



*М.В. Мнихович<sup>1</sup>, Н.В. Ененков<sup>2</sup>, Л.М. Ерофеева<sup>1</sup>, Т.В. Безуглова<sup>1</sup>, И.А. Ширипенко<sup>1,3</sup>*

## Морфогенез и патологические изменения дополнительной (аберрантной) молочной железы у человека

<sup>1</sup>«НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

*M.V. Mnikhovich<sup>1</sup>, N.V. Enenkov<sup>2</sup>, L.M. Erofeeva<sup>1</sup>, T.V. Bezuglova<sup>1</sup>, I.A. Shiripenko<sup>1,3</sup>*

## Morphogenesis and Pathological Changes of Additional (Aberrant) Mammary Gland in Humans

<sup>1</sup>Avtsyn Research Institute Of Human Morphology Of Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National Research Centre Of Surgery», Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, the Russian Federation

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

Дополнительные молочные железы развиваются в результате неполной регрессии эмбриональных молочных линий не только у женщин, но и у мужчин, располагаются преимущественно в подмышечной впадине. Эти железы могут не иметь внешних проявлений (наличие соска и ареолы). Симптоматически проявляются циклическими болями и отеком во время менструации и беременности, обусловленными гормональными перестройками. Дополнительные молочные железы могут претерпевать и доброкачественные, и злокачественные патологические изменения, также как обычные анатомические молочные железы. В связи с низкой частотой встречаемости дополнительной молочной железы (у 2–6 % женщин) и ее патологических изменений, большая часть мировой литературы включает описания отдельных клинических случаев. Поэтому цель настоящего обзора: рассмотреть структуру, нормальный морфогенез и патологические изменения дополнительной молочной железы. Для подготовки обзора проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, РИНЦ и CNKI. При анализе использованы отечественные и зарубежные научные и клинические исследования, индексируемые в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed, из них 31 % опубликованы за последние 5 лет. Использовано 72 источника для написания данного литературного обзора.

**Ключевые слова:** обзор исследований дополнительной молочной железы; дополнительная ткань молочной железы; эктопическая ткань молочной железы; эктопическая молочная железа; аберрантная молочная железа

**Для цитирования:** Мнихович М.В., Ененков Н.В., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Ширипенко И.А. Морфогенез и патологические изменения дополнительной (аберрантной) молочной железы у человека. Вопросы онкологии. 2023;69(5):927–937. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-927-937

✉ Контакты: Максим Валерьевич Мнихович, mnichmaxim@yandex.ru

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных видов рака у

Accessory breasts develop because of partial regression of embryonic mammary lines not only in women but also in men and are predominantly located in the axillary region. These glands may not have external manifestations (the presence of a nipple and areola). They manifest symptomatically with cyclic pain and oedema during menstruation and pregnancy, due to hormonal changes. Accessory breast can undergo both benign and malignant pathological changes, just like normal anatomical mammary glands. Due to the low prevalence of accessory breasts (in 2–6% of women) and their pathological changes, most of the global literature includes descriptions of individual clinical cases. Therefore, the aim of this review is to examine the structure, normal morphogenesis, and pathological changes of accessory breasts.

In preparation for this review, we conducted a comprehensive literature search using databases such as Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, RINC, and CNKI. We analyzed both domestic and international scientific and clinical studies indexed in Scopus, Web of Science, and PubMed, with 31 % of these studies being published within the last 5 years. In total, we referenced 72 sources for the composition of this literature review.

**Keywords:** review of research on accessory breast; accessory breast tissue; ectopic breast tissue; ectopic breast; aberrant breast

**For citation:** Mnikhovich MV, Enenkov NV, Erofeeva LM, Bezuglova TV, Shiripenko IA. Morphogenesis and pathological changes of additional (aberrant) mammary gland in humans. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):927–937 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-927-937

женщин. Однако не меньшую актуальность имеет проблема наличия дополнительной или эктопической ткани молочной железы, которая также подвержена злокачественной трансформации.

Принято считать, что эктопическая ткань молочной железы является производной «молочных гребней» и располагается по ходу молочной линии.

В связи с тем, что в литературе существуют различные термины для обозначения эктопической ткани молочной железы, стоит разграничить между собой следующие понятия: «нештатная молочная железа», «аберрантная или дополнительная молочная железа» и «маммароподобные железы» (рис. 1). Нештатная молочная железа имеет соски, ареолы или и то, и другое с различным составом железистой ткани [1]. В основном она присутствует вдоль эмбрионального гребня молочной железы, но также может возникать на щеке, шее, плече, бедре или ягодице [2]. Патологоанатомические описания структуры нештатной молочной железы обычно включают организованную протоковую систему, сообщающуюся с вышележащей кожей. Нештатная молочная железа обычно реагирует на все физиологические изменения репродуктивного цикла [3].

Маммароподобные железы (МПЖ) являются нормальной анатомической структурой аногенитальной области и имеют общие черты с апокринными потовыми железами [4]. Они локализуются 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 [5]. Основными чертами МПЖ являются их способность формировать лобулярные структуры, напоминающие молочные железы, промежуточное гистологическое строение между эккринными и апокринными железами и наличие выраженной фиброзной стромы, которая отсутствует у эккринных и апокринных желез [6]. Также МПЖ отличаются от потовых желез циклическими изменениями эпителия и стромы, и экспрессией рецепторов к прогестерону и эстрогенам.

