

Первичная экстрамаммарная болезнь Педжета: морфологические особенности опухоли и их значение для развития рецидива

А.М. Константинова^{1,2,3}, К.В. Шелехова^{1,3}, М. Михал^{4,5}, Д.В. Казаков^{4,5}

¹ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А, лит. «А»

² Санкт-Петербургский государственный университет 199004, г. Санкт-Петербург, 21 линия ВО, 8а

³ Санкт-Петербургский медико-социальный институт 195271, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский просп., 72, лит. «А»

⁴ Карлский Университет Чешская Республика, 30460, г. Пльзень, аллея Свободы, 80

⁵ Биоптическая лаборатория Чешская Республика, 32600, г. Пльзень, пл. Св. Николая, 4

Резюме

Экстрамаммарная болезнь Педжета (ЭМБП) – довольно редкий вариант аденокарциномы, наиболее часто локализующейся в аногенитальной области или в промежности. Целью нашего исследования было определить прогностическую значимость гистологических вариантов и морфологических особенностей первичной ЭМБП в отношении риска развития рецидива опухоли. **Материал и методы.** Отобрано 202 образца первичной ЭМБП от 158 пациентов. Исследовали окрашенные гематоксилином и эозином срезы. **Результаты и их обсуждение.** У 23 (14,6 %) пациентов наблюдался рецидив ЭМБП. В ходе исследования установлено, что «железистый», «пигментный», «перстневидно-клеточный», «акантолитический» морфологические варианты ЭМБП, а также гистологическое сходство с папиллярной сириногоцистаденокарциномой *in situ* и наличие в дерме структур, сходных с эккринной сириномой, ассоциированы с развитием рецидива заболевания. **Заключение.** «Перстневидно-клеточный» и «пигментный» морфологические варианты ЭМБП обладают наибольшей предикторной ценностью в отношении риска возникновения рецидива заболевания. «Перстневидно-клеточный» вариант первичной ЭМБП является единственным, влияющим на время возникновения первого рецидива заболевания.

Ключевые слова: экстрамаммарная болезнь Педжета, вульва, промежность, аногенитальная область, рецидив, морфология, перстневидно-клеточный вариант.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Константинова А.М., e-mail: Anastasia.konstantynova@gmail.com

Для цитирования: Константинова А.М., Шелехова К.В., Михал М., Казаков Д.В. Первичная экстрамаммарная болезнь Педжета: морфологические особенности опухоли и их значение для развития рецидива. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (1): 50–59. doi: 10.18699/SSMJ20210105

Primary extramammary Paget disease of the anogenital area: morphological features of the tumor and their importance for the disease recurrence

A.M. Konstantinova^{1,2,3}, K.V. Shelekhova^{1,3}, M. Michal^{4,5}, D.V. Kazakov^{4,5}

¹ Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)
197758, Saint-Petersburg, Leningradskaia str., 68a, Lit A

² Saint-Petersburg State University
199004, Saint-Petersburg; 21 linea VO, 8a

³ Saint-Petersburg Medico-Social Institute
195271, Saint-Petersburg; Kondratievsky av., Lit 72A

⁴ Charles University
Czech Republic, 30460, Pilsen, Svobody aly., 80

⁵ Bioptical Laboratory
Czech Republic, 32600, Pilsen, Mikulashske sq., 4

Abstract

Extramammary Paget's disease (EMPD) is a rather rare variant of adenocarcinoma, most often localized in the anogenital area or perineum. The aim of our study was to determine the prognostic significance of histological variants of primary EMPD in relation to the risk of tumor recurrence. **Material and methods.** 202 samples of primary EMPD were taken from 158 patients. Sections stained with hematoxylin and eosin were examined. **Results and discussion.** 23 patients (14.6 %) had recurrent EMPD. The study revealed that «glandular», «pigmented», «signet ring», «acantholytic» morphological variants of EMPD, as well as syringocystadenocarcinoma papilliferum in situ-like changes and the presence in the dermis of structures similar to eccrine syringoma, are associated with the development of disease recurrence. **Conclusion.** The «signet-ring» and «pigment» morphological variants of EMPD have the highest predictor value in relation to the risk of disease recurrence. The «signet ring-cell» variant of primary EMPD is the only one that influences the time of the first recurrence of the disease.

Key words: extramammary Paget's disease, vulva, perineum, anogenital region, relapse, morphology, signet ring cell variant.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

Correspondence author: Konstantinova A.M., Anastasia.konstantynova@gmail.com

Citation: Konstantinova A.M., Shelekhova K.V., Michal M., Kazakov D.V. Primary extramammary Paget disease of the anogenital area: morphological features of the tumor and their importance for the disease recurrence. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 50–59. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210105

Введение

Экстрамаммарная болезнь Педжета (ЭМБП) впервые описана Н.Р. Crocker в 1889 г. у пациента с поражением мошонки и полового члена [1]. Морфологически ЭМБП соответствовала описанным J. Paget в 1874 г. изменениям кожи в области ареолы у пациенток с раком протоков молочной железы [2]. С этого времени болезнь Педжета традиционно подразделяется на маммарную и экстрамаммарную формы. Маммарная болезнь Педжета почти всегда ассоциирована с

