаев РПМЖ. Эпидермальный фактор роста Her2/neu стимулирует пролиферацию и, что более важно, увеличивает подвижность раковых клеток путем взаимодействия экспрессируемых в мембранах белков эпидермального фактора роста Her2/neu с факторами подвижности, секретируемыми, вероятнее всего, эпидермальными кератиноцитами. Это способствует хемотаксису и инвазии эпидермиса клетками Педжета, в итоге приводя к распространению клеток Педжета по эпидермису.

Далее клетки Педжета распространяются по млечным выводным протокам в ткань молочной железы. В настоящее время все больше исследователей придерживаются именно этой теории [15–17].

Другая теория – трансформационная. В ней предусматривается малигнизация или дегенерация уже существующих клеток, определяя клетки Педжета, как злокачественные кератиноциты, возникающие *in situ*. В соответствии с этой теорией, РПМЖ – независимый процесс, поражающий эпидермис соска и подлежащую ткань молочной железы. Подтверждение этой теории получено при электронной микроскопии, показавшей наличие микроворсинок и десмосомальных взаимосвязей между кератиноцитами и клетками Педжета. Помимо этого, были обнаружены аномальные клетки с чертами, характерными как для кератиноцитов, так и для клеток Педжета, что может свидетельствовать об их переходном или трансформационном состоянии. Похожие наблюдения патогенетически объясняют те случаи, когда узел в МЖ находится на значительном удалении от центральной (сосково-ареолярной) зоны [15–17].

Молекулярные механизмы рака Педжета

Характерная особенность клеток Педжета – свойства желистых клеток. В клетках Педжета и внутри-

протокового рака *in situ*, как правило, присутствует гиперэкспрессия эпидермального фактора роста Her2/neu [18]. Следовательно, клетки Педжета могут являться предшественниками железистых клеток эпителия соска или железистыми стволовыми клетками. По статистике Токер-клетки (Toker cells – железистые клетки эпителия соска) в 10 % случаев находят в эпидермисе здорового соска [8].

Согласно последним исследованиям, наличие гиперэкспрессии рецептора к Her2/neu наиболее часто встречается при раке Педжета, в то время как Her2/neu – негативные иммуногистохимические типы чаще встречаются при инвазивном РМЖ [19].

Нормальные эпидермальные кератиноциты производят и активируют херегулин-α. Этот фактор играет значительную роль в патогенезе РПМЖ. Клетки Педжета экспрессируют херегулин, который имеет родство с рецепторами HER-2/neu и корецепторам HER-3 и HER-4. Эти рецепторные комплексы оказывают прямое воздействие на клетки Педжета и связывают херегулин-α, что приводит к хемотаксису клеток внутрипротоковой аденокарциномы МЖ. Этот процесс, в свою очередь, вызывает распространение клеток сосковоареолярного комплекса (САК) [8, 14].

Гистология

Клетки Педжета при микроскопическом исследовании визуализируются как большие интраэпидермальные клетки, не образующие межклеточные мостики с соседними шиповатыми клетками, круглой или овальной формы, с просветленной цитоплазмой, увеличенным плеоморфным гиперхроматическим ядром и неярко окрашенными ядрышками. Клетки Педжета могут располагаться либо одиночно вдоль эпидермальных клеток базального слоя, либо с образованием небольших по размерам гнезд клеток, сходных с протоковыми или железистыми структурами. Их количество модифицируется от незначительного числа изолированных злокачественных клеток

до полного замещения эпидермального слоя.

Вокруг групп клеток Педжета претерпевают компрессионную атрофию эпидермальные клетки. Переживает изменения и дерма – она гиперемирована, инфильтрирована плазмócитами, в ней формируются новые капилляры, происходит серозная экссудация, что и приводит к развитию типичной клинической картины. В большинстве случаев (более 90 %) РПМЖ представлен раком *in situ*, либо инвазивным раком с образованием узла, который может обладать мультицентрическим ростом. Если же узлообразование отсутствовало, наиболее часто встречаются неинвазивные изменения (ductal carcinoma *in situ* – более 90 %), тогда как факт присутствия опухолевого узла почти всегда связан с инвазивным процессом. Встречаемость инфильтративной карциномы в удаленных препаратах составляет 19 %, тогда как при наличии опухолевого узла – 90 % [8, 12].