Аберрантная или дополнительная ткань молочной железы (АВТ, от англ. additional breast tissue) встречается с частотой 0,3–6 % [7] в общей популяции и чаще среди азиатов [8]. Она представляет собой дивертикулярную форму молочной железы во время внутриутробного периода, которая впоследствии теряет связь с ипсилатеральной молочной железой. В отличие от нештатной молочной железы, она не имеет организованной секреторной системы и не общается с вышележащей кожей. Первый случай АВТ был описан в 1872 г. Е. Harting у 30-летней женщины в области большой половой губы. Известно, что наиболее распространенным местом локализации дополнительной

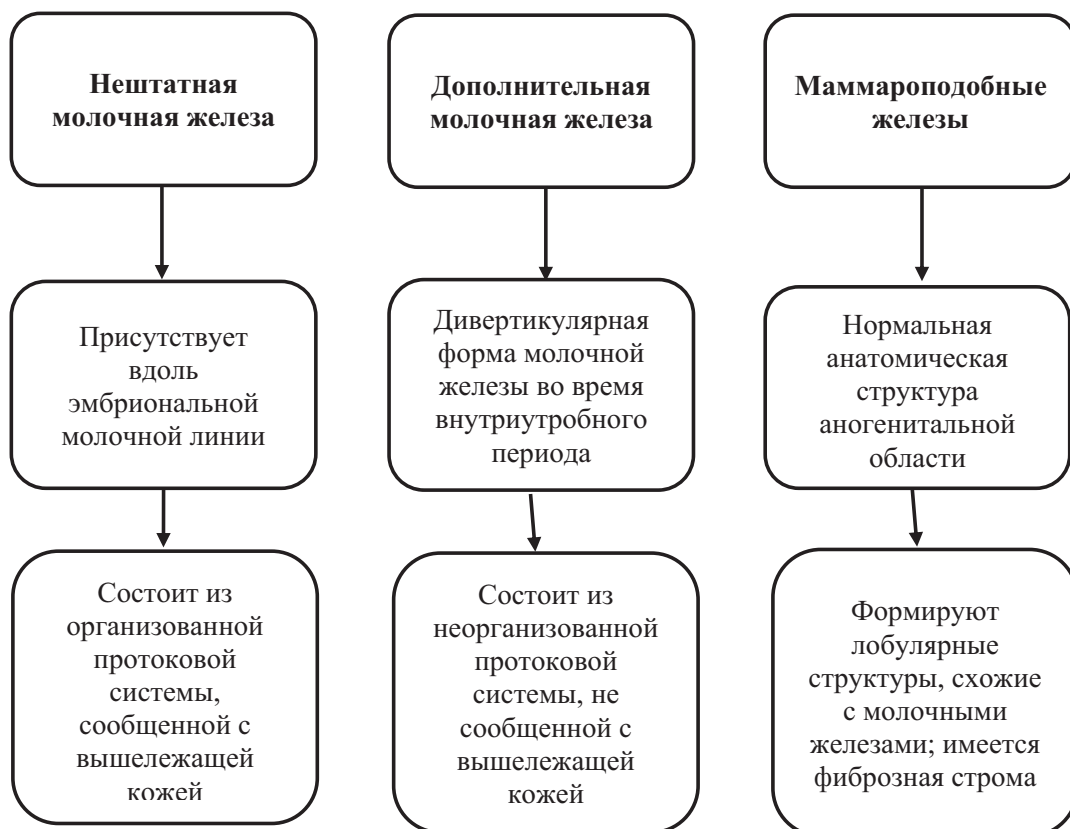


Рис. 1. Сравнительная характеристика понятий «нештатная молочная железа», «дополнительная молочная железа» и «маммароподобные железы»

ткани молочной железы является подмышечная впадина (от 60 % до 70 % случаев) [9], однако также описаны случаи развития дополнительной ткани молочной железы на лице [10], конечностях [11], спине [12] и вульве [13].

АВТ может претерпевать те же физиологические и патологические изменения, что и нормальная ткань молочной железы. Она становится симптоматичной в период менархе, беременности, кормления грудью и реагирует на колебания гормонального фона [14]. К ним относят гормональный отек, воспалительный процесс, изменения в период лактации и злокачественная трансформация.

РМЖ, возникающий при АВТ, составляет менее 1 % от всех случаев РМЖ [15], причем 95 % из них возникают в аберрантной ткани молочной железы, а 5 % случаев — в нештатной молочной железе [16]. Известно, что исход рака дополнительной молочной железы неблагоприятный из-за его редкости, раннего поражения лимфатических узлов и поздней диагностики [17].

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

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

### Морфогенез дополнительной ткани молочной железы

Согласно данным Nai Yang Fu с соавт. (2020), развитие молочной железы проходит в три основные стадии: 1) эмбриональную, 2) пубертатную и 3) репродуктивную [18].

Развитие молочной железы начинается с формирования эпителиальных тяжей (молочных линий), тянущихся от подмышечной впадины до паховой области и внутренней поверхности бедер. У людей молочные линии 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 инвагинируют вглубь подлежащей мезенхимы молочной железы, 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) [19, 20]. Точные процессы, лежащие в основе спецификации и формирования структуры молочной железы во время эмбриогенеза, остаются неясными, но индуктивные сигналы от мезенхимы, вероятно, имеют важное значение. Считается, что в развитии молочной железы ключевую роль играет эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) [21]. ЭМП наблюдается как при нормальном гистогенезе молочной железы (ЭМП I типа), так и при канцерогенезе (ЭМП III типа), поскольку клетки, инициирующие опухоль молочной железы, приобретают свойства стволовых клеток благодаря ЭМП [22]. Члены семейства белков фактора роста фибробластов (FGF), трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ) и белков WNT-пути регулируют передачу сигналов в эмбриональных тканях молочной железы, влияя на ее морфогенез. Доказано, что сигналы WNT-пути инициируют специализацию молочных линий. Так, сверхэкспрессия ингибитора белков WNT-пути, Dickkopf (DKK1) в эктодерме блокировала образование плакод молочных желез [23].