подлежащей опухоли молочной железы и представляет собой кожную манифестацию протокового рака. ЭМБП – довольно редкий вариант аденокарциномы, наиболее часто локализующейся в аногенитальной области или в промежности. ЭМБП в области вульвы составляет 1 % случаев злокачественных образований этой локализации [3]. Гистогенез ЭМБП до сих пор служит предметом дебатов и разногласий, и на настоящий момент общепринятым считается существование двух форм заболевания – первичной и вторичной. При вторичной ЭМБП поражение эпителия

возникает при педжетоидном распространении клеток из подлежащей аденокарциномы, происходящей чаще всего из нижних отделов желудочно-кишечного или мочевыделительного тракта [4–7].

При первичной интраэпителиальной ЭМБП, не ассоциированной с подлежащей аденокарциномой, в качестве источника возникновения заболевания рассматривались апокринные и эккринные железы, плюрипотентные герминативные клетки эпидермиса, кератиноциты, эктопические молочные железы, аногенитальные маммароподобные железы и клетки Токера [4, 8–12]. Первичная ЭМБП чаще диагностируется у лиц женского пола белой расы в период менопаузы [13–15]. Наиболее часто поражается вульва (большие и малые половые губы, клитор) и перианальная область, реже – половой член, область паха и подмышечные впадины. Перианальное расположение опухоли коррелирует с плохим прогнозом, что может быть обусловлено анатомическими особенностями данной области (не выражена подкожная клетчатка, что приводит к повышенному риску метастазирования даже в начальную фазу инвазии в дерму) [16–19]. В то же время есть сообщения о связи клиторальной локализации опухоли с плохим прогнозом [6].

Особенностями ЭМБП являются морфологическое разнообразие и высокая частота рецидивов, которая, по данным разных авторов, достигает 58 % [20]. Ряд работ посвящен поиску причин возникновения рецидивов ЭМБП и факторов, влияющих на выживаемость пациентов с этим заболеванием [6, 14, 16, 20–30]. Однако все они носят противоречивый характер. Кроме того, нам встретилась только одна работа, оценивающая морфологические особенности ЭМБП для развития рецидива, выполненная на небольшом числе пациентов и не учитывающая особенности вовлечения придатков кожи [14]. Все перечисленные факты выводят эту проблему в разряд актуальных и свидетельствуют о необходимости комплексной работы в данном направлении. Целью нашего исследования было определить прогностическую значимость гистологических вариантов и морфологических особенностей первичной ЭМБП в отношении риска развития рецидива опухоли.

Материал и методы

Исследование проведено на архивном материале ГБУЗ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (г. Санкт-Петербург) за период с 2012 по 2018 г., кафедры патологии медицинского факультета

Карлского университета (г. Пльзень, Чешская Республика) за период с 1993 по 2019 г., а также отдела морфологии опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург) и ОБУЗ Ивановский областной онкологический диспансер (г. Иваново) за период с 1993 по 2015 г. Информация о возрасте, поле пациентов, наличии и характере жалоб, локализации процесса, размерах образований, катанезе и пр. получена из медицинской документации.

Отобрано 202 образца первичной ЭМБП от 158 пациентов, среди них 79 случаев биопсий (по одному парафиновому блоку на каждый случай) и 123 образца вульвэктомий, локальных резекций и широких хирургических иссечений (число парафиновых блоков от 2 до 59, медиана 10). Некоторые образцы были предметом ранее проведенных исследований [31–34]. Для морфологического исследования срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Работу выполняли на микроскопе Olympus (модель U-CBS, SN 0B41181 202002, Япония). Измерение глубины расположения опухолевых клеток при ЭМБП проводили окуляр-микрометром с поверхности эпидермиса (рогового слоя) до самой глубоко расположенной опухолевой клетки в придатках кожи и аногенитальных маммароподобных железах (или их выводящих протоках).

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (n , %). Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовали непараметрический критерий Манна – Уитни, по качественным признакам – точный критерий Фишера. Для анализа взаимосвязи между возможными предикторами и определения ранга прогностической значимости применяли метод построения классификационных деревьев. Анализ взаимосвязи между возможными предикторами и временем возникновения рецидива выполняли с помощью модуля «Анализ выживаемости». Кривые кумулятивных частот возникновения рецидива строили по методу Каплана – Майера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Первичная ЭМБП была диагностирована преимущественно у лиц женского пола (125 человек, 79,1 %); средний возраст пациентов на момент диагностики опухоли составил 70,8 года (от 40

Таблица 1. Клинические данные пациентов с рецидивом и без рецидива ЭМБП

Table 1. Clinical data of patients with recurrence and without recurrence of EMPD

Параметр, <i>n</i>	Пациенты без рецидива (<i>n</i> = 135)	Пациенты с рецидивом (<i>n</i> = 23)	<i>p</i>
Женщины	107	22	0,079
Мужчины	28	1	
Локализация			
вульва, в том числе большая половая губа и периклиторально	93	19	0,14
область лобка	9	1	0,56
мошонка	13	0	0,12
паховая область	8	1	0,61
периаанальная область	8	2	0,44
аногенитальная область (без уточнения локализации)	4	0	0,52

Примечание. Здесь и в табл. 2 *p* – двусторонний критерий Фишера.