Образование РПМЖ схоже с формированием внутрипротокового рака. Далее происходит распространение на эпидермис соска по выводным протокам, что в отличие от других проявлений РПМЖ, не изменяет в худшую сторону прогноз. На дальнейшем этапе развития опухоли происходит следующее: инвазия в дерму и ограниченная инвазия ткани молочной железы, что не сказывается на течении заболевания. Образование опухолевого узла инвазивного рака в ткани молочной железы способствует утрате педжетоитности строения, увеличению регионарного метастазирования [20].

Клинические проявления

Первые симптомы, на которые жалуются пациенты: шелушение, увеличение или уменьшение чувствительности, зуд, жжение соска и ареолы (рисунок). Экзематозные поражения приподняты над здоровой кожей и имеют четкие границы. Самые негативные клинические проявления – это изъязвление и кровянистые выделения из соска.



Рисунок. Клиническая картина рака Педжета молочной железы.

Figure. Clinical representation of Paget's breast cancer.

РПМЖ может протекать без клинических проявлений и бессимптомно. Диагностика в таких случаях основывается на данных гистологического исследования.

Выделяют три варианта изменений при РПМЖ:

- изменения исключительно в области соска и ареолы;
- изменения сосково-ареолярного комплекса при наличии имеющегося в молочной железе опухолевого узла;
- отсутствие изменений в области соска и ареолы при наличии опухолевого узла в молочной железе и обнаруженных клеток Педжета [21].

Согласно исследованию Н. Н. Волченко, выделено пять вариантов рака Педжета [22]. Первый вариант представлен поражением соска и крупных протоков. Второй вариант отличается от первого наличием инвазивного роста в дерму соска. В третьем варианте встречаются очаги инвазии из внутрипротокового компонента. При четвертом варианте начинается инвазия в сосок и протоки. В пятом варианте РПМЖ происходит узлообразование типичного инфильтративно-потокового рака. Отягощать течение заболевания может поражение соска при любой форме инвазивного РМЖ [8].

Такое разделение связано с диаметрально противоположной прогностической значимостью указанных типов РПМЖ. Вышеуказанные классификации удобны для практического применения, а также прогноза и подбора плана лечения.

Из различных источников литературы, известно, что в 90–98 % РПМЖ сочетается с инвазивным или неинвазивным раком МЖ [23]. Нередко встречаются случаи, когда поражение бывает мультифокальным – от 42 % до 63 %. [24, 25]. Пальпируемый узел в молочной железе встречается у половины больных.

При образовании узла в молочной железе возможно поражение лимфатических узлов. У пациентов с пальпируемым узлом нередко выявляется инвазивный протоковый рак, сопровождающийся поражением регионарных лимфатических узлов и худшей выживаемостью. РПМЖ может протекать без клинических проявлений и быть выявленным при плановом морфологическом исследовании [26].

Диагностика

Диагностика основывается на данных трех основных методов – клинического, радиологического и патоморфологического [8]. Клиническое исследование включает в себя визуальный осмотр, пальпацию молочных желез и регионарных лимфатических узлов. Радиологическое обследование включает в себя маммографию и ультразвуковое исследование молочных желез (и регионарных зон в зависимости от конкретной ситуации). При маммографии мож-

но обратить внимание на утолщение, уплощение и втяжение сосково-ареолярного комплекса (САК). Часто на снимках визуализируются микрокальцинаты в области САК и также в области ткани молочной железы. Может встречаться мультицентричный характер роста.