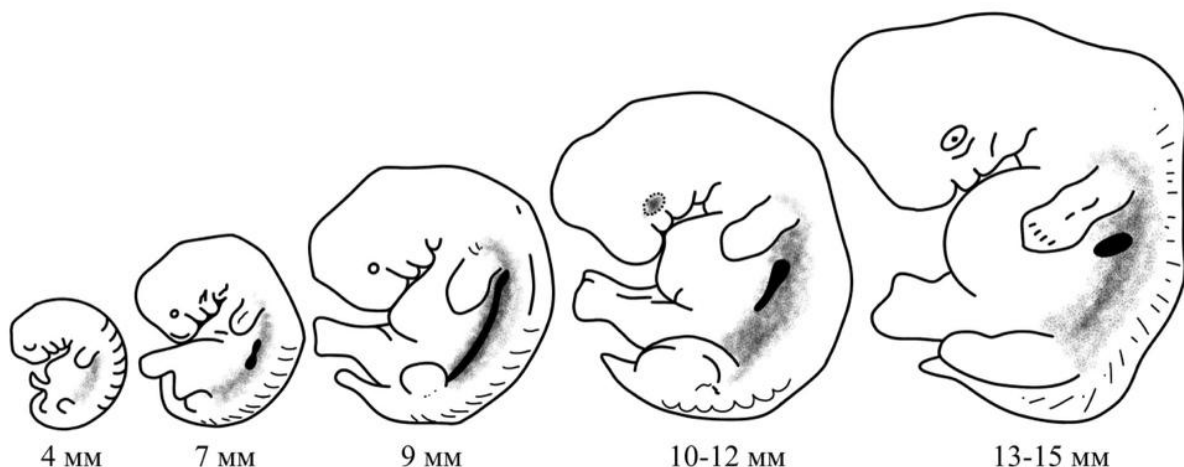


Рис. 2. Развивающийся зачаток молочной железы у человеческого эмбриона. Заштрихованный участок обозначает область, охватывающую полосу молочных желез. Черная область — молочная линия, кульминацией которой является формирование молочной железы у зародыша 13–15 мм (по Н. Portery, 1974 с изм.) [24]

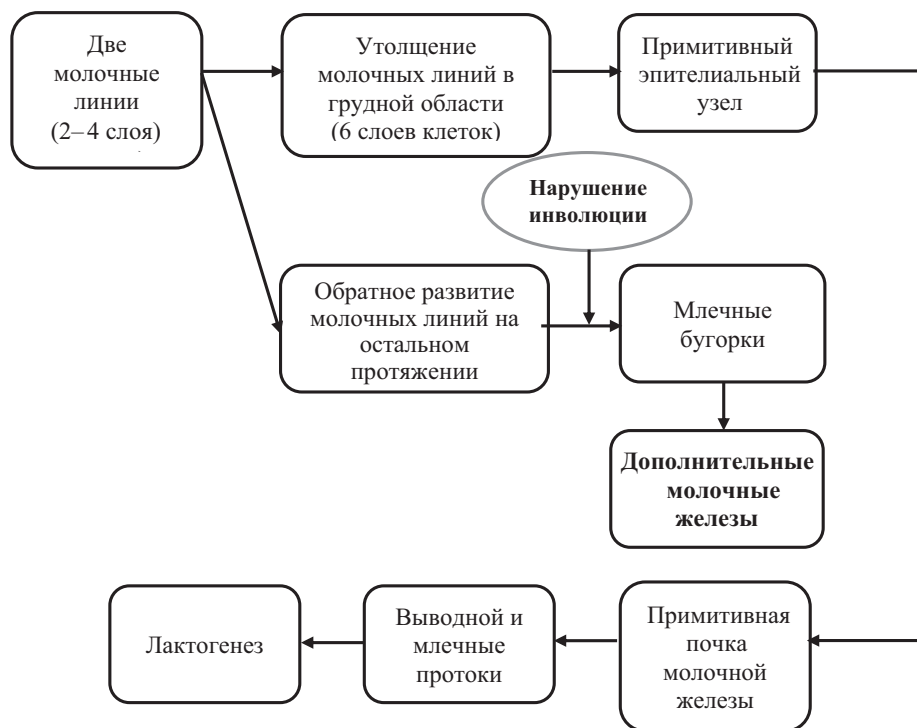


Рис. 3. Схема развития молочной железы и добавочной молочной железы

Считается, что в случаях, если апоптическая эмбриологическая регрессия неполная, развиваются дополнительные ткани молочной железы (рис. 3). Также для объяснения возникновения АВТ были предложены теория Хьюза о случайной миграции первичных клеток молочной железы от гребня молочной железы [25] и теория Шульца о смещении молочных линий в боковом направлении или каудально [26]. АВТ развивается во время полового созревания и беременности из-за гормональных воздействий. На примере клинического случая P. Thasanabanchong с соавт. (2020) описали развитие эктопического РМЖ в виде подкожной массы на реберном гребне на фоне приема оральных контрацептивов [27]. Полителия (дополнительный сосок) развивается на третьем месяце эмбриогенеза при нарушении инволюции молочного гребня, она проявляется при рождении [28].

Помимо этого, наличие дополнительной ткани молочной железы 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 Пфайфера) [29].

### Влияние гормонов на развитие и дифференцировку молочных желез

На развитие и дифференцировку молочных желез влияют гормоны гонад, надпочечников

и гипофиза. Половое созревание начинается с триггера эстрогена и местных факторов роста (например, эпидермальный фактор роста человека-2), которые приводят к удлинению протоков молочных желез, стимулируя пролиферацию клеток в протоковых почках [30]. 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 молочной железы.

Клинические наблюдения и экспериментальные данные показывают, что избыток андрогенов подавляет рост молочной железы, несмотря на нормальный уровень эстрогена [31]. Гипотеза о том, что андрогены непосредственно участвуют в канцерогенезе молочной железы, основана на присутствии рецепторов андрогена (ARs) в эпителиальных клетках большинства случаев РМЖ [32]. Клинические данные подтверждают, что значительное количество низкодифференцированных карцином молочной железы являются ER-негативными, PR-негативными, но AR-позитивными [33].

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 молочной железе 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) и янускиназы 2 (Jak2) и активатора рецептора лиганда ядерного фактора карра В (RANKL) [34].

Также отмечается роль гормонов при РМЖ. Эстроген является хорошо известным фактором риска развития РМЖ. Экспрессия рецепторов эстрогена (ER) как в ядре, так и в цитоплазме опухолевых клеток позволяет индуцированным эстрогеном сигнальным путям стимулировать выживание и пролиферацию опухолевых клеток при РМЖ. Исследование Н. Chung и соавт. (2017) показывает, что воздействие эстрогена во время инволюции молочной железы может увеличить риск развития РМЖ [35]. 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 [36]. Также имеются доказательства того, что эстроген способствует развитию опухоли через ее микроокружение, что связано с его иммуномодулирующей функцией [37]. Появляются исследования, доказывающие роль прогестерона и гормона роста в онкогенезе при РМЖ [36].

