

УДК 618.19-006.6

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ПЕДЖЕТА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2007 г. *Е.М. Непомнящая, Р.Н. Салатов, В.В. Куршккина*

Neoadjuvant autochemotherapy at Paget's breast cancer produces morphologically verified positive clinical effect. Some peculiarities of immunohistochemical behaviour of removed tumours have been revealed.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место и является одной из наиболее частых причин смерти женщин по сравнению с другими формами злокачественных образований. В России в 2002 г. от рака молочной железы умерли 22,1 тыс. женщин. За период с 1995 по 2002 г. прирост показателей смертности от рака молочной железы составил 6,2 % [1]. Основная причина смерти таких больных – метастазирование новообразований.

Одной из форм РМЖ, сопровождающегося поражением соска и ареолы молочной железы, является рак Педжета молочной железы (РПМЖ), составляющий до 5 % РМЖ. РПМЖ – это внутрипротоковый эпидермотропный РМЖ, возникающий в устье выводных млечных протоков соска. Клинические проявления заключаются в экзематозном поражении ареолы и соска, серозно-гемморрагическом отделяемом из соска молочной железы, а также инфильтрирующим протоковым раком в ткани молочной железы.

На поздних стадиях РПМЖ наблюдаются изъязвление кожи сосково-ареолярного комплекса, втяжение соска или его уплощение (результат роста подлежащей опухоли) [2]. Наиболее часто болезнь Педжета соска выявляется у женщин старше 50 лет.

Болезнь Педжета характеризуется экземоподобным поражением соска и протоковым раком молочной железы [3, 4]. При гистологическом исследовании в эпидермисе соска или ареолы определяются крупные (значительно крупнее эпителия эпидермиса) клетки с выраженной эозинофильной светлой цитоплазмой (клетки Педжета). Ядра этих клеток полиморфны, иногда пикнотичны. Клетки Педжета могут располагаться в базальном слое эпидермиса, иногда на разных его уровнях, но могут лежать и изолированно друг от друга в отдельных скоплениях [4], обнаруживаются в выводных протоках и придатках кожи.

Болезнь Педжета соска почти всегда сочетается с протоковым инфильтрирующим или неинфильтрирующим раком молочной железы. Опухолевый узел инфильтрирующего или неинфильтрирующего протокового рака может локализоваться в любом квадранте молочной железы, исходить из протоков и не иметь связи с соском или ареолой. Выявляемые в эпидермисе клетки Педжета служат маркером расположенной в глубине ткани молочной железы карциномы. В связи с этим при обнаружении в соске клеток Педжета необходима мастэктомия, даже если клинически карцинома в молочной железе не выявляется.

Особое место в прогнозе раннего рака и выборе адекватной терапии отводится поиску молекулярных маркеров. В число маркеров входят онкогены и протоонкогены, онкобелки, факторы роста и их рецепторы, рецепторы стероидных и пептидных гормонов, супрессорные гены и продукты их экспрессии, гормонозависимые белки, протеазы, участвующие в процессах метастазирования, интегрин, отвечающие за межклеточные взаимодействия, что отражено в таблице [5].

Определение молекулярных маркеров при РМЖ имеет значение для:

– выявления группы риска, требующей дополнительного лечения или более тщательного наблюдения, среди больных ранними стадиями, не подлежащими адъювантной терапии по другим клиническим и лабораторным показателям;

– оценки чувствительности к определенным видам терапии и индивидуализации схем адъювантного лечения больных с распространенным процессом.

Из указанных факторов применение в клинике нашли методики определения рецепторов стероидных гормонов (эстрогена и прогестерона), а в последние годы – онкогена HER-2 neu (c-erbB-2). Этот маркер определяет возможность злокачественного течения рака молочной железы.

Гормонозависимые опухоли молочной железы, содержащие оба или хотя бы один из рецепторов, имеют более благоприятное течение и прогноз, чем у больных с рецептоотрицательными опухолями независимо от проводимого адъювантного лечения [5, 6].

Опухоли ЭР+ чаще являются высокодифференцированными формами РМЖ, низкодифференцированные формы РМЖ характеризуются, как правило, отсутствием рецепторов гормонов. Однако абсолютных данных о такой зависимости не выявлено. Рецепторный статус имеет принципиальное значение как предсказательный фактор и учитывается при назначении гормон- и химиотерапии, и в меньшей степени является прогностическим фактором [3].

Обнаружение гиперэкспрессии онкопротеина HER-2/neu (c-erbB-2) в клетках Педжета позволило выдвинуть гипотезу о наличии хемотаксического фактора, который секретируется эпидермальными кератиноцитами, стимулируя клетки Педжета и распространение их по эпидермису. Онкопротеин c-erbB-2 гиперэкспрессируется приблизительно в 20 % случаев инвазивного РМЖ, в 50 – протокового рака *in situ* и в 90–100 – РПМЖ. При HER-2/neu позитивной опухоли частота поражения периферических лимфатических узлов чаще, чем при HER-2/neu-отрицательной