Ультразвуковое исследование является уточняющим и дополнительным методом исследования при диагностике РПМЖ. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) можно увидеть расширенные протоки, уплотнение и уплощение САК и микрокальцинаты и более точно выполнить core-биопсии САК и тонкоигльную биопсию лимфатических узлов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез с контрастным усилением должна быть основным методом диагностики при РПМЖ, так как маммография и УЗИ часто дают отрицательные результаты. Характерными признаками РПМЖ могут быть: высокий магнитно-резонансный сигнал в области САК, асимметричность, уплощение, втяжение и утолщение соска. МРТ с контрастным усилением позволит предоперационно уточнить стадию заболевания и дать больше информации для отбора пациентов к органосохраняющим операциям. Верификация диагноза осуществляется на основании гистологии трепан-биоптата и цитологии мазка-отпечатка выделений, с образований соска.

Лечебная тактика

Так как заболевание РПМЖ редкое, не существует единого стандарта лечения. А. П. Баженова и Г. Н. Хаханашвили с 1945 по 1972 гг. работали с больными с РПМЖ, проходившими лечение в МНИОИ им. П. А. Герцена [27]. В их исследованиях приняло участие 108 пациентов с диагнозом РПМЖ. На основе их исследований сделан вывод, что при наличии инвазивного рака, а также поражении лимфатических узлов, наилучшим методом выбора являлось применение комбинированного и комплексного лечения. Но пациентам с поражением САК и протоков, при отсутствии пальпируемого опухолевого узла в МЖ и при пораженных лимфатических узлах, назначалась радикальная мастэктомия. На основе показателей общей и безрецидивной выживаемости, радикальная мастэктомия являлась наилучшим способом хирургического лечения.

С 1970 по 2015 гг. А. Э. Колобухов проанализировал случаи 135 пациенток, проходивших лечение в разных медицинских учреждениях Республики Беларусь [21]. В исследовании участвовали женщины 33–83 лет (средний возраст – 58 лет). На основе работы А. Э. Колобухова получены следующие данные: 95 % пациентов – после радикального хирургического лечения, 59 % – проведена лучевая терапия, 24 % –

химиотерапия. И только в 3 % случаев отмечался рецидив заболевания в области послеоперационного рубца. Показатели общей выживаемости: 5-летней – 84 %, 10-летней – 76 %. Прогностически значимым фактором стала стадия опухолевого процесса (III–IV), а также пожилой возраст пациенток (60 лет).

Важным прогностическим фактором является распространенность опухолевого процесса по регионарным лимфатическим узлам. Отдаленное метастазирование ухудшает прогноз заболевания. Биопсия сторожевого лимфатического узла обязательно должна быть выполнена при органосохраняющих операциях. Общая и безрецидивная выживаемость у больных, которым была выполнена мастэктомия и органосохраняющая операция, приблизительно равны.

Другие данные были получены в исследовании K. Dalberg в Швеции, где участвовало 212 пациенток с РПМЖ [28]. Мастэктомия была выполнена 169 женщинам, и у 8 % были выявлены локальные рецидивы в течение 10 лет. У 43 % пациенток с онкопластическими резекциями частота рецидива составила 16 %. Автор сделал вывод, что рецидив заболевания встречается у пациенток с инвазивным раком и карциномой *in situ*, а также при наличии опухолевого узла в молочной железе. Подводя итог исследования, можно сделать вывод, что выполнение органосохраняющих операций может быть проведено больным без пальпируемого опухолевого узла в молочной железе.

Другой исследователь S. M. Wong в США в 2015 г. выделил группу пациентов, которым не стоит назначать органосохраняющие операции [29]. Был проведен ретроспективный анализ данных за 2000–2011 гг. в результате которого из 2631 пациентки 56,7 % были с поражением соска и с инвазивной протоковой карциномой; 36,2 % – с поражением соска с протоковой карциномой *in situ*; 7 % – только с поражением соска. Органосохраняющие лечение с 2000 г. до 2011 г. возросло в 2 раза. Увеличилось число пациентов, которым выполнялось вмешательство на аксиллярных лимфатических узлах.

Подобные операции назначались возрастным пациенткам с размером опухоли менее 2 см, высокой или промежуточной степенью злокачественности. Но не учитывались данные иммуногистохимического исследования [17].