### Клиническая картина

Дополнительные молочные железы могут состоять из соска, ареолы, паренхимы молочной железы и их комбинаций. В 1915 г. Kajava разработал систему классификации дополнительных молочных желез, которая актуальна и в наши дни (табл. 1) [38]. Дополнительные молочные железы также могут претерпевать патологические изменения как доброкачественные, так и злокачественные, от фиброаденомы [39] и внутрипротоковой папилломы [40] до образования карциномы. Карцинома дополнительных молочных желез встречается редко [41]. Предполагается, что пациентки с дополнительными подмышечными молочными железами должны пройти скрининг на доброкачественные и злокачественные заболевания в обеих грудных молочных железах [42].

Таблица 1. Классификация Kajava [1]

Тип (класс)	Описание
I	Состоит из всей молочной железы, включая железистую ткань, сосок и ареолу
II	Состоит только из железистой ткани и соска, без ареолы
III	Состоит только из железистой ткани и ареолы, без соска
IV	Состоит только из железистой ткани
V	Состоит только из соска и ареолы, без железистой ткани
VI	Состоит только из соска (полителия)
VII	Состоит только из ареолы (polythelia areolaris)
VIII	Состоит только из волос (polythelia pilosa)

### Доброкачественные изменения в АВТ

*Фиброаденома подмышечной молочной железы.* Фиброаденома является распространенным доброкачественным поражением нормальной ткани молочной железы, однако ее появление в дополнительных тканях молочной железы 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.) [43] и сердечно-сосудистой систем [44]. Кроме того, если опухоль возникает в подмышечной впадине или в паховой области, она может по клиническим признакам мимикрировать под другие опухолевые поражения, такие как лимфома или лимфаденопатии. Обычно у таких пациентов нет симптомов, непосредственно связанных с фиброаденомой, однако у большинства из них наблюдается циклическая боль, вызванная тканью АВТ. Такая боль часто возникает при отеках, вызванных гормональными изменениями во время менструации и беременности, их тяжесть часто требует хирургического лечения [45]. В литературе сообщается примерно о 40 случаях фиброаденомы в добавочных молочных железах.

Gajaria и соавт. (2017) описали фиброаденому в подмышечной эктопической ткани молочной железы, имитирующую лимфаденопатию у 37-летней женщины с жалобами на отек в правой подмышечной впадине [43]. Для диагностики была проведена аспирационная цитология с окраской мазка по Папаникулау с использованием метода Rapid PAP. По оценке мазка был поставлен диагноз фиброаденомы по следующим признакам: скопления эпителиальных клеток протоков с вкраплениями миоэпителиальных клеток; многочисленные одиночные голые ядра; фрагменты фибромиксоидной стромы. Однако лимфоидные клетки не были обнаружены, что исключает лимфаденопатию.

Е. Yefter и YA. Shibiru (2022) описали клинический случай фиброаденомы в подмышечной дополнительной молочной железе, которая клинически рассматривалась как лимфома, у 28-летней женщины, которая на протяжении 3 мес. жаловалась на отек левой подмышечной впадины [46]. УЗИ органов брюшной полости и таза и эхокардиография были в норме. С помощью тонкоигольной аспирационной цитологии с окраской мазка по Райту был поставлен 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 и соавт. (2014) и Singh и соавт. (2014).

Таким образом, дифференциальный диагноз фиброаденомы подмышечной ткани молочной железы включает аспирационную цитологию с окраской мазков по Райту и Папаниколау. Диагностическими признаками являются: 1) скопления эпителиоцитов выводных протоков, 2) многочисленные пустые ядра, 3) фибромиксоидная строма и 4) отсутствие лимфоидных клеток.

В ретроспективном анализе SR. Lee (2021) данных 2 310 пациентов с подмышечной дополнительной молочной железой, проходивших лечение в больнице Республики Корея, с января 2014 г. по октябрь 2019 г. [47]. Пациенты были разделены на 2 группы: с фиброаденомой ( $n = 39$ ) и без нее ( $n = 2271$ ) соответственно. Всем пациентам было выполнено полное иссечение ткани добавочной молочной железы.

У 39 пациентов наблюдалась пальпируемая фиброаденома, циклическая подмышечная боль. У 5 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;  $p < 0,000$ ). Появление симптомов, связанных с подмышечной дополнительной молочной железой, было более частым после полового созревания в группе с фиброаденомой (79,5 %), чем в группе без фиброаденомы (57,0 %) ( $p = 0,008$ ). Все пациенты были удовлетворены степенью облегчения послеоперационной боли, исчезновением пальпируемых поражений и косметическим улучшением. Ни у одного пациента не развился рецидив фиброаденомы. Таким образом, полное иссечение ткани АВТ и фиброаденомы целесообразно у пациентов с фиброаденомой подмышечной дополнительной молочной железы.

В литературе имеются данные, что фиброаденома может рецидивировать вторично по отношению к остаточному росту опухолевой ткани

после полного иссечения, или новая фиброаденома может развиваться в оставшейся подмышечной ткани молочной железы.

*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 [48]. Клинически трудно отличить тубулярную аденому от других доброкачественных поражений (фиброаденомы) и от РМЖ (тубулярной карциномы), поэтому патологоанатомическое обследование обычно необходимо для постановки точного диагноза и окончательного лечения.

Гистологически тубулярная аденома характеризуется наличием плотно упакованных трубчатых или ацинарных структур, правильных по размеру и форме с редкой промежуточной стромой, в отличие от фиброаденомы, которая содержит обильную строму [49]. Однако тубулярная аденома и фиброаденома могут сосуществовать в одном очаге поражения, что позволяет предположить, что их патогенез тесно связан [50].

### Злокачественные изменения в АВТ

Эктопическая ткань молочной железы состоит из изолированного фрагмента железистой ткани и более склонна к злокачественной трансформации, чем нормальная ткань молочной железы, поскольку застойные явления, возникающие в просветах протоков, способствуют развитию злокачественности [51].