до 95 лет). В основном ЭМБП локализовалась в генитальной области (128 случаев, 81 %, в том числе преимущественное поражение вульвы – 96 случаев, большой половой губы – 10, области лобка – 13, мошонки – 13, периклиторальной области – 1), реже – в паховой, периаанальной и аногенитальной области (без уточнения локализации) (соответственно 12 (7,6 %), 12 (7,6 %) и 6 случаев (3,8 %).

У 8 пациенток (5,1 %) ЭМБП сочеталась с раком молочной железы. В одном случае наблюдали сочетание ЭМБП и болезни Педжета молочной железы, причем последняя была диагностирована через 4 года после ЭМБП. Заболевание начиналось незаметно, характеризовалось длительным течением (от нескольких месяцев до нескольких лет). Первыми симптомами чаще являлись зуд и жжение. На нашем материале от появления симптомов до момента постановки диагноза проходило от 3 до 144 месяцев (среднее $40,7 \pm 44,7$ мес.). Клинически очаги поражения представляли собой довольно четко отграниченные участки гиперемии и/или белесоватые площадки, в среднем около 5 см в диаметре, с эрозированием, мокнутием и шелушением на поверхности. Изредка опухоль имела вид серобелой бляшки или формировались бородавчатые разрастания.

У 23 (14,6 %) пациентов наблюдался рецидив ЭМБП. Первый возникал через 12–96 мес. (в среднем $42,1 \pm 25,6$ мес.). В 13 случаях (56,5 %) возникал только один рецидив ЭМБП, в 10 случаях (43,5 %) – от двух до шести (два рецидива у четырех пациентов, три рецидива у трех пациентов, четыре рецидива у двух пациентов и шесть рецидивов у одного пациента). Возраст больных, у которых рецидив не появлялся, колебался от 40 до 95 лет ($71,1 \pm 11,6$ года), а у лиц с рецидивом/

рецидивами – от 51 до 86 лет ($69,4 \pm 9,9$ года; $p = 0,47$). Таким образом, вероятность возникновения рецидива не зависит от возраста пациента. Вероятность рецидива также не зависит от пола пациента (хотя имеется тенденция к тому, что у мужчин рецидивы возникают реже) и не связана с локализацией опухоли (табл. 1).

При микроскопическом исследовании опухолевые клетки были расположены преимущественно в базальных отделах эпидермиса, также встречались и по всей толще эпителия, кроме того, обнаружены в эпителии придатков кожи (рис. 1). Клетки Педжета крупного размера, полиморфные, со светлой вакуолизированной цитоплазмой пеннистого вида, патологическими митозами и центрально и эксцентрично расположенными везикулярными ядрами; располагались они поодиночке, формировали гнездные скопления, железистоподобные структуры и др. (рис. 1, а, б). Проникновение опухолевых клеток через базальную мембрану в подлежащую дерму обнаружено в 18 случаях (12 %): у 15 человек – в виде микроинвазии, у трех – инвазии. Наличие иназии/микроинвазии не было ассоциировано с риском развития первого рецидива ($p = 0,1455$) (табл. 2).

На нашем материале встретились следующие морфологические варианты ЭМБП (с целью оценки влияния морфологических особенностей опухоли на вероятность возникновения рецидива были оценены только образцы первичных опухолей):

– «железистый» (опухолевые клетки формировали glandулярные структуры) (рис. 1, б), 50 случаев первичных образцов (31,6 %);

– «гигантоклеточный» (размер клеток Педжета был значительно больше, чем в типичных случаях; также некоторые клетки были многоядерные), два случая (1,3 %);