В рекомендациях Российского общества онкомаммологов 2021 г. при наличии клинико-инструментальных данных о поражении только САК, наличии большого или среднего размера молочной железы рекомендуется выполнение онкопластической резекции с биопсией сторожевого лимфатического узла. Мастэктомия может выполняться

как без реконструкции, так и с первичной реконструкцией. В случае с первичной реконструкцией мастэктомия выполняется в варианте кожносохраняющей мастэктомии (с удалением САК). Также показана биопсия сторожевого лимфатического узла. При выявлении инвазивного рака лечебные мероприятия планируются в соответствии со стадией, гистологическими и молекулярными характеристиками инвазивной опухоли [30, 31].

По результатам обзора литературы Е. Ю. Фетисовой [26] органосохраняющий метод лечения может применяться только у пациентов с РПМЖ без наличия пальпируемого опухолевого узла в молочной железе и выявленной карциномы *in situ*, с применением адъювантной дистанционной лучевой терапии.

Таким образом, на основании вышесказанного, можно построить алгоритм лечения РПМЖ. Лечебная тактика должна зависеть от гистологического типа и иммуногистохимического исследования. Основным методом лечения при *in situ* варианте РПМЖ считается хирургический [32]. При таких выявленных изменениях на маммограммах как утолщение, втяжение или уплотнение соска и ареолы, множественные микрокальцинаты в центре соска и по его периферии, следует выполнить МРТ с контрастным усилением. При обнаружении на МРТ признаков асимметрической формы, утолщения, уплощения или втяжения соска, а также наличие асимметричности и повышения магнитно-резонансного сигнала в этой области, лечебная тактика строится в зависимости от стадии заболевания и морфологического варианта опухоли. Приоритет в выборе тактики лечения при наличии таких МРТ-признаков направлен на органосохраняющее хирургическое лечение с адъювантной системной химиотерапией и дистанционной лучевой терапией. Если при МРТ с контрастным усилением не выявляется изменений соска и ткани молочной железы, но имеется гистологическое подтверждение рака Педжета, то общепризнанным считается органосохранное лечение с биопсией сторожевого лимфатического узла, дополненное адъювантной системной химиотерапией с дистанционной лучевой терапией (в зависимости от стадии заболевания и биологического подтипа инвазивного компонента).

Выполнение органосохраняющего лечения при РПМЖ является, прежде всего, методом радикального хирургического лечения больных. Возможность выполнения органосохраняющей операции определяется также размером молочной железы.

На прогноз заболевания РПМЖ могут влиять такие факторы как стадия опухолевого процесса, наличие поражения лимфатических узлов и степень

злокачественности [28], гиперэкспрессия эпидермального фактора роста Her2/neu [19], наличие мутаций генов BRCA 1/2 [33] и CHEK2 [34], а также возраст [21]. В частности, наиболее позитивный прогноз по общей 5-летней выживаемости и безрецидивной выживаемости после органосохраняющего хирургического лечения будет отмечаться у пациентов в возрасте до 60 лет с РПМЖ на I стадии с выявленной карциномой *in situ* без наличия пальпируемого опухолевого узла в молочной железе среднего и большого размера и без поражения лимфатических узлов в комплексе с обнаруженной гиперэкспрессией Her2/neu и отсутствием мутаций BRCA 1/2 и CHEK2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее успешным методом выступает органосохраняющее лечение РПМЖ, дополненное адъювантной системной терапией и дистанционной лучевой терапией (зависит от стадии заболевания и биологического подтипа инвазивного компонента). Это позволит улучшить качество жизни пациентов, но при этом не уступит мастэктомии по радикализму.

Применение современных методов молекулярной и инструментальной диагностики, делает возможным улучшить алгоритм лечения РПМЖ, что дает хорошие отдаленные результаты органосохраняющего лечения.