Рак дополнительной ткани молочной железы или эктопический РМЖ является редким новообразованием, на долю которого приходится менее 1 % всех случаев РМЖ [52]. Однако имеются данные, что злокачественной трансформации более подвержена дополнительная ткань молочной железы. Так, Нихон-Янаги и соавт. показали, что частота муцинозной карциномы и апокринной карциномы при дополнительной молочной железе составила 7,8 % и 6,3 % соответственно [53]. Маршалл и соавт. выявили высокую частоту инфильтрирующей дольковой карциномы (9,5 %) в дополнительной молочной железе [54]. Частота этих типов высока по сравнению с частотой в нормальной анатомической молочной железе: инфильтрирующая дольковая карцинома (3 %), муцинозная карцинома (2,9 %), апокринная карцинома (1,1 %).

В литературе исследований эктопического РМЖ недостаточно и большая часть из них представляет собой сообщения о клинических случаях. Отмечено, что злокачественное новообразование в дополнительной молочной железе имеет более агрессивное течение, раннюю инва-

зию в окружающую ткань и раннее метастазирование. Трудности диагностики связаны с тем, что эктопический РМЖ долго может оставаться незамеченным, его часто путают с другими поражениями кожи, такими как подкожная липома, абсцесс, лимфомы, метастазы в лимфатические узлы, метастатические карциномы и доброкачественные изменения, которые могут включать фиброаденомы и филозные опухоли, но чаще фиброзно-кистозную болезнь [55].

В связи с этим диагностический подход и лечение эктопического РМЖ не установлены и нет четких рекомендаций, тем не менее, решающая роль в подтверждении диагноза отводится гистологическому и иммуногистохимическому исследованиям. Кроме того, ткань лимфатического узла должна отсутствовать в полях зрения микропрепаратов, чтобы исключить возможность того, что поражение является метастатической опухолью. Из существующих литературных источников преимущественным местом появления эктопического РМЖ является подмышечная область [55], однако встречаются и другие локализации, например, над реберным гребнем [27], на лице [10], конечностях [11], спине [12] и вульве [13]. Описаны случаи двухстороннего появления эктопического РМЖ [56].

Наиболее распространенным гистологическим типом эктопического РМЖ является инвазивная протоковая карцинома, на долю которой приходится 75–79 % всех случаев, за которой следуют лобулярные, медулярные, муцинозные, апокринные, папиллярные и цистосаркомные филоидии [57]. Инвазивная протоковая карцинома имеет пять подтипов: смешанный (45,6 %), классический (30,4 %), тубуло-долевой (13,5 %), солидный (6,4 %) и альвеолярный (4,1 %), среди которых тубуло-долевой имеет лучшие показатели по выживаемости пациентов и прогнозу [58].

S. Mandal и соавт. (2020) описали проявление инвазивной протоковой карциномы подмышечной ткани молочной железы у 43-летней женщины с семейным анамнезом РМЖ [59]. УЗИ правой подмышечной впадины показало неясную гипоехогенную область. В течение года она отмечала увеличение новообразования в размере и было решено удалить его. По гистологическому исследованию поставлен диагноз инвазивная аденокарцинома дополнительной ткани молочной железы, поскольку биопсия была отрицательной на поражение лимфатических узлов. Также было проведено иммуногистохимическое исследование на рецепторы эстрогена (ER), прогестерона (PR), HER-2/neu и Ki67. Рецепторы эстрогена были положительными в 20 % клеток, рецепторы прогестерона были положительными в 25 % клеток, HER-2/neu был положительным со счетом 3+, а ин-

декс пролиферации Ki67 составил 40 %. Аналогичные данные были также представлены O. Friedman-Eldar и соавт. (2021) [60], S.Y. Lim (2016) [61] и R. Khan (2019) [62].

В исследовании T. Nguyen и соавт. (2022) отмечено, что химиотерапия при инвазивной протоковой карциноме соответствует рекомендациям по лечению РМЖ, что наводит на мысль о единстве молекулярных механизмов онкогенеза этих опухолей [63]. Так, антрациклины, такие как доксорубин или эпирубицин, снижают ежегодный риск рецидива рака на 2 %, в то время как таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел, подходят для пациентов с положительными лимфатическими узлами [64].

В клиническом исследовании P. Thasanabanchong и соавт. (2020) описан рак дополнительной ткани молочной железы на реберном гребне [27]. У 51-летней женщины отмечалась четко очерченная круглая масса ниже ее левой груди на 2 см. При иммуногистохимических исследованиях рецептор эстрогена (ER) был отрицательным, но положительная активность рецепторов прогестерона (PgR) составляла 40 % опухолевых клеток. HER-2/neu был отрицательным. Ki-67, используемый в качестве индекса пролиферации, составлял 70 %.

В исследовании M. Chang Park и соавт. (2002) проведен анализ 11 клинических случаев (средний возраст пациентов составил 60 лет) первичной инфильтрирующей протоковой аденокарциномы, возникающей в эктопической ткани молочной железы на вульве [65]. Первыми симптомами были масса (узелок), язва или выделения. Поражения чаще возникали на правой, чем на левой стороне вульвы. Опухоли демонстрировали широкий диапазон размеров (1,5–20 см). Гистологически во всех 11 случаях выявлена инфильтрирующая протоковая карцинома. У одного пациента была смешанная лобулярная карцинома, а у другого — муцинозный компонент. Иммуногистохимически у всех пациентов были положительные результаты на рецепторы эстрогена и прогестерона.

Примечательно, что подмышечная локализация карцином молочной железы имеет высокую частоту встречаемости в дополнительной ткани молочной железы у мужчин. Рак добавочной молочной железы у мужчин, как правило, имеет худший прогноз, чем у женщин, поскольку диагноз, как правило, ставится несвоевременно.

В систематическом обзоре L. Pang и соавт. (2021) проведен ретроспективный анализ 16 исследований, посвященных эктопическому РМЖ у мужчин [66]. 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 %), 9 были PR-положительными (60 %) и 5 были положительными на HER-2/neu (33,3 %).

Таким образом, любой подкожный гипоеогенный узелок, расположенный вдоль линии молочных желез без признаков воспаления, должен вызывать подозрение на возможность эктопического РМЖ. Требуется дифференциальный диагноз с подробным иммуногистохимическим анализом на рецепторы прогестерона и эстрогена, индекс Ki-67, HER-2/neu.

