

А.Д. Зикиряходжаев^{1,2,3}, Н.Н. Волченко¹, Э.К. Сарибекян¹, Е.А. Рассказова¹

Поражение сосково-ареолярного комплекса у больных раком молочной железы

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ,

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ,

³ Российский Университет Дружбы Народов (РУДН),
г. Москва

В статье представлены данные о поражении сосково-ареолярного комплекса при раке молочной железы, а именно, данные литературы и собственное исследование. В МНИОИ им. П.А. Герцена в 2015-16 гг. у 101 больной РМЖ выполнено хирургическое лечение, разное по объему, но с обязательным удалением сосково-ареолярного комплекса (САК). Проанализированы зависимость поражения САК от гистологических видов рака молочной железы, от молекулярных подтипов, мультицентричности, локализации опухолевого узла в молочной железе. Наиболее значимой оказалась зависимость поражения САК от расстояния опухолевого узла до соска.

Ключевые слова: рак молочной железы, хирургическое лечение, поражение сосково-ареолярного комплекса

Введение

В лечении рака молочной железы (РМЖ) ведущим методом остается хирургический, особенно при начальных стадиях. РМЖ занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин в мире и в РФ. В 2014 г. РМЖ выявлен у 65088 женщин в РФ, что составляет 21,2% в структуре заболеваемости злокачественной патологией [1].

В последние годы отмечен рост органосохраняющих операций при РМЖ, что коррелирует с увеличением начальных стадий. Актуальными остаются также радикальные подкожные или кожесохраняющие мастэктомии с разными вариантами реконструкции. В большинстве случаев возможно сохранение сосково-ареолярного комплекса (САК), что позволяет получить отличные и хорошие косметические результаты. Следует учитывать, что в случае сохранения САК возможен рецидив в данной зоне, что соответственно ухудшает онкологические показатели. Поэтому вопрос о сохранении или удалении САК весьма актуален.

Так исследование М. D'Alonzo выявило в 14% поражение САК среди 100 пациенток, кото-

рым выполнена радикальная мастэктомия. Однофакторный анализ показал, что ассоциированы с вовлечением САК в опухолевый процесс — стадия заболевания, локализация опухолевого образования в центральных отделах, втяжение соска и расстояние от опухоли. Мультифакторный анализ показал, что только расстояние опухоли от соска можно рассматривать как фактор прогноза поражения соска [7].

В исследовании J.A. Billar (238 операций) вовлечение САК в опухолевый процесс выявлено в 16% случаев по данным планового патоморфологического исследования. Интересно, что среднее расстояние опухолевого узла от САК при вовлечении последнего в процесс по данным морфологического исследования составило 2 см, при отсутствии его поражения — 4,7 см [2].

K. Gulben et al. считает, что локализация опухоли, поражение лимфатических узлов, лимфоваскулярная инвазия являются наиболее значимыми факторами риска; у пациентов с 2, или 3 подобными факторами риск вовлечения САК в опухолевый процесс достигает 50%, по сравнению с 8% при только одном признаке [9].

J.J. Vyas et al. сообщает о том, что расстояние от опухоли до соска менее 2,5 см повышает риск вовлечения САК в опухолевый процесс [23]. Известно, что рецидивы в области САК развивались реже у пациентов с ранней стадией заболевания и при расстоянии опухоли от соска более 2 см [4].

В проспективном клиническом исследовании Z. Vljacic у 108 больных инвазивным РМЖ выполнено хирургическое лечение. По данным планового гистологического исследования поражение САК выявлено у 23,1% пациенток. В 4,6% случаев вовлечение САК в опухолевый процесс не было диагностировано до операции в ходе рутинного обследования, а также срочного интраоперационного морфологического исследования. Авторы рекомендуют сохранение САК при размере опухолевого узла <2,5 см, расстоянии от опухоли до соска >4 см, отсутствии поражения лимфатических уз-

лов регионарной клетчатки, лимфоваскулярной инвазии [21].

В случае сохранения САК необходимо проведение интраоперационного морфологического исследования ткани под соском, а при выявлении опухолевых клеток, необходимо изменить объем операции [6, 8, 23].