Список источников

1. Владимирова Л. Ю., Сторожакова А. Э., Снежко Т. А., Страхова Л. К., Абрамова Н. А., Кабанов С. Н., и др. Гормоноположительный HER2-негативный метастатический рак молочной железы: принятие решений в реальной клинической практике. Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(2):46–51. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-6>
2. Кит О. И., Попова Н. Н., Шихлярова А. И., Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., и др. Развитие посткастрационного синдрома и корригирующее действие ксенона в экспоненциальном дозовом режиме у пациенток молодого возраста с онкопатологией репродуктивных органов. Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(3):6–17. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>
3. Выхристюк Ю. В., Ройтберг Г. Е., Дорош Ж. В., Карасева Н. В., Акобова Р. А. Профилактика развития рака молочной железы. Южно-Российский онкологический журнал. 2021;2(1):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-6>
4. Балыкова Л. А., Инчина В. И., Тарасова Т. В., Мосина Л. М., Гвоздиков Е. Н., Хайдар Д. А., и др. Эффективность липосомального доксорубина гидрохлорида в комбинации с циклофосфаном в лечении рака молочной железы в эксперименте. Research'n Practical Medicine Journal. 2021;8(4):23–32. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-2>
5. Рыков М. Ю., Максимов Д. А. Анализ частоты развития прогрессирования болезни рака молочной железы в зависимости от выполнения объема хирургического лечения после проведенной неоадъювантной лекарственной терапии. Research'n Practical Medicine Journal. 2023;10(1):50–56. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-4>
6. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020, 252 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf Дата обращения: 26.04.2023.
7. Нартокова А. С.-Х., Койчуев А. Ф. Эпидемиологическое исследование распространенности рака молочной железы в Ставропольском крае. Международный научно-исследовательский журнал. 2021;2-3(104):43–50.
8. Никитина Е. А., Нечушкин М. И., Триголосов А. В., Вишневская Я. В. Рак Педжета молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2016;12(4):37–46. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-4-37-46>
9. Lohsiriwat V, Martella S, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Mastropasqua MG, et al. Paget's disease as a local recurrence after nipple-sparing mastectomy: clinical presentation, treatment, outcome, and risk factor analysis. Ann Surg Oncol. 2012;19(6):1850–1855. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2226-5>
10. Mrhalova M, Kodet R. Paget's disease of the nipple: a copy number of the genes ERBB2 and CCND1 versus expression of the proteins ERBB-2 and cyclin D1. Neoplasma. 2003;50(6):396–402.
11. Velpeau A. A treatise on the diseases of the breast and mammary region. London: Sydenham Society; 1856, 608 p.
12. Valdes EK, Feldman SM. Paget's disease of the breast. Breast J. 2006 Jan-Feb;12(1):83. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122x.2006.00192.x>
13. Muir R. Pathogenesis of Paget's disease of the nipple and associated lesions. Br J Surg. 1935;22:728–737.
14. Sek P, Zawrocki A, Biernat W, Piekarski JH. HER2 molecular subtype is a dominant subtype of mammary Paget's cells. An immunohistochemical study. Histopathology. 2010 Oct;57(4):564–571. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03665.x> Erratum in: Histopathology. 2010 Dec;57(6):944.
15. Погодина Е. М., Высоцкая И. В., Сосновских И. А., Зикиряходжаев А. Д. Рак Педжета молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2006;1:65–70.

