

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / CLINICAL CASE

УДК 618.19-006.6

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-17-22>**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ HER2-ПОЗИТИВНОГО
ЭКСТРАМАММАРНОГО РАКА ПЕДЖЕТА С ПОРАЖЕНИЕМ ВУЛЬВЫ**^{1,2}И.В. Рыков, ³Е.К. Кушнирук*, ^{4,5}Г.А. Раскин¹ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия²ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия³СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия⁵Медицинский институт имени Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия**Аннотация**

Низкая частота встречаемости, неспецифическая клиническая картина, отсутствие патогномичных симптомов аденокарциномы вульвы создают сложности первичной диагностики от момента появления симптомов до окончательной морфологической верификации диагноза и начала специального лечения. Количество стандартных вариантов лечения данной патологии ограничено, поэтому становятся актуальными попытки применения терапии, зарекомендовавшей себя в лечении опухолей других локализаций, с учетом молекулярно-биологических особенностей. При раке Педжета экстрамаммарных локализаций часто встречается гиперэкспрессия HER2-рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа, играющего важную роль в процессах канцерогенеза и развития устойчивости к противоопухолевой терапии. В данной статье представлен клинический случай лечения рака Педжета экстрамаммарной локализации с поражением кожи вульвы с использованием комбинации цитостатиков и таргетной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак вульвы, экстрамаммарная болезнь Педжета, гиперэкспрессия HER2

*Для корреспонденции: Кушнирук Евгения Константиновна, e-mail: eugtkh@gmail.com.

Для цитирования: Рыков И.В., Кушнирук Е.К., Раскин Г.А. Клинический случай HER2-позитивного экстрамаммарного рака Педжета с поражением вульвы // *Клинический случай в онкологии*. 2023. Т. 1, № 1. С. 17–22. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-17-22>.

© И.В. Рыков, Е.К. Кушнирук, Г.А. Раскин, 2023 г.

**A CASE REPORT OF HER 2 POSITIVE VULVAR EXTRAMAMMARY PAGET
DISEASE**^{1,2}I. V. Rykov, ³E. K. Kushniruk*, ^{4,5}G. A. Raskin¹St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia²Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia³City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia⁴St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia⁵Medical Institute named after Sergey Berezin, St. Petersburg, Russia**ANNOTATION**

The low incidence, nonspecific clinical picture and absence of pathognomonic symptoms of vulvar adenocarcinoma make primary diagnosis very difficult. It could take months from the appearance of first symptoms to the final diagnosis and the start of specific treatment.

There are limited options of standard treatment for this pathology. Therefore, attempts to use therapy that has proven itself in the other malignant tumors, based on molecular biological characteristics, are promising.

Overexpression of HER2, which plays an important role in the carcinogenesis processes, is often observed in cases of extramammary Paget's disease. We report a case of extramammary Paget's vulvar cancer treated with a combination of cytostatic and targeted anti-HER2 agents.

KEYWORDS: vulvar cancer, extramammary Paget disease, HER2 overexpression

*For correspondence: Kushniruk Evgenia Konstantinovna, e-mail: eugtikh@gmail.com

For citation: Rykov I.V., Kushniruk E.K., Raskin G.A. A case report of HER 2 positive vulvar extramammary Paget disease // *Clinical case in oncology*. 2023. Vol. 1, No. 1. P. 17–22. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-17-22>.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный рак вульвы — редкое заболевание: частота встречаемости составляет 2–3 случая на 100 000 женщин в год [1].

Около 95% злокачественных новообразований (ЗНО) вульвы представлено плоскоклеточным раком, который, в свою очередь, разделяют на HPV-ассоциированный, развивающийся у более молодых женщин, и не связанный с HPV-носительством, чаще наблюдаемый у женщин старше 50 лет [1].

Более редкими морфологическими типами являются меланома, базально-клеточный рак, аденокарцинома бартолиниевых желез, саркома и интраэпителиальная аденокарцинома (1–2% всех ЗНО данной локализации) — частное проявление экстрамаммарной болезни Педжета [1].

Клинические проявления аденокарциномы вульвы включают экзематозную сыпь с участками изъязвления, мокнутие, зуд, болевой синдром, чаще низкой степени интенсивности.