Размер, локализация опухоли и состояние лимфатических узлов – факторы, ассоциированные с поражением САК [5, 11, 19]. M. Lagios et al. согласны с этим утверждением для инвазивного рака молочной железы, но не при случаях DCIS [10].

Необходимо отметить, что всегда САК вовлекается в опухолевый процесс при раке Педжета, и, безусловно, сохранение САК невозможно [3, 13, 17].

J. Luttes et al. делают вывод, что мультицентричный и мультифокальный рост также ассоциированы с поражением САК [12]. Данный факт подтвержден также E.F. Brachtel et al. [3].

Учитывая небольшое число случаев вовлечения САК в опухолевый процесс, подкожная мастэктомия представляется в настоящее время онкологически безопасной операцией при соответствующем отборе пациентов [12, 14-17, 20-24]. При проведении планового гистологического исследования выявлено, что в большинстве случаев в опухолевый процесс вовлекается только сосок, а не ареола. В связи с этим R. Simmons et al. предлагают выполнять подкожную мастэктомию с сохранением ареолы и удалением соска [8]. Но для того, чтобы исключить наличие опухолевых клеток в зоне САК необходимо интраоперационное гистологическое исследование ретроареолярной зоны [5, 16].

Цель исследования. Изучить поражение сосково-ареолярного комплекса при инвазивном раке молочной железы.

Материалы и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена в 2015-16 гг. у 101 больной РМЖ (у 2 пациенток синхронный РМЖ) выполнено хирургическое лечение (103 операции), разное по объему, но с обязательным удалением сосково-ареолярного комплекса. У двух пациенток был диагностирован синхронный РМЖ и, соответственно, выполнена двухсторонняя радикальная мастэктомия.

Средний возраст больных составил 57,9 года (от 37 до 78 лет). На I этапе 70 больным выполнено хирургическое лечение, у 31 больной лечение начато с НАПХТ, во 2 этапе – хирургическое лечение. Объем хирургических вмешательств – радикальная мастэктомия у 72, кожносохранная радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией у 20, радикальная резекция у 11 больных. Во всех 103 операциях выполнено удаление сосково-ареолярного комплекса.

Распределение больных в зависимости от стадии представлено в табл. 1. Стадирование проводили по Международной классификации TNM (7 издание, 2009).

Таблица 1. Распределение больных по стадиям

Стадия	pTNM	Абсолютное число больных	%
I	T1N0M0	18	17,5
IIA	T2N0M0	26	25,2
	T1N1M0	9	8,7
IIБ	T2N1M0	17	16,5
IIIA	T2N2M0	9	8,7
	T1N2M0	3	2,9
IIIB	T4N0-2M0	11	10,7
IIIC	T1-4N3M0	8	7,8
Рецидив РМЖ		2	2,0
Всего:		103*	100

*101 пациентка РМЖ (у 2 пациенток синхронный РМЖ) выполнено хирургическое лечение (103 операции)

Локализация опухолевого узла в разных квадрантах молочной железы представлена в табл.2. Наиболее частая локализация опухолевого узла в верхне-наружном квадранте, что составило 32,0%.

Таблица 2. Локализация опухолевого узла по квадрантам молочной железы

Квадрант молочной железы	Абсолютное число больных	%
Верхне-наружный	33	32,0
граница нижних	8	7,8
центральный	12	11,6
граница внутренних	2	2,0
граница верхних	15	14,6
Нижне-внутренний	6	5,8
Нижне-наружный	11	10,7
граница наружных	10	9,7
Верхне-внутренний	6	5,8
Всего:	103*	100

*101 пациентка РМЖ (у 2 пациенток синхронный РМЖ) выполнено хирургическое лечение (103 операции)

Гистологическая характеристика опухолевых узлов представлено в табл. 3.

Наиболее частым гистологическим вариантом РМЖ в исследовании был – инвазивный рак без признаков специфичности, инвазивный дольковый рак – на втором месте, что также соответствует данным литературы.