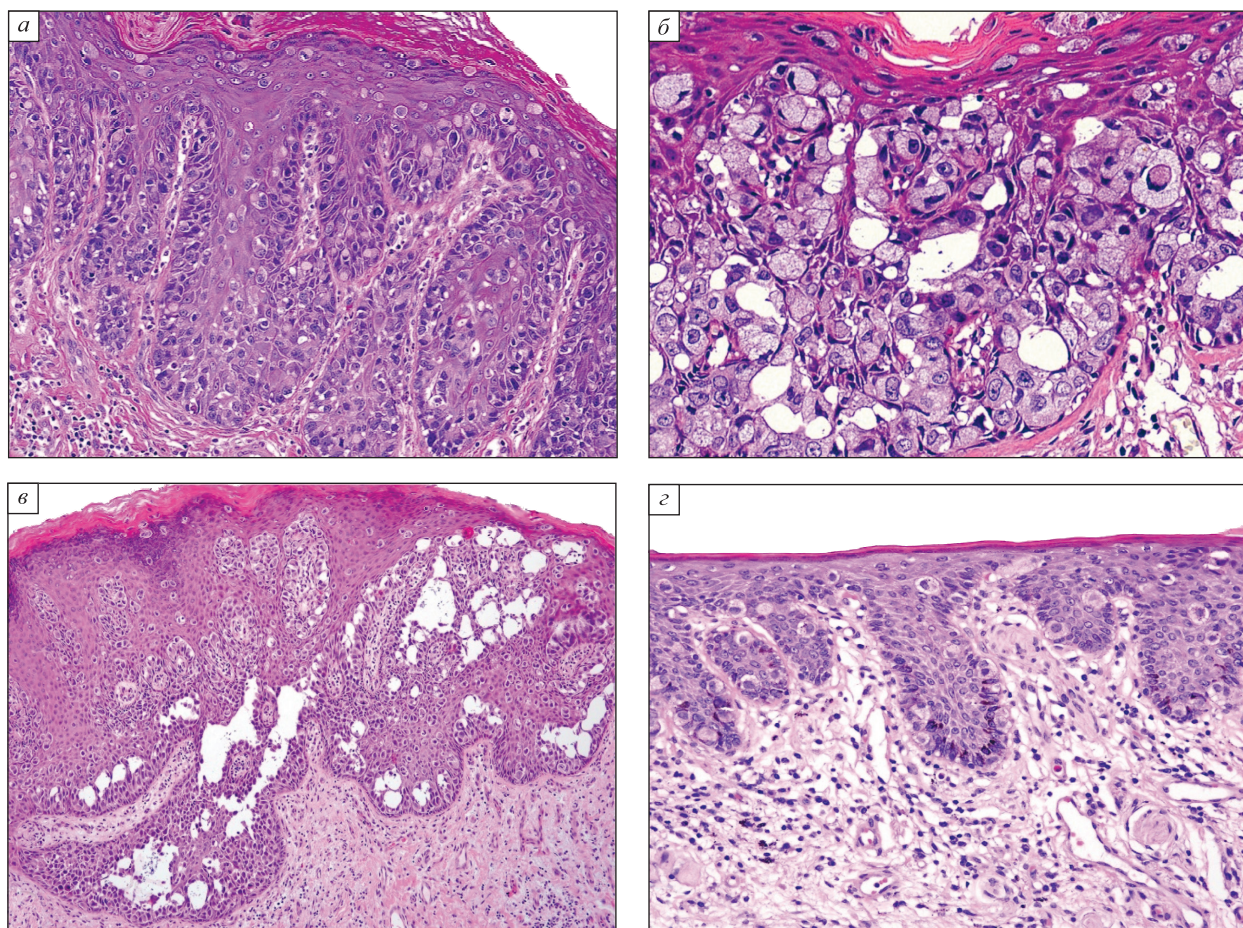


Рис. 1. Морфологическая картина при первичной ЭМБП. а – типичная морфология ЭМБП: опухолевые клетки крупные, полиморфные, светлые, расположены поодиночке и гнездами, в большей степени в базальных отделах эпидермиса; $\times 100$; б – крупные опухолевые клетки Педжета со светлой вакуолизированной цитоплазмой пенистого вида, центрально и эксцентрично (напоминают «перстневидные» клетки) расположенными везикулярными ядрами. Опухолевые клетки расположены преимущественно в базальных отделах эпителиального пласта, формируют железисто-подобные структуры; $\times 200$; в – «акантолитический» вариант ЭМБП; $\times 50$; г – «пигментный» вариант ЭМБП со скоплением пигмента в цитоплазме опухолевых клеток; $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Morphology of primary EMPD. а – typical morphology of EMPD: tumor cells are large, polymorphic, with clear cytoplasm, located singly and in nests, mostly in the basal parts of the epidermis; $\times 100$; б – large tumor Paget cells with pale, vacuolated cytoplasm and centrally or eccentrically (resembling «signet-ring» cells) located vesicular nuclei. Note a gland-like structures located mainly in the basal part of the epithelial layer; $\times 200$; в – «acantholytic» EMPD; $\times 50$; г – «pigment» variant of EMPD with accumulation of pigment in the cytoplasm of tumor cells; $\times 100$. Staining with hematoxylin and eosin

– «акантолитический» (выраженный акантолиз в зонах расположения опухолевых клеток), 22 случая (13,9 %) (рис. 1, в);

– «пигментный» (пигмент обнаружен в опухолевых, дендритных клетках, а также в меланофагах в реактивном воспалительном инфильтрате); часто такие формы клинически напоминали меланомы), семь случаев (4,4 %) (рис. 1, г);

– «гнездный» (клетки Педжета располагались не только поодиночке, но и крупными гнездами, симулируя морфологическую картину меланомы), два случая (1,3 %);

– «перстневидно-клеточный» (ядра опухолевых клеток оттеснены к периферии (см. рис. 1, б)), пять случаев (3,2 %).

Распределение морфологических вариантов ЭМБП у пациентов без рецидива и с рецидивом ЭМБП показано в табл. 2.