### Возможные молекулярные механизмы онкогенеза в дополнительной ткани молочной железы

*Роль TGF- $\beta$ .* Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) представляет собой плейотропный цитокин, который регулирует все фазы послеродового развития молочной железы, включая ветвление, лактацию и инволюцию. TGF- $\beta$  также является мощным опухолевым супрессором, который управляет практически всеми аспектами патофизиологии эпителиальных клеток молочной железы, включая их способность к пролиферации, миграции и дифференцировке, выживанию [67].

Во время онкогенеза молочной железы генетические и эпигенетические механизмы угнетают функции TGF- $\beta$ , подавляющие опухоль, тем самым усиливая развитие и прогрессирование развивающегося РМЖ. Онкогенез молочной железы также вызывает значительные изменения в структуре РМЖ и его окружении, 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- $\beta$ » [68]. 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 [69]. 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- $\beta$  [68].

*Адипогенез.* Инволюция молочной железы характеризуется постепенным замещением эпителия и стромы молочной железы фиброзной и жировой тканью и регрессией долек 2–3 типа до долек 1 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 [70]. Известно, что сверхэкспрессия адипокина SFRP1 (secreted frizzled related protein 1) индуцирует снижение внутриклеточных уровней  $\beta$ -катенина, что позволяет предположить, что адипогенез активируется негативной регуляцией канонического сигнального пути Wnt с помощью SFRP1 [71]. В случае аномально недостаточной экспрессии SFRP1 можно предположить, что преадипоциты и стволовые клетки адипоцитов не способны дифференцироваться в зрелые адипоциты, что приводит к избыточной экспрессии цитокинов и адипокинов, ответственных за хроническое воспаление ткани молочной железы. 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 молочной железы. Так, к генетическим факторам риска развития эктопического РМЖ относят следующие факторы: BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, PALB2, RAD50 и CDH1, которые являются генами восприимчивости к развитию РМЖ, особенно BRCA2, который играет важную роль в восприимчивости к РМЖ у мужчин. Кроме того, появляются новые терапевтические стратегии, специфичные для рака BRCA1 и BRCA2, включая сшивающие агенты [72].

### Заключение

Таким образом, изучение этиологии, патогенеза и способов диагностики дополнительной



ткани молочной железы показало, что дополнительные молочные железы развиваются в результате неполной регрессии эмбриональных молочных линий не только у женщин, но и у мужчин, располагаются преимущественно в подмышечной впадине, могут иметь или не иметь сосок и ареолу. Симптоматически проявляются циклическими болями и отеком во время менструации и беременности, вызванными гормональными перестройками. Дополнительные молочные железы могут претерпевать и доброкачественные, и злокачественные патологические изменения, также как нормальные анатомические молочные железы. В связи с этим в клинической практике следует учитывать состояния, связанные с дополнительными молочными железами, с целью не пропустить злокачественные изменения как у женщин, так и у мужчин. Анализ представленных в литературе данных свидетельствует о том, что прогноз при раке дополнительной молочной железы хуже, чем при раке обычной молочной железы в основном из-за несвоевременной диагностики и лечения.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

The study was performed without external funding.

#### Участие авторов

Мнихович М.В., Ерофеева Л.М. — концепция и дизайн исследования;

Мнихович М.В., Ененков Н.В., Ширипенко И.А. — сбор и обработка материала;

Мнихович М.В., Ененков Н.В., Ерофеева Л.М. — написание текста;

Мнихович М.В., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Ширипенко И.А. — редактирование.

#### Authors' Contributions

Mnikhovich M.V., Erofeyeva L.M. — contributed to conceptualization and research design;

Mnikhovich M.V., Enenkov N.V., Shiripenko I.A. — performed data collection and processing;

Mnikhovich M.V., Enenkov N.V., Erofeyeva L.M. — wrote the manuscript;

Mnikhovich M.V., Erofeyeva L.M., Bezuglova T.V., Shiripenko I.A. — performed editing.

## ЛИТЕРАТУРА

- Evans DM, Guyton DP. Carcinoma of the axillary breast. *Journal of surgical oncology*. 1995;59(3):190-195. <https://doi.org/10.1002/jso.2930590311>.
- Cheong JH, Lee BC, Lee KS. Carcinoma of the axillary breast. *Yonsei medical journal*. 1999;40(3):290-293. <https://doi.org/10.3349/ymj.1999.40.3.290>.
- Marshall MB, Moynihan JJ, Frost A, et al. Ectopic breast cancer: case report and literature review. *Surgical oncology*. 1994;3(5):295-304. [https://doi.org/10.1016/0960-7404\(94\)90032-9](https://doi.org/10.1016/0960-7404(94)90032-9)
- Константинова АМ, Белоусова ИЭ, Кацеровская 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 [Konstantinova AM, Belousova IE, Kacerovska D, et al. Anogenital mammary-like glands and related lesions. Part 1. Benign tumors and tumor-like disorders. *Arkh Patol*. 2017;79(1):43-51 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/patol201779143-51>.
- Константинова АМ, Белоусова ИЭ, Кацеровская Д, и др. Морфология аногенитальных маммаро-подобных желез. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2017;12(1):83-92 [Konstantinova AM, Belousova IE, Kacerovska D, et al. Morphology of anogenital mammary-like glands. *Vestnik SPbSU. Medicine*. 2017;12(1):83-92 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.107>.
- Kazakov DV, McKee PH, Michal M, et al. Cutaneous Adnexal Tumors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW). 2012:830.
- Gutermuth J, Audring H, Voit C, et al. Primary carcinoma of ectopic axillary breast tissue. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(2):217-221. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.01362.x>.
- Lim SY, Jee SL, Gee T, et al. Axillary accessory breast carcinoma masquerading as axillary abscess: a case report. *Med J Malaysia*. 2016;71(6):370-371.
- Khan RN, Parvaiz MA, Khan AI, et al. Invasive carcinoma in accessory axillary breast tissue: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019;59:152-155. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.05.037>.
- Koltuksuz U, Aydin E. Supernumerary breast tissue: a case of pseudomamma on the face. *J Pediatr Surg*. 1997;32(9):1377-8. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(97\)90327-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(97)90327-4).
- Conde DM, Kashimoto E, Torresan RZ, et al. Pseudomamma on the foot: an unusual presentation of supernumerary breast tissue. *Dermatol Online J*. 2006;12(4):7.
- Shreshtha S. Supernumerary Breast on the Back: a Case Report. *Indian J Surg*. 2016;78(2):155-7. <https://doi.org/10.1007/s12262-016-1443-8>.
- Godoy-Gijón E, Yuste-Chaves M, Santos-Briz A, et al. Mama ectópica vulvar [Accessory breast on the vulva (Span.)]. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(3):229-32. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2011.02.015>.
- Loukas M, Clarke P, Tubbs RS. Accessory breasts: a historical and current perspective. *Am Surg*. 2007;73(5):525-8.
- Friedman-Eldar O, Melnikau S, Tjendra Y, et al. Axillary reverse lymphatic mapping in the treatment of axillary accessory breast cancer: a case report and review of management. *Eur J Breast Health*. 2021;18(1):1-5. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-7-3>.
- Madej B, Balak B, Winkler I, et al. Cancer of the accessory breast--a case report. *Adv Med Sci*. 2009;54(2):308-10. <https://doi.org/10.2478/v10039-009-0031-6>.
- Francone E, Nathan MJ, Murelli F, et al. Ectopic breast cancer: case report and review of the literature. *Aesthetic Plast Surg*. 2013;37(4):746-9. <https://doi.org/10.1007/s00266-013-0125-1>.
- Fu NY, Nolan E, Lindeman GJ, et al. Stem cells and the differentiation hierarchy in mammary gland development. *Physiol Rev*. 2020;100(2):489-523. <https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2018>.
- Spina E, Cowin P. Embryonic mammary gland development. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;114:83-92. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.12.012>.