16. Никитина Е. А., Триголосов А. В., Нечушкин М. И., Уйманов В. А., Кравченко Д. А., Пароконная А. А., Хакуринова Н. Д. Рак Педжета молочной железы. Возможно ли органосохраняющее лечение. Онкогинекология. 2018;2(26):20–31. https://doi.org/10.52313/22278710_2018_2_20
17. Karakas C. Paget's disease of the breast. J Carcinog. 2011;10:31. <https://doi.org/10.4103/1477-3163.90676>
18. Круминь Ю. С., Хайленко В. А., Козлов Н. А., Черемис Г. Ю., Петровский А. В., Хайленко Д. В. и др. Клиническая значимость изменения уровня экспрессии маркеров суррогатных подтипов рака молочной железы в рецидивных и метастатических очагах (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2020;16(4):41–45. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-3-41-45>
19. Arafah M, Arain SA, Raddaoui EMS, Tulba A, Alkhawaja FH, Al Shedoukhy A. Molecular subtyping of mammary Paget's disease using immunohistochemistry. Saudi Med J. 2019 May;40(5):440–446. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.5.23967>
20. Клинические рекомендации ассоциации онкологов России. Российское общество клинической онкологии. Рак молочной железы. М., 2018, 91 с.
21. Колобухов А. Э., Шепетько М. Н., Гуца П. В., Швайковская О. В. Рак Педжета молочной железы: результаты лечения. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2018;2:42–47.
22. Волченко Н. Н., Славнова В. Н., Гладунова З. Д. Цитологическая диагностика рака молочной железы. Онкохирургия. 2012;4(2):55–60.
23. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. Radiographics. 2011;31(7):1973–1987. <https://doi.org/10.1148/rg.317115070>
24. Geffroy D, Doutriaux-Dumoulin I, Labbe-Devilliers C, Meingan P, Houdebine S, Sagan C, et al. Maladie de Paget du mamelon et principaux diagnostics différentiels [Paget's disease of the nipple and differential diagnosis]. J Radiol. 2011 Oct;92(10):889–898. French. <https://doi.org/10.1016/j.jradio.2011.07.010>
25. Global health observatory: the data repository. Geneva: World Health Organization, 2018. Available at: <https://www.who.int/data/gho>
26. Фетисова Е. Ю., Закиряходжаев А. Е., Волченко Н. Н. Хирургические подходы к лечению больных раком Педжета. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015;2:35–39.
27. Баженова А. П., Хаханавили Г. Н. Болезнь Педжета – рак молочной железы. М.: «Медицина»; 1975.
28. Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. Breast Cancer Res Treat. 2008 Sep;111(2):313–319. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9783-5>
29. Wong SM, Freedman RA, Stamee E, Sagara Y, Brock JE, Desantis SD, Golshan M. Modern Trends in the Surgical Management of Paget's Disease. Ann Surg Oncol. 2015;22(10):3308–3316. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4664-3>
30. Рекомендации Российского общества онкомаммологов «Золотой стандарт лечения» рака молочной железы. М.: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»; 2021, 176 с.
31. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10016):341–348. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00774-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00774-6)
32. Каприн А. Д., Зикийраходжаев А. Д. Реконструктивно-пластическая хирургия молочной железы. М.: «Jaume Masia»; 2022, 452 с.
33. Konstantinova AM, Shelekhova KV, Imyanitov EN, Iyevleva A, Kacerovska D, Michal M, Kazakov DV. Study of Selected BRCA1, BRCA2, and PIK3CA Mutations in Benign and Malignant Lesions of Anogenital Mammary-Like Glands. Am J Dermatopathol. 2017;39(5):358–362. <https://doi.org/10.1097/dad.0000000000000725>
34. Owusu-Brackett N, Menon PD, Nazarullah A, Jatoi I, Elmi M. Bilateral Paget's Disease of the Breast in a Patient with CHEK2 Mutation. Eur J Breast Health. 2020 Apr 1;16(2):152–154. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2020.5568>

References

1. Vladimirova LYu, Storozhakova AE, Snezhko TA, Strakhova LK, Abramova NA, Kabanov SN, et al. Hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer: decision making in real clinical practice. South Russian Journal of Cancer. 2020;1(2):46–51. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-6>
2. Kit OI, Popova NN, Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Moiseenko TI, Menshenina AP, et al. Development of postcastration syndrome and corrective effect of xenon in exponential dose regimen in young patients with gynecological cancers. South Russian Journal of Cancer. 2020;1(3):6–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>
3. Vykhristyuk YuV, Roitberg GE, Dorosh JV, Karaseva NV, Akobova RA. Preventive measures against development of breast cancer. South Russian Journal of Cancer. 2021;2(1):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-6>
4. Balykova LA, Inchina VI, Tarasova TV, Mosina LM, Gvozdikova EN, Khaydar DA, et al. The effectiveness of liposomal doxorubicin hydrochloride in combination with cyclophosphan in the treatment of breast cancer in an experiment. Research'n Practical Medicine Journal. 2021;8(4):23–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-2>