Таблица 3. Гистологическая характеристика РМЖ

Гистологическая структура	Абсолютное число больных	%
Инвазивный рак без признаков специфичности 2 ст.зл	29	28,1
Инвазивный рак без признаков специфичности 3 ст.зл	30	29,1
Инвазивный рак без признаков специфичности с лечебным патоморфозом	28	27,2
Инвазивный дольковый рак	8	7,8
Инвазивный дольковый рак с лечебным патоморфозом	2	2,0
Слизистый рак	3	2,9
Комбинированный (инвазивный без признаков специфичности рак +слизистый)	3	2,9
Всего	103*	100

*101 пациентка РМЖ (у 2 пациенток синхронный РМЖ) выполнено хирургическое лечение (103 операции)

Таблица 4. Молекулярный подтип опухолевых узлов в молочной железе

Молекулярный подтип опухоли	Абсолютное число больных	%
Люминальный А	32	32,0
Люминальный В Her2 негативный	39	39,0
Тройной негативный тип	13	13,0
Her2 позитивный	7	7,0
Люминальный В Her2 позитивный	9	9,0
Всего	100*	100

* исследование было выполнено у 100 пациенток

Молекулярные подтипы опухолевых узлов представлены в табл. 4. Наиболее часто встречались люминальный А и В Her2 негативный — 71%.

Мультицентричность опухолевых узлов выявлена в 14 (13,6%) случаях. При этом в 8 случаях патоморфологически диагностированы 2 узла, в 3 случаях – три узла, в 1 случае – 4 узла, и в 2 случаях – 5 узлов.

Хирургическое лечение не всегда выполняют на первом этапе, что связано, во-первых, со стадией болезни, а во-вторых, с возможностью после неoadъювантной химиотерапии выполнения органосохраняющих операций.

Неoadъювантная ПХТ проведена 31 больной. Число курсов НАПХТ от 6 до 8.

В неoadъювантном режиме 7 пациенток получали также и таргетную терапию (трастузумабом).

В отделении патоморфологии при плановом исследовании удаленной молочной железы измеряли расстояние от опухолевого узла до соска линейкой и отмечали в патоморфологическом заключении. Обязательно микроскопически исследовали сосок и ареолу, вне зависимости от локализации и расстояния до опухолевого узла. Расстояние от опухоли до ареолы представлено в табл. 5.

Таблица 5. Расстояние от ареолы до опухолевого узла

Расстояние от соска до опухолевого узла, см	Абсолютное число больных	%
0-1	11	10,7
1,1-2	30	29,1
2,1-2,5	9	8,7
2,6-3	14	13,6
3,1-4	22	21,4
4,1-5	3	2,9
5,1-6	7	6,8
6,1-8	5	4,9
8,1-10	2	1,9
Всего	103*	100,0

*101 пациентка РМЖ (у 2 пациенток синхронный РМЖ) выполнено хирургическое лечение (103 операции)

Результаты

Поражение САК опухолевым процессом диагностировано в 19 случаях из 103, что составляет 18,5±3,9%. В 17 случаях диагностировано поражение протоков соска, в 2 случаях наличие опухолевых клеток выявлено только в области ареолы, а именно *in situ* в проекции подсосковой области.

Зависимость поражения САК от стадий РМЖ представлено в табл. 6.

Проанализирована зависимость поражения САК от стадии РМЖ, разница статистически достоверна, Хи-квадрат 3,919 (p≤0,05), коэффициент Пирсона 0,275, выявлена корреляция поражения САК с увеличением стадии.

Таблица 6. Распределение больных с поражением САК в зависимости от стадии рака молочной железы

Стадия	Поражение САК	
	Абсолютное число больных	%
I	3/17	17,6
IIA	3/35	8,6
IIB	4/17	23,5
IIIA	3/12	25,0
IIIB	3/11	27,3
IIIC	3/8	37,5

Мы проанализировали поражение САК в зависимости от локализации опухолевого узла. Так при локализации опухолевого узла в верхне-наружном квадранте в 7 наблюдениях из 33 (21,2±7,0%) выявлено поражение САК, в центральном квадранте в 4 из 12 (33,3±14,2%).

Таким образом, сохранять САК при локализации опухолевого узла в центральном квадранте нельзя — высок риск поражения.

Поражение САК в зависимости от гистологической формы опухоли представлено в табл. 7. Инвазивный дольковый рак часто ассоциирован с мультицентричностью, в нашем исследовании инвазивный дольковый рак диагностирован в 10 случаях, при этом процент поражения САК был выявлен в 30%, но небольшая группа не позволяет сделать выводы. При мультицентричном расположении опухолевых узлов, что диагностировано в 13,6%, в 2 случаях было поражение САК, относительный риск 0,748, ДИ (0,193-2,892).