20. 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. <https://doi.org/10.1007/s10911-021-09496-1>.
21. Slepicka PF, Somasundara AVH, Dos Santos CO. The molecular basis of mammary gland development and epithelial differentiation. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;114:93-112. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.09.014>.
22. Мнихович МВ, Безуглова ТВ, Буньков КВ, и др. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в формировании метастатического потенциала злокачественной опухоли на примере рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2022;3:251-259 [Mnikhovich MV, Bezuglova TV, Bunkov KV, et al. Role epithelial – mesenchymal transition in formation of metastatic potential of a malignant tumor on the example of a breast cancer. *Voprosy Onkologii*. 2022;68(3):251-9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-251-259>.
23. 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. <https://doi.org/10.1111/cas.13771>.
24. Porter JC. Proceedings: Hormonal regulation of breast development and activity. *J Invest Dermatol*. 1974;63(1):85-92. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12678099>.
25. Hughes ES. 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.
26. Schultz A. Pathologische Anatomie der Brustdrüse. Weibliche Geschlechtsorgane. 1933;1-208. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-5372-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-5372-7_1).
27. Thasanabanchong P, Vongsaisuwon M. Unexpected presentation of accessory breast cancer presenting as a subcutaneous mass at costal ridge: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2020;14(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s13256-020-02366-0>.
28. Halleland HH, Balling E, Tei T, et al. Polythelia in a 13-year old girl. *G Chir*. 2017;38(3):143-146. <http://dx.doi.org/10.11138/gchir/2017.38.3.143>.
29. Pfeifer JD, Barr RJ, Wick MR. Ectopic breast tissue and breast-like sweat gland metaplasias: an overlapping spectrum of lesions. *Journal of Cutaneous Pathology*. 1999;26(4):190-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.1999.tb01827.x>
30. Conneely OM, Mulac-Jericevic B, Lydon JP. Progesterone-dependent regulation of female reproductive activity by two distinct progesterone receptor isoforms. *Steroids*. 2003;68:771-8. [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(03\)00126-0](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(03)00126-0).
31. Dimitrakakis C, Bondy C. Androgens and the breast. *Breast Cancer Research*. 2009;11(5). <http://dx.doi.org/10.1186/bcr2413>.
32. Nicolás Díaz-Chico B, Germán Rodríguez F, González A, et al. Androgens and androgen receptors in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;105(1-5):1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.11.019>.
33. Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol*. 2008;13(5):431-5. <https://doi.org/10.1007/s10147-008-0770-6>.
34. Timmermans-Sprang EPM, Gracanin A, Mol JA. Molecular signaling of progesterone, growth hormone, wnt, and HER in mammary glands of dogs, rodents, and humans: new treatment target identification. *Frontiers in Veterinary Science*. 2017;4. <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2017.00053>.
35. Chung HH, Or YZ, Shrestha S, et al. Estrogen reprograms the activity of neutrophils to foster protumoral microenvironment during mammary involution. *Sci Rep*. 2017;7:46485. <https://doi.org/10.1038/srep46485>.
36. Wong CW, 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.192569699>.
37. Aupperlee MD, Zhao Y, Tan YS, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling is a key mediator of hormone-induced leukocyte infiltration in the pubertal female mammary gland. *Endocrinology*. 2014;155(6):2301-13. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1933>.
38. Cinpolat A, Bektas G, Seyhan T, et al. Treatment of a supernumerary large breast with medial pedicle reduction mammoplasty. *Aesth Plast Surg*. 2013;37:762-766. <https://doi.org/10.1007/s00266-013-0129-x>.
39. Azoz M, Abdalla A, Elhassan M. Fibroadenoma in ectopic breast tissue: a case report. *Sudan Med J*. 2014;50(2):112-5.
40. 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. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-5-17>.
41. Lim SY, Jee SL, Gee T, et al. Axillary accessory breast carcinoma masquerading as axillary abscess: a case report. *Med J Malaysia*. 2016;71(6):370-371.
42. Arora BK, Arora R, Aora A, et al. Axillary accessory breast: presentation and treatment. *Int Surg J*. 2016;3:2050-3. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.ISJ20163571>.
43. Gajaria PK, Maheshwari UM. Fibroadenoma in axillary ectopic breast tissue mimicking lymphadenopathy. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):ED01-ED02. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23295.9358>.
44. Goyal S, Sangwan S, Singh P, et al. Fibroadenoma of axillary ectopic breast tissue: a rare clinical entity. *Clin Cancer Investig J*. 2014;3(3):242. <https://doi.org/10.4103/2278-0513.132120>.
45. Lee SR, Lee SG, Byun GY, et al. Axillary accessory breast: optimal time for operation. *Aesthetic Plast Surg*. 2018;42:1231-1243. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1128-8>.
46. Yefter ET, Shibiru YA. Fibroadenoma in axillary accessory breast tissue: a case report. *J Med Case Rep*. 2022;16(1):341. <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03540-2>.
47. Lee SR. Surgery for fibroadenoma arising from axillary accessory breast. *Womens Health*. 2021;21(1):139. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01278-5>.
48. Salemis NS, 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. <https://doi.org/10.4021/jocmr746w>.
49. Irshad A, Ackerman SJ, Pope TL, et al. Rare breast lesions: correlation of imaging and histologic features with WHO classification. *Radiographics*. 2008;28(5):1399-414. <https://doi.org/10.1148/rg.285075743>.
50. Hertel BF, Zaloudek C, Kempson RL. Breast adenomas. *Cancer*. 1976;37(6):2891-905. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197606\)37:6<2891::aid-cnrc2820370647>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197606)37:6<2891::aid-cnrc2820370647>3.0.co;2-p).
51. 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. <https://doi.org/10.1186/s40792-021-01285-6>.
52. Friedman-Eldar O, Melnikau S, Tjendra Y, et al. Axillary reverse lymphatic mapping in the treatment of axillary acces-