Рак молочной железы, ассоциированный с язвенным дефектом кожи ареолы и соска, впервые описан в 1874 г. Джеймсом Педжетом, одним из классиков современной патологии [2]. В статье представлено 15 случаев рака молочной железы с предшествовавшими хроническими изменениями кожи в области соска и ареолы, проявляющимися экземоподобными высыпаниями с изъязвлением, серозным желтоватым вязким отделяемым, зудом и болевым синдромом низкой степени интенсивности [2].

Экстрамаммарный рак Педжета с поражением кожи вульвы был впервые описан в 1901 г. французским дерматологом Вильямом Дюбрелем [3].

В настоящее время существует несколько теорий о происхождении экстрамаммарного рака Педжета: считается, что началом для данного заболевания могут являться клетки внутрикожных апокриновых (потовых) желез, мультипотентные стволовые клетки базального слоя эпидермиса или клетки волосяных фолликулов [4].

Гистологическая картина представлена комплексами и скоплениями крупных ати-

пичных клеток с вакуолизированной, эозинофильной цитоплазмой, с мелкими ядрами и выраженной фрагментацией хроматина. В случае инвазивного рака Педжета данные структуры выходят за пределы базальной мембраны. В то же время подобная гистологическая картина неспецифична и может встречаться при распространении уротелиального рака или аденокарциномы прямой кишки на кожу промежности и вульвы [5].

При иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) часто выявляется позитивная реакция на низкомолекулярные цитокератины (CAM 5.2, CK7), муцин, ЕМА, СЕА, ШИК-реакция, GCDFP-15 и андрогеновые рецепторы [6]. Более чем в половине случаев экстрамаммарного рака Педжета встречается гиперэкспрессия HER2 [6].

Основным подходом в лечении первичного рака Педжета экстрамаммарных локализаций является хирургический метод. В случае рецидива возможно применение лучевой или лекарственной терапии. С учетом доказанной эффективности таргетной терапии при HER2-положительном раке молочной железы, а также частоты гиперэкспрессии HER2 при экстрамаммарном раке Педжета с клинической точки зрения представляется значимым применение анти-HER2 терапии и при аденокарциноме вульвы с гиперэкспрессией HER2. Ряд клинических случаев подтверждает перспективность такого подхода [7–9]. Аналогичный случай представлен в данной статье.

Клинический случай

Пациентка К., 63 лет (менархе в 14 лет, Б2, Р2, А0, менопауза с 52 лет после субтотальной гистерэктомии по поводу лейомиомы матки) обратилась к гинекологу в 2010 г. в связи с диспареунией, появлением высыпаний на коже большой половой губы. Выполнено цитологическое исследование, выявлены опухолевые клетки. В 2010 г. выполнена расширенная вульвэктомия с резекцией больших и малых половых губ, клитора, циркулярной перепонки, наружной части уретры.

Гистологическое исследование (ГИ): умеренно-дифференцированная аденокарцинома вульвы с прорастанием в подлежащие

ткани на 0,2 см, без метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pT2N0(0/23), G2, R0).

Послеоперационный диагноз: рак вульвы pT2N0 с M0.

В дальнейшем пациентка находилась под наблюдением.

После 3 лет ремиссии заболевания, в декабре 2013 г. пациентка обратилась к гинекологу с жалобами на дискомфорт в области послеоперационных рубцов. Жалобы и гиперемия вокруг уретры трактовались как последствия хирургического лечения. Пациентка продолжала обращаться к гинекологу с жалобами на усиливающийся дискомфорт, с присоединением болевого синдрома.

Послеоперационный период составил 6 лет, в октябре 2016 г. при очередном цитологическом исследовании были выявлены опухолевые клетки. По данным ПЭТ-КТ всего тела с ^{18}F ДГ выявлено повышенное накопление РФП (SUV max 3,7) без четких контуров только в области промежности.

В ноябре 2016 г. выполнена криодеструкция части образования. После проведенной манипуляции пациентку продолжали беспокоить болевой синдром, ощущение жжения и локальная гиперемия. В январе 2017 г. пациентка вновь обратилась к гинекологу с клиническими признаками продолженного роста, проведен сеанс фотодинамической терапии. Несмотря на последовательные локальные вмешательства, болевой синдром продолжал нарастать.

В мае 2017 г. выполнена повторная биопсия образования.