5. Rykov MYu, Maksimov DA. Analysis of the breast cancer progression frequency depending on the amount of surgical treatment performed after neoadjuvant drug therapy. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2023;10(1):50–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-4>
6. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020, 252 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/3абол_2019_Электр.pdf Accessed: 26.04.2023
7. Nartokova AS, Koichuev AAF. Epidemiological study of the prevalence of breast cancer in Stavropol krai. *International Research Journal*. 2021;2-3(104):43–50. (In Russ.).
8. Nikitina EA, Nechushkin MI, Trigoloso AV, Vishnevskaya YV. Paget's disease of the breast (a review of literature). *Tumors of female reproductive system*. 2016;12(4):37–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-4-37-46>
9. Lohsiriwat V, Martella S, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Mastropasqua MG, et al. Paget's disease as a local recurrence after nipple-sparing mastectomy: clinical presentation, treatment, outcome, and risk factor analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1850–1855. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2226-5>
10. Mrhalova M, Kodet R. Paget's disease of the nipple: a copy number of the genes ERBB2 and CCND1 versus expression of the proteins ERBB-2 and cyclin D1. *Neoplasma*. 2003;50(6):396–402.
11. Velpeau A. A treatise on the diseases of the breast and mammary region. London: Sydenham Society; 1856, 608 p.
12. Valdes EK, Feldman SM. Paget's disease of the breast. *Breast J*. 2006 Jan-Feb;12(1):83. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122x.2006.00192.x>
13. Muir R. Pathogenesis of Paget's disease of the nipple and associated lesions. *Br J Surg*. 1935;22:728–737.
14. Sek P, Zawrocki A, Biernat W, Piekarski JH. HER2 molecular subtype is a dominant subtype of mammary Paget's cells. An immunohistochemical study. *Histopathology*. 2010 Oct;57(4):564–571. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03665.x> Erratum in: *Histopathology*. 2010 Dec;57(6):944.
15. Pogodina YeM, Vysotskaya IV, Sosnovskikh IA, Zikiryakhodzhayev AD. Paget's carcinoma of the breast. *Tumors of female reproductive system*. 2006;1:65–70. (In Russ.).
16. Nikitina EA, Trigoloso AV, Nechushkin MI, Uymanov VA, Kravchenko DA, Parokonnaya AA, Khakurinova ND. Paget's disease of the breast. Can breast-conserving surgery be performed? *Oncogynecology*. 2018;2(26):20–31. (In Russ.). https://doi.org/10.52313/22278710_2018_2_20
17. Karakas C. Paget's disease of the breast. *J Carcinog*. 2011;10:31. <https://doi.org/10.4103/1477-3163.90676>
18. Krumin YuS, Khaylenko VA, Kozlov NA, Cheremis GYu, Petrovskyy AV, Khaylenko DV, et al. Clinical significance of changes in the expression level of markers of surrogate breast cancer subtypes in recurrent and metastatic foci (literature review). *Tumors of female reproductive system*. 2020;16(4):41–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-3-41-45>
19. Arafah M, Arain SA, Raddaoui EMS, Tulba A, Alkhawaja FH, Al Shedoukhy A. Molecular subtyping of mammary Paget's disease using immunohistochemistry. *Saudi Med J*. 2019 May;40(5):440–446. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.5.23967>
20. Association of Oncologists of Russia. The Russian community of clinical oncologists. *Breast cancer*. Moscow, 2018, 91 p. (In Russ.).
21. Kolobuhov AE, Shepetko MN, Hushcha PV, Shvaikouskaya VV. Paget's disease of the breast: treatment results. *International reviews: clinical practice and health*. 2018;2:42–47. (In Russ.).
22. Volchenko NN, Slavnova EN, Gladunova ZD. Cytological diagnosis for breast cancer. *Oncosurgery*. 2012;4(2):55–60. (In Russ.).
23. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2011;31(7):1973–1987. <https://doi.org/10.1148/rg.317115070>
24. Geffroy D, Doutriaux-Dumoulin I, Labbe-Devilliers C, Meingan P, Houdebine S, Sagan C, et al. Maladie de Paget du mamelon et principaux diagnostics différentiels [Paget's disease of the nipple and differential diagnosis]. *J Radiol*. 2011 Oct;92(10):889–898. French. <https://doi.org/10.1016/j.jradio.2011.07.010>
25. Global health observatory: the data repository. Geneva: World Health Organization, 2018. Available at: <http://www.who.int/gho/database/en>
26. Fetisova EYu, Zikiryakhodzhayev AD, Volchenko NN. Treatment for Paget's disease: surgical approaches. *Tumors of female reproductive system*. 2015;11(2):35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-2-35-39>
27. Bazhenova AP, Khakhanashvili GN. Paget's patient – breast cancer. Moscow: «Meditsina» Publ.; 1975. (In Russ.).
28. Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Sep;111(2):313–319. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9783-5>
29. Wong SM, Freedman RA, Stamee E, Sagara Y, Brock JE, Desantis SD, Golshan M. Modern Trends in the Surgical Management of Paget's Disease. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3308–3316. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4664-3>
30. Recommendations of the Russian Society of Oncomammologists "Golden standard of treatment" of breast cancer. Moscow: LLC "Publishing house "ABV-Press"; 2021, 176 p. (In Russ.).

31. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10016):341–348. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00774-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00774-6)
32. Kaprin AD, Zikiryakhodzhayev AD. Reconstructive plastic surgery of the mammary gland. Moscow: “Jaume Masia” Publ.; 2022, 452 c. (In Russ.).
33. Konstantinova AM, Shelekhova KV, Imyanitov EN, Iyevleva A, Kacerovska D, Michal M, Kazakov DV. Study of Selected BRCA1, BRCA2, and PIK3CA Mutations in Benign and Malignant Lesions of Anogenital Mammary-Like Glands. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(5):358–362. <https://doi.org/10.1097/dad.0000000000000725>
34. Owusu-Brackett N, Menon PD, Nazarullah A, Jatoti I, Elmi M. Bilateral Paget’s Disease of the Breast in a Patient with CHEK2 Mutation. *Eur J Breast Health*. 2020 Apr 1;16(2):152–154. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2020.5568>

Информация об авторах:

Емельянова Ольга Олеговна ✉ – врач-онколог отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1276-4513>

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович – д.м.н., профессор, руководитель отделения – врач-онколог отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248, ResearcherID: GZL-0524-2022, Scopus Author ID: 57220129122

Волченко Надежда Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>, AuthorID: 290657, Scopus Author ID: 7004119203

Ефанов Виктор Владимирович – врач-онколог отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-2698>, AuthorID: 248496, Scopus Author ID: 12769455300

Information about authors:

Olga O. Yemelyanova ✉ – oncologist of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1276-4513>

Aziz D. Zikiryakhodzhayev – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Breast Cancer Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Radiology, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University); Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248, ResearcherID: GZL-0524-2022, Scopus Author ID: 57220129122

Nadezhda N. Volchenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Oncomorphology Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>, AuthorID: 290657, Scopus Author ID: 7004119203

Viktor V. Efanov – oncologist of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-2698>, AuthorID: 248496, Scopus Author ID: 12769455300

Вклад авторов:

Емельянова О. О. – концепция исследования, написание исходного текста, доработка текста, итоговые выводы;
Зикиряходжаев А. Д. – научное руководство, концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы;
Волченко Н. Н. – научное руководство, концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы;
Ефанов В. В. – научное руководство, концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors:

Emelyanova O. O. – research concept; writing the draft; follow on revision of the text; final conclusions;
Zikiryakhodzhayev A. D. – scientific management; research concept; writing the draft; final conclusions;
Volchenko N. N. – scientific management; research concept; writing the draft; final conclusions;
Efanov V. V. – scientific management; research concept; writing the draft; final conclusions;
The authors contributed equally to this article.