Перитуморозная воспалительная инфильтрация в дерме была выражена в различной степени. Минимальная инфильтрация имела место только у пациентов без рецидива ЭМБП (4 случая, 3 %); умеренная обнаружена в 98 образцах (72,6 %) от пациентов без рецидива и в 17 образцах (73,9 %)

Таблица 2. Морфологические признаки ЭМБП у пациентов с рецидивами и без рецидивов

Table 2. Morphological features of EMPD in patients with and without recurrences

Морфологический признак	Наличие/ отсутствие признака	Пациенты без рецидива (n = 135)	Пациенты с рецидивом (n = 23)	p
Наличие инвазии/ микроинвазии	Есть	13 (9,6)	5 (21,7)	0,1455
	Нет	122 (90,4)	18 (78,3)	
«Железистый» вариант, наличие железистоподобных структур	Есть	37 (27,4)	13 (43,5)	0,008
	Нет	98 (72,6)	10 (56,5)	
Гигантские клетки	Есть	2 (1,5)	0	1,0
	Нет	133 (98,5)	23	
«Пигментный» вариант	Есть	3 (2,2)	4 (17,4)	0,009
	Нет	132 (97,8)	19 (82,6)	
«Гнездный» вариант	Есть	2 (1,5)	0	1,0
	Нет	133 (98,5)	23	
«Перстневидно-клеточный вариант», наличие перстневидных клеток	Есть	1 (0,7)	4 (17,4)	0,0016
	Нет	134 (99,3)	19 (82,6)	
«Акантолитический» вариант/ акантолиз	Есть	15 (11,1)	7 (30,4)	0,02
	Нет	120 (88,9)	16 (69,6)	
Гиперплазия эпидермиса	Есть	18 (13,3)	6 (26,1)	0,11
	Нет	117 (86,7)	17 (73,9)	
Структуры, сходные с эккринной сириномой	Есть	6 (4,4)	4 (17,4)	0,04
	Нет	129 (95,6)	19 (82,6)	
Сходство с ПСЦАК <i>in situ</i>	Есть	6 (4,4)	5 (21,7)	0,0108
	Нет	129 (95,6)	18 (78,2)	

от пациентов с рецидивом; выраженная – в 33 (24,4 %) и 6 (26,1 %) случаях соответственно. Степень выраженности воспалительной инфильтрации не была ассоциирована с развитием рецидива ЭМБП ($p = 1,0$).

Помимо этого, ЭМБП на нашем материале сопровождалась и другими морфологическими изменениями. Так, в 24 случаях (15,2 %) выявлена гиперплазия эпидермиса, в том числе псориазиформная, напоминающая фиброэпителиому Пинкуса. Также в дерме обнаружены структуры, напоминающие эккринную сириному (10 человек, 6,3 %). Большинство случаев представляли собой расширенные и гиперплазированные протоки эккринных желез (при выполнении серийных срезов была показана их связь с секреторным отделом железы), иногда заключенные в плотную склеротическую строму. У двух пациентов подобные структуры были обнаружены не только в проекции опухоли, но и под интактным эпидермисом. В одном случае расширенные протоки эккринных желез были колонизированы опухолевыми клетками Педжета. Кроме того, у 11 больных (6,9 %) ЭМБП микроскопически была сходна с папиллярной сириногоцистаденокарциномой (ПСЦАК) *in situ* (морфологически, помимо типичных для ЭМБП изменений, в местах расположения опу-

холевых клеток обнаруживали зоны акантолиза с интактным базальным слоем, замещение клетками Педжета шиповатого слоя, воспалительный инфильтрат в дермальных сосочках и небольшой папилломатоз). В восьми образцах изменения были выраженные, в трех – фокальные. В одном случае кроме участков ПСЦАК *in situ* выявлены тонкие, соединяющиеся эпителиальные тяжи в фиброваскулярной муцинозной строме, сходные с эккринной сириногофиброаденомой. Клинически этот случай характеризовался наличием узла на коже.

Таким образом, «железистый», «пигментный», «перстневидно-клеточный», «акантолитический» морфологические варианты ЭМБП, а также гистологическое сходство с ПСЦАК *in situ* и наличие в дерме структур, сходных с эккринной сириномой, ассоциированы с развитием рецидива (см. табл. 2).

Наличие «перстневидно-клеточного» и «пигментного» вариантов, а также количество вовлеченных придатков имеют наибольшее значение для развития рецидива ЭМБП (табл. 3); единственным вариантом первичной ЭМБП, влияющим на время возникновения рецидива, является «перстневидно-клеточный» ($p = 0,0342$) (рис. 2). При этом такие факторы, как наличие инвазии/

Таблица 3. Ранги прогностической значимости морфологических изменений при ЭМБП

Table 3. Ranging of histologic features in EMPD

Морфологический признак	Ранг прогностической значимости
«Перстневидно-клеточный вариант», наличие перстневидных клеток	1
Количество вовлеченных придатков/«пигментный» вариант	2
Сходство с ПСЦАК <i>in situ</i>	3
«Железистый» вариант, наличие железистоподобных структур	4
«Акантолитический» вариант/акантолиз	5
Структуры, сходные с эккринной синингомой	6

микроинвазии, гигантских клеток, «гнездный» вариант, гиперплазия эпидермиса, не были ассоциированы с развитием рецидива первичной ЭМБП (см. табл. 2).