По данным ГИ, ИГХИ верифицирована аденокарцинома G3, состоящая из клеток Педжета, обнаружена экспрессия GATA3, CK7, p16 в большинстве опухолевых клеток, экспрессия ER в 40% опухолевых клеток, гиперэкспрессия HER2 (3+), ki67 — 35%. С учетом экспрессии GATA3, рецепторов эстрогена и гиперэкспрессии HER2 патоморфологом был заподозрен метастаз рака молочной железы. После дообследования пациентки первично-множественный характер заболевания исключен. При пересмотре гистологического архива в мае 2017 г. подтвержден диагноз экстрамармарного рака Педжета с поражением кожи вульвы, с экспрессией стероидных рецепторов эстрогена и гиперэкспрессией HER2.

С июня 2017 г. начата системная лекарственная терапия комбинацией паклитаксела, карбоплатина и трастузумаба. На момент начала лечения размеры рецидивного ново-

образования составляли 4,4×3,5×3 см (рис. 1). Через месяц проводимой терапии отмечен полный регресс болевого синдрома.

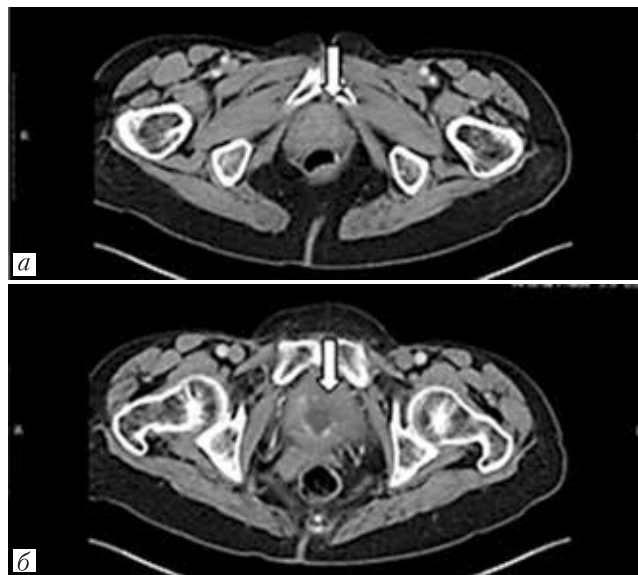


Рис. 1. КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием от 24.06.2017

Fig. 1. Pelvic CT scan with intravenous contrast dated 06.24.2017

С июня по октябрь 2017 г. проведено 5 циклов 1-й линии ПХТ. Максимальный эффект: частичный регресс (–67,5%) по RECIST 1.1 (рис. 2): образование представлено мелкими участками повышенного накопления контраста: в проекции устья правого мочеточника 9×9 мм, в проекции устья левого мочеточника 13×9 мм и в мягких тканях, окружающих шейку мочевого пузыря и уретру, до 10 мм.

Учитывая нарастающие проявления токсичности: астения 3 ст., периферическая полинейропатия 2 ст., рецидивирующая нейтропения 3–4 ст., — принято решение об отмене цитостатиков (паклитаксела и карбоплатина). В течение двух месяцев проводилась поддерживающая терапия трастузумабом. При контрольном обследовании выявлено увеличение размеров образования в стенке мочевого пузыря до 15×17 мм (в области устьев правого и левого мочеточника), рекомендована комбинация трастузумаба с капецитабином в лечебной дозе. После одного цикла терапии 2-й линии пациентка отметила появление выраженной общей слабости, одышки при минимальной физической нагрузке. По данным ЭхоКТ выявлено клинически значимое снижение фракции выброса — до 38% (кардиотоксичность трастузумаба). Трастузумаб был отменен, по данным контрольного обследования, выполненного после 3 циклов в марте 2018 г.,

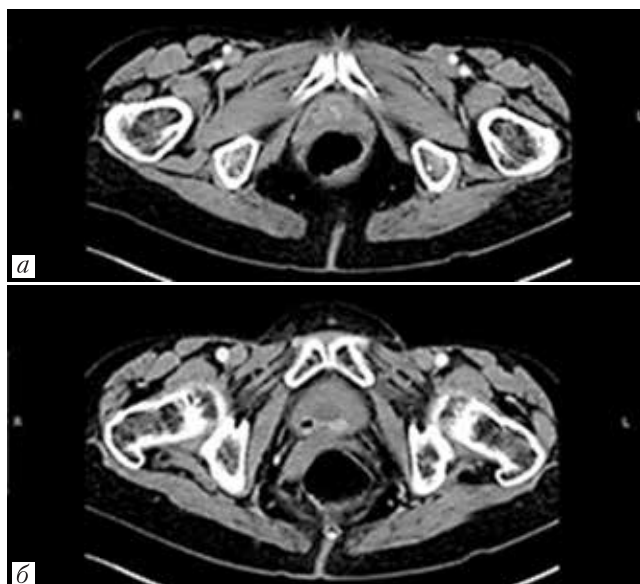


Рис. 2. КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием от 15.09.2017

Fig. 2. Pelvic CT scan with intravenous contrast dated 09.15.2017

вновь зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров рецидивного образования (рис. 3).