Основные маркеры рака молочной железы

Биологическое значение	Молекулярно-биологические маркеры
Показатели эндокринной гормональной чувствительности	Рецепторы стероидных гормонов: РЭ, РП, РА
Показатели активности ауто/паракринной регуляции пролиферации	Факторы роста и их рецепторы: РЭФР и его лиганды: ЭФР, а-ТФР, амфирегулин и др. HER2/neu и др. рецепторы семейства c-erb рецепторы ИФР-1. Рецепторы соматостатина
	Ферменты и белки, участвующие в передаче митогенных сигналов: рецепторные тирозинкиназы, МАП-киназы, ФИЗК, Akt-1, Grb2 и др.
Показатели метастатической и инвазивной активности	Компоненты системы активации плазминогена: uPA, PAI-1, рецептор uPA, PAI-2, tPA
	Металлопротеазы и их ингибиторы
	Другие протеолитические ферменты (катепсин D, строелизин и др.)
	Интегрины
Показатели неоангиогенеза	ФРЭС(VEGF)A и его рецепторы flt-1 и flk-1
	VEGF C и его рецептор flt-4
	Другие ангиогенные факторы: ФРФ, тимидинфосфорилаза, ФНО, интерлейкины и др.
Регуляторы апоптоза	Супрессорные гены и их продукты: p53, ген ретинобластомы
	Проапоптотические факторы: bcl-2, Fas-рецептор и Fas-лиганд
Показатели, не имеющие чётко выраженной биологической роли при РМЖ	Белок pS2
	Онкогены c-мус, int-2 и др.

опухолях, амплификация гена и гиперэкспрессия HER-2/neu коррелируют с большим объемом опухоли, анеуплоидностью, уровнем пролиферативной активности клеток, мутацией p53 и многими другими биологическими маркерами опухолевого роста, что также ассоциируется с укорочением безрецидивного периода и периода общей выживаемости.

Опухоль с гиперэкспрессией HER-2/neu менее чувствительна к некоторым химиопрепаратам, в то же время отмечается повышенная чувствительность к антрациклинам. Особенностью таких опухолей является сочетание гиперэкспрессии белка HER-2/neu и рецепторов к эстрогену и прогестерону, резистентность к гормонотерапии наблюдается в 5 % случаев. Корреляция между плохим прогнозом и наличием у больных гиперэкспрессии HER-2/neu определяет снижение показателей общей и безрецидивной выживаемости [5, 6].

Отдалённые результаты лечения больных данной формой рака молочной железы остаются неудовлетворительными. В связи с этим поиск новых способов лечения больных рака Педжета является актуальным.

В 1982 г. акад. РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко в РНИОИ был разработан и применен метод аутогемохимиотерапии. Неоадьювантная аутогемохимиотерапия (АГХТ) направлена на уменьшение размера опухоли, элиминацию субклинических очагов распространения опухоли, увеличение безрецидивного периода, а также улучшение качества и продление жизни пациентов [7].

Все вышеизложенное побудило нас к применению неоадьювантной АГХТ в комплексном лечении РПМЖ.

По предложенной методике нами было пролечено 10 больных в возрасте от 30 до 55 лет с клиническим диагнозом: рак Педжета молочной железы, ст. IIА–III Б, кл. гр. 2. Опухолевый анамнез составлял от 6 до 12 мес. После цитологической верификации всем больным был проведен 1 курс АГХТ по схеме САФ, рассчитанной на 8 дней, препараты вводились в следующем режиме: доксорубин в дозе 50 мг/м² в 1 и 8-й дни, 5-фторурацил из расчета 750 мг/м² в 1 и 8-й дни лечения внутривенно капельно; циклофосфан по 200 мг/м² с 1 по 7-й день лечения внутримышечно. После проведенной терапии в динамике отмечались уменьшение и/или исчезновение гиперемии и инфильтрации кожи ареолы, эпителизация кожной язвы, уменьшение размера опухоли. Для анализа побочных токсических проявлений химиотерапии использовалась классификация степеней токсичности ВОЗ (Женева, 1979). В процессе лечения отмечено два случая лейкопении I степени (лейкоциты – 3,5–3,7×10⁹/л), у двух пациенток был гастро-интестинальный синдром I степени. У всех пациенток встречалась аллопеция I степени. До настоящего времени все больные находятся на диспансерном наблюдении без признаков рецидивов и метастазов.

Оперативное вмешательство в объеме радикальной мастэктомии выполняли через 2 недели после последнего введения химиопрепаратов. Гистологическое исследование выявило РПМЖ. При этом во всех наблюдениях был выявлен инфильтрирующий протоковый рак (компонент РПМЖ). У 7 пациенток опухоль локализовалась только в молочной железе. Метастазов в лимфатических узлах не было. Гистологическое исследование позволило установить, что при неоадью-

вантной химиотерапии на аутокрови в опухоли происходят некробиотические и дистрофические процессы, развитие десмопластической реакции, что расценивалось как проявление патоморфоза опухоли.

По степени дифференцировки раковые опухоли молочной железы были низкодифференцированными при положительной экспрессии c-erbB-2 и высоко- и умереннодифференцированными при отрицательной. Положительная экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестина, маркера c-erbB-2 определялась в инфильтрирующем протоковом раке РПМЖ.

При определении рецепторного статуса и маркера c-erbB-2 у 5 пациенток рецепторы эстрогенов и прогестина были отрицательны, а герцепт-тест был резко положителен.

Таким образом, анализ проведенного материала показал, что под действием неoadьювантной аутогемохимиотерапии у больных раком Педжета молочной железы отмечен отчетливый клинический эф-

фект, доказанный морфологически, а также выявлены особенности иммуногистохимического поведения опухоли.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М., 2005.
2. Погодина Е.М. и др. // Маммология. 2006. № 1. С. 62–70.
3. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы / Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.С. Чистяковой. М., 2006.
4. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы. СПб., 2003.
5. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. // Практическая онкология. 2002. Т. 3. № 1. С. 5–11.
6. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. // Маммология. 2005. № 1. С. 65–69.
7. Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапии. Ростов н/Д, 2002.