Кроме того, на нашем материале ЭМБП в двух случаях (1,3 %) была ассоциирована с доброкачественной папиллярной гидраденомой и в пяти случаях (3,2 %) сочеталась с плоскоклеточным раком вульвы.

При анализе литературы нам встретились единичные работы, оценивающие влияние морфологических особенностей ЭМБП на развитие рецидива заболевания. Результаты настоящего исследования согласуются с данными, полученными другими авторами об отсутствии связи ре-

цидива с наличием инвазии/микроинвазии ЭМБП [14, 20].

По результатам работы [14], из проанализированных морфологических особенностей в 56 случаях ЭМБП только наличие акантолиза влияет на возникновение рецидива, в отличие от вовлечения придатков, наличия перстневидных клеток, выраженной клеточной атипии, высокой митотической активности, формирования желез, пара-, гиперкератоза и выраженного хронического воспаления. В наших исследованиях установлено значительно большее число гистологических особенностей первичной ЭМБП, ассоциированных с развитием рецидива заболевания, что, по-видимому, связано с большим числом проанализированных случаев (158). По нашим данным, не только «акантолитический», но и «железистый», «пигментный», «перстневидно-клеточный» морфологические варианты ЭМБП, а также гистологическое сходство опухоли с ПСЦАК *in situ* и наличие в дерме структур, сходных с эккринной синингомой, ассоциированы с развитием рецидива. Также впервые установлено, что «перстневидно-клеточный» вариант первичной ЭМБП является единственным, влияющим на время возникновения рецидива.

Особенности поражения придатков кожи при первичной ЭМБП подробно описаны нами ранее: впервые установлено, что клетки Педжета могут быть обнаружены в придатках на глубине до 3,6 мм, при этом наиболее часто и глубоко пораженными оказались волосяные фолликулы, а также секреторные части эккринных желез и их выводные протоки [33]. Однако не было оценено влияние глубины вовлечения придатков кожи у пациентов с первичной ЭМБП на возникновение рецидива заболевания. У пациентов без рецидива и с рецидивом ЭМБП она не различалась ($1,89 \pm 0,81$ и $1,65 \pm 0,62$ мм соответственно, $p = 0,25$); у больных с рецидивом ЭМБП в первом образце аногенитальной области (полученном до возникновения рецидива) она также не отличалась от глубины вовлечения придатков кожи в

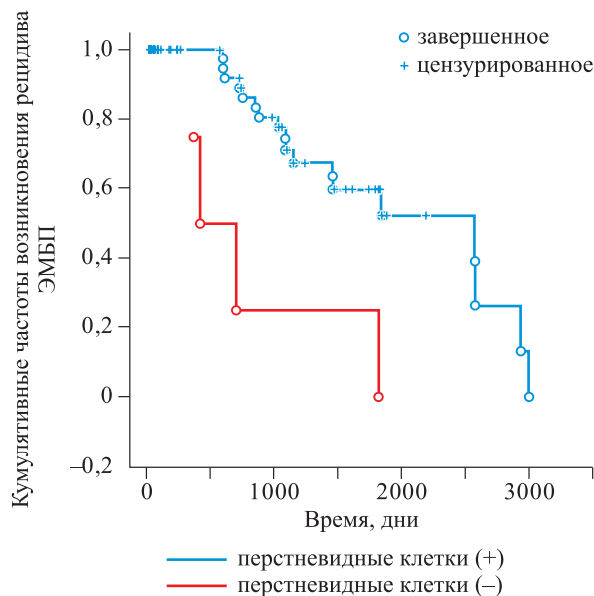


Рис. 2. Кривые Каплана – Майера, показывающие кумулятивные частоты возникновения рецидива у пациентов с первичной ЭМБП с перстневидно-клеточной морфологией (верхняя кривая) и без нее (нижняя кривая)

Fig. 2. Kaplan-Maier plot of disease free probability versus time of follow-up and divided into those with signet ring cells (upper curve) and those without signet ring cells (lower curve)

образце, полученном при возникновении первого рецидива ЭМБП ($1,38 \pm 0,91$ мм, $p = 0,14$). Таким образом, глубина вовлечения аднексальных структур при первичной ЭМБП не ассоциирована с развитием рецидива заболевания и достоверно не отличалась в образцах, полученных до и после возникновения рецидива.

Заключение

ЭМБП – редкий вариант аденокарциномы, с высокой частотой рецидивов, морфологически характеризующийся преимущественным расположением в эпидермисе и значительным разнообразием гистологической картины. В ходе исследования установлено, что «железистый», «пигментный», «перстневидно-клеточный», «акантолитический» морфологические варианты ЭМБП, а также гистологическое сходство с ПСЦАК *in situ* и наличие в дерме структур, сходных с эккринной синрингомой, ассоциированы с развитием рецидива заболевания, при этом в отношении риска его возникновения наибольшей предикторной ценностью обладают «перстневидно-клеточный» и «пигментный» варианты, а «перстневидно-клеточный» является единственным, влияющим на время возникновения первого рецидива заболевания. Такие факторы, как наличие инвазии/микроинвазии, гигантских клеток, «гнездный» вариант, гиперплазия эпидермиса, не ассоциированы с развитием рецидива первичной ЭМБП.