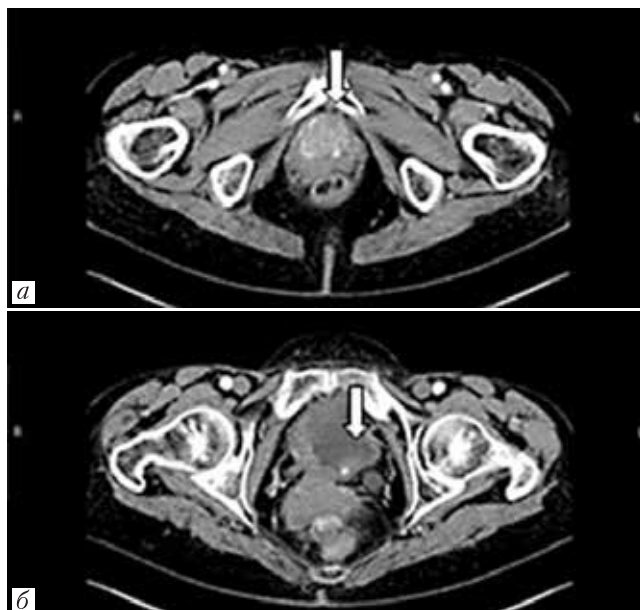


Рис. 3. КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием от 12.03.2018

Fig. 3. Pelvic CT scan with intravenous contrast dated 03.12.2018

При повторном выполнении ЭхоКГ в марте 2018 г. отмечено восстановление фракции выброса до 59% на фоне кардиотропной терапии.

С учетом выраженного эффекта 1-й линии терапии (частичный регресс, уменьшение на 67,5%) консилиумом принято решение о реинтродукции комбинированной химио-

таргетной терапии (паклитаксел трастузумабом с Г-КСФ профилактикой, динамическим контролем фракции выброса). С 31.03.2018 проведено два цикла (в связи с возникновением фебрильной нейтропении, несмотря на Г-КСФ профилактику, со 2-го цикла доза паклитаксела редуцирована на 25%), снижения фракции выброса отмечено не было.

При КТ-контроле от 03.05.2018 зарегистрирована стабилизация процесса с тенденцией к регрессу (–15% по таргетным очагам), которая сохранялась 6 мес (рис. 4).

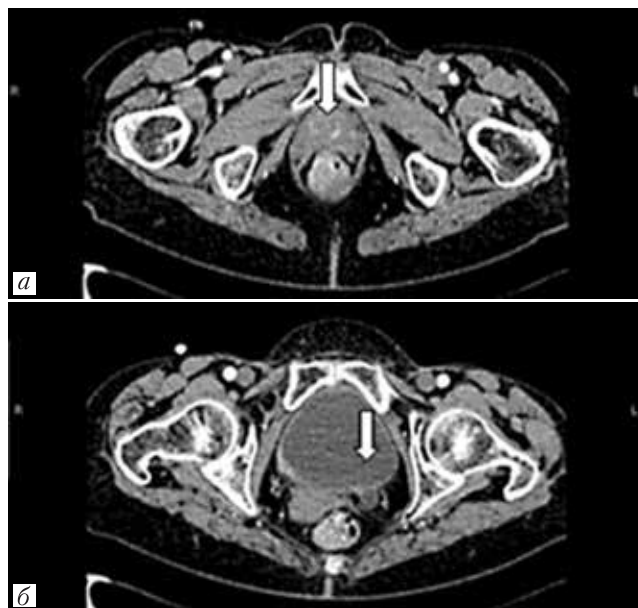


Рис. 4. КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием от 08.05.2018

Fig. 4. Pelvic CT scan with intravenous contrast dated 05.08.2018

В декабре 2018 г. вновь выявлено прогрессирование заболевания, в качестве 4-й линии терапии рекомендован трастузумаб-энтанзин. С декабря 2018 по март 2021 г. — без значимых нежелательных эффектов. Далее лечение было прервано в связи с ухудшением состояния пациентки: появлением одышки, лихорадки. При дообследовании выявлены двусторонний гидроторакс, компрессионный ателектаз S10 слева, тромбоз легочных вен правого легкого, сохранялись минимальный асцит, левосторонняя уретеропиелозктазия, отмечен регресс образования стенки мочевого пузыря. Длительное время пациентка получала симптоматическое лечение, включая антибактериальную терапию и препараты антикоагулянтной группы.