- sory breast cancer: a case report and review of management. *European Journal of Breast Health*. 2022;18(1):1-5. <http://dx.doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-7-3>.
53. Nihon-Yanagi Y, Ueda T, Kameda N, et al. A case of ectopic breast cancer with a literature review. *Surg Oncol*. 2011;20(1):35-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2009.09.005>.
  54. Marshall MB, Moynihan JJ, Frost A, et al. Ectopic breast cancer: case report and literature review. *Surg Oncol*. 1994;3(5):295-304. [http://dx.doi.org/10.1016/0960-7404\(94\)90032-9](http://dx.doi.org/10.1016/0960-7404(94)90032-9).
  55. 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. <https://doi.org/10.3233/BD-201027>.
  56. Mazine K, Bouassria A, Elboughdouti H. Bilateral supernumerary axillary breasts: a case report. *Pan Afr Med J*. 2020;36:282. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.282.20445>.
  57. Francone E, Nathan MJ, Murelli F, et al. Ectopic breast cancer: case report and review of the literature. *Aesthetic Plast Surg*. 2013;37(4):746-9. <https://doi.org/10.1007/s00266-013-0125-1>.
  58. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, et al. Invasive lobular carcinomas of the breast--the prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer*. 1989;60(4):605-9. <https://doi.org/10.1038/bjc.1989.323>.
  59. Mandal S, Bethala MG, Dadeboyina C, et al. A rare presentation of an invasive ductal carcinoma of ectopic axillary breast tissue. *Cureus*. 2020;12(8):e9928. <https://doi.org/10.7759/cureus.9928>.
  60. Friedman-Eldar O, Melnikau S, Tjendra Y, et al. Axillary reverse lymphatic mapping in the treatment of axillary accessory breast cancer: a case report and review of management. *J Breast Health*. 2021;18(1):1-5. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-7-3>.
  61. Lim SY, Jee SL, Gee T, et al. Axillary accessory breast carcinoma masquerading as axillary abscess: a case report. *Med J Malaysia*. 2016;71(6):370-371.
  62. Khan RN, Parvaiz MA, Khan AI, et al. Invasive carcinoma in accessory axillary breast tissue: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019;59:152-155. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.05.037>.
  63. Nguyen TH, El-Helou E, Pop CF, et al. Primary invasive ductal carcinoma of axillary accessory breast. *Int J Surg Case Rep*. 2022;98:107597. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.107597>.
  64. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):412-9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70042-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70042-6).
  65. Chung-Park M, Zheng Liu C, Giampoli EJ, et al. Mucinous adenocarcinoma of ectopic breast tissue of the vulva. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(10):1216-8. <https://doi.org/10.5858/2002-126-1216-MAOEBT>.
  66. Pang L, Cui M, Dai W, et al. Diagnosis and treatment of male accessory breast cancer: a comprehensive systematic review. *Front Oncol*. 2021;11:640000. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.640000>.
  67. Vishnubalaji R, Alajez NM. Epigenetic regulation of triple negative breast cancer (TNBC) by TGF- $\beta$  signaling. *Sci Rep*. 2021;11(1):15410. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94514-9>.
  68. Guo Q, Betts C, Pennock N, et al. Mammary gland involution provides a unique model to study the TGF- $\beta$  cancer paradox. *J Clin Med*. 2017;6(1):10. <https://doi.org/10.3390/jcm6010010>.
  69. Taylor MA, Lee YH, Schiemann WP. Role of TGF- $\beta$  and the tumor microenvironment during mammary tumorigenesis. *Gene Expr*. 2011;15(3):117-32. <https://doi.org/10.3727/105221611x13176664479322>.
  70. 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. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1220-2>.
  71. 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. <https://doi.org/10.1007/s13691-020-00466-8>.
  72. Imyanitov, E.N. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2-driven cancers. *Hered Cancer Clin Pract*. 2021;19(36). <https://doi.org/10.1186/s13053-021-00193-y>.

#### Сведения об авторах

Мнихович Максим Валерьевич / Mnikhovich Maxim Valerevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>.

Ененков Никита Васильевич / Enenkov Nikita Vasilevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7430-9359>.

Ерофеева Людмила Михайловна / Erofeeva Lyudmila Mikhailovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2949-1432>; SC 7003634121.

Безуглова Татьяна Васильевна / Bezuglova Tatyana Vasilevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7792-1594>.

Ширипенко Иван Александрович / Shiripenko Ivan Aleksandrovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5947-1523>.