Следовательно, для прогнозирования риска развития рецидива опухоли рекомендуется определять морфологический вариант и другие гистологические особенности первичной ЭМБП.

Список литературы / References

1. Crocker H.R. Paget's disease affecting the scrotum and penis. *Trans. Pathol. Soc. Lond.* 1889; 40: 187–191.
2. Paget J. On disease of mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St. Bartholomew's Hosp. Rep.* 1874; 10: 87–89.
3. Lam C., Funaro D. Extramammary Paget's disease: Summary of current knowledge. *Dermatol. Clin.* 2010; 28: 807–826. doi: 10.1016/j.det.2010.08.002
4. Kazakov D.V., Spagnolo D.V., Kacerovska D., Michal M. Lesions of anogenital mammary-like glands: an update. *Adv. Anat. Pathol.* 2011; 18: 1–28. doi: 10.1097/PAP.0b013e318202eba5
5. Kazakov D.V., Michal M., Kacerovska D., McKee P.H. *Cutaneous adnexal tumors*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
6. Parker L.P., Parker J.R., Bodurka-Bervers D., Deavers M., Bervers M.W., Shen-Gunther J., Gershen-

son D.M. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol. Oncol.* 2000; 77: 183–189. doi: 10.1006/gyno.2000.5741

7. Weedon D. *Weedon's skin pathology*. 3rd ed. London: Elsevier, 2010.

8. Lloyd J., Flanagan A.M. Mammary and extramammary Paget's disease. *J. Clin. Pathol.* 2000; 53: 742–749. doi: 10.1136/jcp.53.10.742

9. Smith A.A. Pre-Paget cells: Evidence of keratinocyte origin of extramammary Paget's disease. *Intractable Rare Dis. Res.* 2019; 8: 203–205. doi: 10.5582/iridr.2019.01096

10. Urabe A., Matsukuma A., Shimizu N., Nishimura M., Wada H., Hori Y. Extramammary Paget's disease: comparative histopathologic studies of intraductal carcinoma of the breast and apocrine adenocarcinoma. *J. Cutan. Pathol.* 1990; 17: 257–265. doi: 10.1111/j.1600-0560.1990.tb00099.x

11. van der Putte S.C. Clear cells of Toker in the developing anogenital region of male and female fetuses. *Am. J. Dermatopathol.* 2011; 33: 811–818. doi: 10.1097/DAD.0b013e31820fde7d

12. Willman J., Golitz L., Fitzpatrick J. Vulvar clear cells of Toker: precursors of extramammary Paget's disease. *Am. J. Dermatopathol.* 2005; 27 (3): 185–188. doi: 10.1097/01.dad.0000158291.20440.13

13. Jones R.E.Jr., Austin C., Ackerman A.B. Extramammary Paget's disease. A critical reexamination. *Am. J. Dermatopathol.* 1979; 1: 101–132. doi: 10.1097/00000372-197900120-00002

14. Shaco-Levy R., Bean S.M., Vollmer R.T., Papalas J.A., Bentley R.C., Selim M.A., Robboy S.J. Paget disease of the vulva: a histologic study of 56 cases correlating pathologic features and disease course. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2010; 29: 69–78. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181b1cc5e

15. Siesling S., Elferink M.A., van Dijck J.A., Pierie J.P., Blokx W.A. Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007; 33: 951–955. doi: 10.1016/j.ejso.2006.11.028

16. Ito T., Kaku Y., Nagae K., Nakano-Nakamura M., Nakahara T., Oda Y., Hagihara A., Furue M., Uchi H. Tumor thickness as a prognostic factor in extramammary Paget's disease. *J. Dermatol.* 2015; 42: 269–275. doi: 10.1111/1346-8138.12764

17. McCarter M.D., Quan S.H., Busam K., Paty P.P., Wong D., Guillem J.G. Long-term outcome of perianal Paget's disease. *Dis. Colon Rectum.* 2003; 46: 612–616. doi: 10.1097/01.DCR.0000064693.57166.F1

18. Mengjun B., Zheng-Qiang W., Tasleem M.M. Extramammary Paget's disease of the perianal region: a review of the literature emphasizing management. *Dermatol. Surg.* 2013; 39: 69–75. doi: 10.1111/dsu.12019

19. Sarmiento J.M., Wolff B.G., Burgart L.J., Fritzel F.A., Ilstrup D.M. Paget's disease of the perianal region – an aggressive disease? *Dis. Colon Rectum.* 1997; 40: 1187–1194. doi: 10.1007/BF02055165