В июне 2021 г. при повторном контрольном обследовании признаков прогрессирования не выявлено. Учитывая отсутствие противопоказаний к продолжению лекарственной

терапии и интервал 3 месяца, решено возобновить терапию трастузумаб-эмптанзином.

На фоне лечения в ноябре 2021 г. при очередном осмотре у пациентки выявлено увеличение живота в объеме, появление одышки при умеренной физической нагрузке. По данным контрольного обследования: нарастание асцита, увеличение размеров образования стенки мочевого пузыря. С ноября 2021 г. начата 5-я линия терапии трастузумабом и лапатинибом, максимальный эффект на фоне 5-й линии терапии: стабилизация. Лечение продолжалось до марта 2022 г.: у пациентки появились жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, увеличение живота в объеме, боли средней интенсивности в области гипогастрия.

По данным контрольного обследования выявлены левосторонний гидроторакс, увеличение размеров образования мочевого пузыря и нарастание асцита. Выполнен лапароцентез, удалено 7 литров асцитической жидкости. Выполнен торакоцентез слева, удалено 2 литра серозно-геморрагической жидкости. Цитологически подтверждено метастатическое поражение брюшины и плевры. В качестве 6-й линии терапии рекомендована комбинация капецитабина с лапатинибом. На момент начала 6-й линии терапии общесоматический статус пациентки по шкале ECOG был равен 2 баллам, сохранялись боли в области гипогастрия, купирующиеся приемом нестероидных противовоспалительных средств, умеренная общая слабость. Максимальным эффектом 6-й линии терапии была стабилизация процесса с тенденцией к прогрессированию. В течение последних 6 месяцев состояние пациентки постепенно ухудшалось: нарастала выраженность общей слабости, периодически усиливались проявления асцита и левостороннего гидроторакса, несколько раз выполнялась эвакуация асцита и плеврита, появились отеки нижних конечностей на фоне гипопротеинемии с умеренной положительной динамикой на фоне симптоматической терапии. Прием капецитабина и лапа-

тиниба прекращен в январе 2023 г. в связи с прогрессированием заболевания. В связи с ухудшением общесоматического статуса до ECOG PS=3, исчерпанностью опций лекарственной терапии в дальнейшем рекомендована только симптоматическая терапия. С февраля 2023 г. появились признаки динамической кишечной непроходимости, связанные с нарастанием проявлений канцероматоза брюшины. Проводилась консервативная симптоматическая терапия с временным эффектом.

Смерть пациентки наступила в марте 2023 г. из-за нарастания полиорганной недостаточности на фоне прогрессирования основного заболевания с поражением мочевого пузыря, брюшины и плевры.

Общая выживаемость пациентки с диагнозом HER2-положительной аденокарциномы вульвы на фоне множественных линий лекарственного лечения с включением анти-HER2-терапии составила более 5,5 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичный рак вульвы, несмотря на частоту возникновения, является важной проблемой в онкологии. Многообразие гистологических подтипов, неспецифичность симптомов, ограниченность данных об эффективности различных схем лекарственной терапии являются причинами особенной важности мультидисциплинарного и индивидуального подхода. Прежде всего это относится к редким формам заболевания, таким как экстрамаммарный рак Педжета с поражением кожи вульвы. В настоящий момент имеются широкие возможности индивидуализации лечения на основании данных иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований и данных об успешном применении различных препаратов в лечении этой нозологии. Применение таргетной терапии при аденокарциноме кожи вульвы с гиперэкспрессией HER2 является перспективным направлением увеличения эффективности лечения и, следовательно, улучшения прогноза для жизни таких пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Weinberg D., Gomez-Martinez R.A. Vulvar Cancer // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2019. Mar; Vol. 46, No. 1. P. 125–135. doi: 10.1016/j.ogc.2018.09.008. PMID: 30683259.
2. Paget J. On the disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland // *St. Bartholomew, Hosp. Rep.* 1874. Vol. 10. P. 87–89.
3. St. Claire K., Hoover A., Ashck K., Khachmoumne A. Extramammary Paget disease // *Dermatol. Online J.* 2019. Apr 15; Vol. 25, No. 4. P. 13030/qt7qg8g292. PMID: 31046904.
4. Lloyd J., Flanagan A.M. Mammary and extramammary Paget's disease // *J. Clin. Pathol.* 2000. Oct; Vol. 53, No. 10. P. 742–749. doi: 10.1136/jcp.53.10.742. PMID: 11064666; PMCID: PMC1731095.