Таблица 7. Поражение САК и гистологическая характеристика опухолевого узла

Гистологическая структура	Поражением САК	
	Абсолютное число больных	%
Инвазивный рак без признаков специфичности 2 ст.зл.	6/28	21,4
Инвазивный рак без признаков специфичности 3 ст.зл.	5/30	16,6
Инвазивный рак без признаков специфичности с лечебным патоморфозом	5/28	17,9
Инвазивный дольковый рак	2/8	25
Инвазивный дольковый рак с лечебным патоморфозом	1/2	50

Поражение САК при тройном негативном подтипе выявлено в 15,4%, при Her2 позитив-

ном в 14,3%, при люминальном А в 25%, при люминальном В в 21,0%. Статистически различия между Her2 позитивным и люминальными подтипами не выявлено (Хи-квадрат 0,254, $p > 0,05$, коэффициент Пирсона 0,081), между тройным негативным и люминальными не выявлено (Хи-квадрат 0,334, $p > 0,05$, коэффициент Пирсона 0,089).

Основная зависимость поражения САК связана с расстоянием опухолевого узла до соска (табл. 8). Статистически значимым явилось расстояние от соска до опухолевого узла $< 2,5$ см (критерий хи-квадрат 5,895, $p \leq 0,05$, коэффициент Пирсона 0,329).

Таблица 8. Поражение САК в зависимости от расстояния до опухолевого узла

Расстояние от соска до опухолевого узла, см	Поражение САК	
	Абсолютное число больных	%
0-1	4/11	36,4
1,1-2	10/30	33,3
2,1-2,5	9	-
2,6-3	2/14	14,3
3,1-4	2/22	9,1
4,1-5	3	-
5,1-6	7	-
6,1-8	1/5	20
8,1-10	2	-
Всего	19/103	18,5

Обсуждение результатов

1) Отсутствие клинических данных о поражении САК не может полностью исключить его поражение, что в свою очередь может привести к выбору неадекватного объема оперативного вмешательства;

2) расстояние $\leq 2,5$ см опухолевого узла от соска является показанием к его удалению (критерий хи-квадрат 5,895, $p \leq 0,05$, коэффициент Пирсона 0,329);

3) при локализации опухолевого узла в центральном квадранте необходимо удалять САК, так как в $33,3 \pm 13,6\%$ выявляется его поражение;

4) отмечается относительный риск поражения соска при мультицентричной форме роста.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). — М., 2016. — 250 с.
- Billar J.A., Dueck A.C., Gray R.J. et al. Preoperative predictors of nipple-areola complex involvement for patients undergoing mastectomy for breast cancer // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 18 (11). — P. 3123-3128. — doi: 10.1245/s10434-011-2008-5.