20. Fanning J., Lambert H.C., Hale T.M., Morris P.C., Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 180: 24–27. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70143-2
21. Boehringer A., Leiter U., Metzler G., Moehrl M., Garbe C., Breuninger H. Extramammary Paget's disease: extended subclinical growth detected using three-dimensional histology in routine paraffin procedure and course of the disease. *Dermatol. Surg.* 2011; 37: 1417–1426. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02091.x
22. Chang K., Li G.X., Kong Y.Y., Shen X.X., Qu Y.Y., Jia Z.W., Wang Y., Dai B., Ye D.W. Chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 are associated with tumor aggressiveness and prognosis in extramammary Paget disease. *J. Cancer.* 2017; 8: 2471–2477. doi: 10.7150/jca.19127
23. Ellis P.E., Cano S.D., Fear M., Kelsell D.P., Ghali L., Crow J.C., Perrett C.W., MacLean A.B. Reduced E-cadherin expression correlates with disease progression in Paget's disease of the vulva but not Paget's disease of the breast. *Mod. Pathol.* 2008; 21: 1192–1199. doi: 10.1038/modpathol.2008.50
24. Hatta N., Yamada M., Hirano T., Fujimoto A., Morita R. Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 313–318. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08314.x
25. Ito Y., Igawa S., Ohishi Y., Uehara J., Yamamoto A.I., Iizuka H. Prognostic indicators in 35 patients with extramammary Paget's disease. *Dermatol. Surg.* 2012; 38: 1938–1944. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02584.x
26. Karam A., Dorigo O. Treatment outcomes in a large cohort of patients with invasive Extramammary Paget's disease. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125: 346–351. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.032
27. Plaza J.A., Torres-Cabala C., Ivan D., Prieto V.G. HER-2/neu expression in extramammary Paget disease: a clinicopathologic and immunohistochemistry study of 47 cases with and without underlying malignancy. *J. Cutan. Pathol.* 2009; 36: 729–733. doi: 10.1111/j.1600-0560.2008.01148.x
28. Trofymenko O., Garcia V., Zeitouni N.C. Primary extramammary Paget's disease of the skin: treatment and survival. *Int. J. Dermatol.* 2018; 57: 76–78. doi: 10.1111/ijd.14105
29. Tsutsumida A., Yamamoto Y., Minakawa H., Yoshida T., Kokubu I., Sugihara T. Indications for lymph node dissection in the treatment of extramammary Paget's disease. *Dermatol. Surg.* 2003; 29: 21–24. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29001.x
30. Zhang C., Zhang P., Sung C.J., Lawrence W.D. Overexpression of p53 is correlated with stromal invasion in extramammary Paget's disease of the vulva. *Hum. Pathol.* 2003; 34: 880–885. doi: 10.1016/s0046-8177(03)00289-2
31. Konstantinova A.M., Hayes M.M., Stewart C.J., Plaza J.A., Michal M., Kerl K., Kazakov D.V. Syringomatous Structures in Extramammary Paget Disease: A Potential Diagnostic Pitfall. *Am. J. Dermatopathol.* 2016; 38: 653–657. doi: 10.1097/DAD.0000000000000497
32. Konstantinova A.M., Kacerovska D., Stewart C.J., Szepe P., Pitha J., Sulc M., Bencik V., Michal M., Shideler B., Kerl K., Kazakov D.V. Syringocystadenocarcinoma papilliferum in situ-like changes in extramammary Paget disease: A report of 11 cases. *Am. J. Dermatopathol.* 2016; 38: 882–886. doi: 10.1097/DAD.0000000000000554
33. Konstantinova A.M., Shelekhova K.V., Stewart C.J., Spagnolo D.V., Kutzner H., Kacerovska D., Plaza J.A., Suster S., Bouda J., Pavlovsky M., Kyrpychova L., Michal M., Guenova E., Kazakov D.V. Depth and patterns of adnexal involvement in primary extramammary (anogenital) paget disease: a study of 178 lesions from 146 patients. *Am. J. Dermatopathol.* 2016; 38: 802–808. doi: 10.1097/DAD.0000000000000552
34. Konstantinova A.M., Spagnolo D.V., Stewart C.J.R., Kacerovska D., Shelekhova K.V., Plaza J.A., Suster S., Bouda J., Kyrpychova L., Michal M., Belousova I.E., Kerl K., Kazakov D.V. Spectrum of changes in anogenital mammary-like glands in primary extramammary (anogenital) Paget disease and their possible role in the pathogenesis of the disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 2017; 41: 1053–1058. doi: 10.1097/PAS.0000000000000857

Сведения об авторах:

Анастасия Михайловна Константинова, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2595-2249,
e-mail: Anastasia.konstantynova@gmail.com

Ксения Владимировна Шелехова, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2113-0053, e-mail: kshelekhova@mail.ru
Михал Михал, проф., e-mail: Michal@medima.cz

Дмитрий Вениаминович Казаков, к.м.н., проф., e-mail: kazakov@biopticka.cz

Information about the authors:

Anastasia M. Konstantinova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2595-2249,
e-mail: Anastasia.konstantynova@gmail.com

Kseniya V. Shelekhova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2113-0053, e-mail: kshelekhova@mail.ru
Michal Michal, MD, professor, e-mail: Michal@medima.cz

Dmitry V. Kazakov, candidate of medical sciences, professor, e-mail: kazakov@biopticka.cz

Поступила в редакцию 14.09.2020

После доработки 12.11.2020

Принята к публикации 28.01.2021

Received 14.09.2020

Revision received 12.11.2020

Accepted 28.01.2021