5. Wang E.C., Kwah Y.C., Tan W.P., Lee J.S., Tan S.H. Extramammary Paget disease: Immunohistochemistry is critical to distinguish potential mimickers // *Dermatol. Online J.* 2012. Sep 15; Vol. 18, No. 9. P. 4. PMID: 23031371.
6. Masuguchi S., Jinnin M., Fukushima S., Makino T., Sakai K., Inoue Y., Igata T., Ihn H. The expression of HER-2 in extramammary Paget's disease // *Biosci Trends.* 2011. Aug; Vol. 5, No. 4. P. 151–155. doi: 10.5582/bst.2011.v5.4.151. PMID: 21914949.
7. Takahagi S., Noda H., Kamegashira A., Madokoro N., Hori I., Shindo H., Mihara S., Hide M. Metastatic extramammary Paget's disease treated with paclitaxel and trastuzumab combination chemotherapy // *J. Dermatol.* 2009. Aug; Vol. 36, No. 8. P. 457–461. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00676.x. PMID: 19691751.
8. Sekiguchi N., Kubota S., Noguchi T., Fukushima T., Kobayashi T., Kanda S., Koizumi T., Miyake T., Shirai T., Okuyama R. Experiences of trastuzumab plus paclitaxel combination therapy in metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive extramammary Paget's disease: Four cases and a review // *J. Dermatol.* 2020. Nov; Vol. 47, No. 11. P. 1276–1279. doi: 10.1111/1346-8138.15515. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32706146.
9. Wakabayashi S., Togawa Y., Yoneyama K., Suehiro K., Kambe N., Matsue H. Dramatic Clinical Response of Relapsed Metastatic Extramammary Paget's Disease to Trastuzumab Monotherapy // *Case Rep. Dermatol. Med.* 2012. Vol. 2012. 401362. doi: 10.1155/2012/401362. Epub 2012 Mar 27. PMID: 23259081; PMCID: PMC3505941.

Сведения об авторах:

Рыков Иван Владимирович — 3.1.6, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии и паллиативной помощи федерального государственного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук»; 94017, Санкт-Петербург, пр. М. Тореца, д. 72; доцент кафедры онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: rykov.ivan@gmail.com;

Кушнирук Евгения Константиновна — 3.1.6, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10 С, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: eugtikh@gmail.com;

Раскин Григорий Александрович — 3.1.6, 3.3.2, доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по лабораторной медицине общества с ограниченной ответственностью «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина»; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43; профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: raskin@ldc.ru.

Information about the authors:

Rykov Ivan Vladimirovich — 3.1.6, candidate of medical sciences, Head of the Department of Oncology and Palliative Care of the Federal State Healthcare Institution St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 194017, St. Petersburg, M. Torez Ave., 72; associate professor of the department of oncology, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 197341, St. Petersburg, st. Akkuratova, 2; e-mail: rykov.ivan@gmail.com;

Kushniruk Evgenia Konstantinovna — 3.1.6, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10 SPb SBH City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia, 56, Veteranov Ave., St. Petersburg. 198255, Russia; e-mail: eugtikh@gmail.com;

Raskin Grigory Aleksandrovich — 3.1.6, 3.3.2, DM Sci (habil.), associate professor, deputy chief physician of the Medical Institute named after Berezin Sergey (MIBS), 197758, Russia, Saint-Petersburg, Kurortnyy area, Pesochnyy village, Karl Marx st., 43; professor of the Dept of Oncology — St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, 21-line V.O., 8a; e-mail: raskin@ldc.ru.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests: the authors declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study has no sponsorship.

Поступила в редакцию/Received to the editor: 25.10.2023.