- Brachtel E.F., Rusby J.E., Michaelson J.S. et al. Occult nipple involvement in breast cancer: clinicopathologic findings in 316 consecutive mastectomy specimens // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 4948-4954. — doi: 10.1200/JCO.2008.20.8785.
- Caruso F., Ferrara M., Castiglione G. et al. Nipple sparing subcutaneous mastectomy: sixty-six months follow-up // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2006. — Vol. 32. — P. 937-940. — doi: 10.1016/j.ejso.2006.05.013.
- Cense H.A., Rutgers E.J., Lopes Cardozo M. et al. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a viable option? // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2001. — Vol. 27. — P. 521-526. — doi: 10.1053/ejso.2001.1130.
- Crowe J.P., Jr Kim J.A., Yetman R. et al. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures // *Arch Surg.* — 2004. — Vol. 139. — P. 148-150.
- D'Alonzo M.1., Martincich L., Biglia N. et al. Clinical and radiological predictors of nipple-areola complex involvement in breast cancer patients // *R. Eur. J. Cancer.* — 2012. — Vol. 48 (15). — P. 2311-2318. — doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.017.
- Gerber B., Krause A., Reimer T. et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 238. — P. 120-127.
- Gulben K., Yildirim E., Berberoglu U. Prediction of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients // *Neoplasma.* — 2009. — Vol. 56. — P. 72-75. — doi: 10.4149/neo_2009_01_72.
- Jensen J.A., Orringer J.S., Giuliano A.E. Nipple-sparing mastectomy in 99 patients with a mean follow-up of 5 years // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 1665-1670. — doi: 10.1245/s10434-010-1475-4.
- Laronga C., Kemp B., Johnston D. et al. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy // *Ann. Surg. Oncol.* — 1999. — Vol. 6. — P. 609-613. — doi: 10.1007/s10434-999-0609-z.
- Luttges J., Kalbfleisch H., Prinz P. Nipple involvement and multicentricity in breast cancer. A study on whole organ sections // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 1987. — Vol. 113. — P. 481-487. — doi: 10.1007/BF00390043.
- Menon R.S., Geel A.N. Cancer of the breast with nipple involvement // *Br. J. Cancer.* — 1989. — Vol. 59. — P. 81-84. — doi: 10.1038/bjc.1989.15.
- Petit J.Y., Veronesi U., Orecchia R. et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO) // *Breast Cancer Res Treat.* — 2009. — Vol. 117. — P. 333-338. — doi: 10.1007/s10549-008-0304-y.
- Rusby J.E., Smith B.L., Gui G.P. Nipple-sparing mastectomy // *Br. J. Surg.* — 2010. — Vol. 97. — P. 305-316. — doi: 10.1002/bjs.6970.
- Sacchini V., Pinotti J.A., Barros A.C. et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? // *J. Am. Coll. Surg.* — 2006. — Vol. 203. — P. 704-714. — doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.07.015.
- Schecter A.K., Freeman M.B., Giri D. et al. Applicability of the nipple-areola complex-sparing mastectomy: a prediction model using mammography to estimate risk of nipple-areola complex involvement in breast cancer patients // *Ann. Plast. Surg.* — 2006. — Vol. 56 (5). — P. 498-504. — discussion 504.

18. Simmons R.M., Brennan M., Christos P. et al. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? // *Ann. Surg. Oncol.* – 2002. – Vol. 9. – P. 165–168. — doi: 10.1007/BF02557369.
19. Stoller A.J., Sullivan S.K., Dellacroce F.J. Technical considerations in nipple-sparing mastectomy: 82 consecutive cases without necrosis // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 1341–1347. — doi: 10.1245/s10434-007-9753-5.
20. Verma G.R., Kumar A., Joshi K. Nipple involvement in peripheral breast carcinoma: a prospective study // *Indian J. Cancer.* – 1997. – Vol. 34. – P. 1–5.
21. Vlajcic Z., Zic R., Stanec S. et al. Nipple-areola complex preservation: predictive factors of neoplastic nipple-areola complex invasion // *Ann. Plast. Surg.* – 2005. – Vol. 55 (3). – P. 240–244.
22. Voltura A.M., Tsangaris T.N., Rosson G.D. et al. Nipple-sparing mastectomy: critical assessment of 51 procedures and implications for selection criteria // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 3396–3401.
23. Vyas J.J., Chinoy R.F., Vaidya J.S. Prediction of nipple and areola involvement in breast cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1998. – Vol. 24. – P. 15–16. — doi: 10.1016/S0748-7983(98)80117-0.
24. Wertheim U., Ozzello L. Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1980. – Vol. 4. – P. 543–549. — doi: 10.1097/00000478-198012000-00005.

*A.D. Zikiryakhodzhaev^{1,2,3}, N.N. Volchenko¹,
E.K. Saribekyan¹, E.A. Rasskazova¹*

Lesion of the nipple-areola complex in patients with breast cancer

¹P.A. Herzen Moscow Oncological Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
³RUDN University
Moscow

The article presents data about the lesion of the nipple-areola complex in breast cancer. In 2015-2016 surgical treatment was performed in 101 breast cancer patients, different in size but with the mandatory removal of the nipple-areola complex. There are analyzed the dependence of the lesion of the nipple-areola complex from histological types of breast cancer, molecular subtypes, multicentricity, the location of tumor in the breast. The most significant criterion was the dependence of the lesion of the nipple-areola complex from the distance between tumor node and the nipple.

Key words: breast cancer, surgical treatment, lesion of the nipple-areola complex

Поступила в редакцию 15.03.2017 г.