

О.О. Емельянова<sup>1</sup>, А.Д. Зикиряходжаев<sup>1,2,3</sup>, Э.К. Сарибекян<sup>1</sup>, Е.В. Филоненко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

## Современный консенсус относительно диагностики и лечения экстрамаммарного рака Педжета

Экстрамаммарный рак Педжета - медленно растущая кожная внутриэпителиальная аденокарцинома апокринных желез в аногенитальной и подмышечных областях. Заболевание встречается крайне редко, преимущественно у женщин постменопаузального возраста и характеризуется неспецифической клинической картиной, в связи с чем от момента первых клинических признаков до постановки диагноза может пройти 2-10 лет.

Чаще всего поражаются вульва и перианальная зона, при этом клинически заболевание проявляется в виде четко очерченных эритематозных бляшек со вторичными изменениями, такими как шелушение, изъязвление и даже кровотечение.

Дифференциальная диагностика проводится между первичными и вторичными формами экстрамаммарного рака Педжета, кандидозом, контактным дерматитом, болезнью Крона, экземой, эрозивным красным плоским лишаем, гнойным гидраденитом, гистиоцитозом клеток Лангерханса, склероатрофическим лихеном, псориазом, плоскоклеточной карциномой *in situ*, амеланотической меланомой и грибовидным микозом.

Лечение, в основном, включает хирургический компонент, также возможно применение фотодинамической терапии, цитостатических агентов, в зависимости от стадии – системной химиотерапии.

**Ключевые слова:** экстрамаммарный рак Педжета; диагностика рака Педжета; патогенез рака Педжета; фотодинамическая терапия

<sup>1</sup> P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup> RUDN University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

## **The current consensus for the diagnostic and treatment of extramammary Paget's disease**

Extramammary Paget's disease is a slow-growing cutaneous intraepithelial adenocarcinoma of the apocrine glands in the anogenital and axillary regions. The disease is extremely rare, affects predominantly postmenopausal women, and has nonspecific clinical characteristics, so that it can take 2-10 years from the first clinical signs to diagnosis.

The vulva and the perianal region are the most affected zones. Extramammary Paget's disease is clinically manifested as well-defined erythematous plaques with secondary changes, such as scaling, ulceration and even bleeding.

Differential diagnosis is made between primary and secondary forms of Extramammary Paget's disease, candidiasis, contact dermatitis, Crohn's disease, eczema, erosive lichen planus, hidradenitis suppurativa, Langerhans cell histiocytosis, sclerosing lichen, psoriasis, squamous cell carcinoma in situ, amelanotic melanoma and mycosis fungoide.

Treatment mainly includes the surgical component, as well as the use of photodynamic therapy, cytostatic agents, and, depending on the stage, systemic chemotherapy.

**Keywords:** extramammary Paget's disease; diagnosis of Paget's disease; pathogenesis of Paget's disease; photodynamic therapy

### **Основной текст статьи**

Экстрамаммарный рак Педжета (ЭРП) является редким заболеванием, представляющим собой медленно растущую кожную интраэпителиальную аденокарциному апокринных желез в аногенитальной и подмышечных областях и проявляющуюся нехарактерной клинической картиной, что создает сложности в постановке диагноза [1]. Заболевание в основном встречается у людей старше 60-80 лет, при этом, среди женщин ЭРП чаще встречается в европеоидной расе, а среди мужчин в азиатской расе [2-3].

Выделяют первичный рак (Тип I), который рассматривается как внутриэпидермальная апокринная карцинома потовых желез, вторичный или «колоректальный» рак (Тип II) и уrogenитальный рак Педжета (Тип III). Заболеваемость низкая: 0,1-2,4 на 1 000 000 жителей в год. Соотношение заболеваемости у мужчин и женщин составляет 3–4,5 : 1 [4-6].

Ohaga K. и соавторы в 2016 году разработали систему стадирования заболевания ЭРП, согласно международной номенклатуре TNM [7]. Исходя из результатов, полученных авторами на 301 пациенте, предлагается следующая система стадирования: I стадия, при которой наблюдается размер первичной опухоли T1, но нет распространения в регионарные лимфоузлы и отдаленных метастазов (N0M0); II стадия характеризуется размером первичной опухоли не менее T2 и отсутствием распространения в регионарные лимфоузлы и отдаленных метастазов (N0M0); III стадия предполагает любое значение показателя T, но распространение в региональные лимфоузлы (N1 в стадии IIIa и N2 в стадии IIIb); при IV стадии может быть любое значение T и N и присутствуют отдаленные метастазы (M1).

### **Клиническая картина**

ЭРП, в основном поражает, участки с высокой концентрацией апокринных желез, такие как кожа гениталий, подмышечных впадин и ануса/перианальной зоны [4-5,8]. Чаще всего поражается вульва, на долю которой приходится приблизительно 65% всех случаев ЭРП. 4-17% вульварных ЭРП связаны с симультанным раком соседних органов, пятая доля которых попадает на рак влагалища, других уrogenитальных структур, прямой и толстой кишки [8-9] (рис.1).



**Рисунок 1.** Экстрамаммарный рак Педжета вульварной зоны  
(**Figure 1.** Extra-mammary Paget cancer of the vulvar zone)

Перианальная зона - вторая по частоте поражения ЭРП, составляет приблизительно 20% случаев [10]. ЭРП перианальной зоны связан с раком близлежащих зон (ректальный, тубо-овариальный) в 33–86% случаев [11-12].

Мужские половые органы поражаются ЭРП в 14% случаев, 11% из которых связаны с симультанным раком простаты, яичек и мочевого пузыря [9].

Первичные поражения ЭРП мимикрируют под различные дерматозы, как, например, экзема, псориаз, кандидоз кожных складок или другие кожные микозы. Клинически эти очаги проявляются как четко очерченные эритематозные бляшки с кровоизлияниями и вторичными изменениями, в виде шелушения и изъязвления [13-15] (рис.2). Следует обратить внимание на то, что ЭРП часто может иметь мультифокальный рост в пределах «клинически здоровых» тканей, что создает определенные сложности при планировании резекции в пределах чистых границ [16].



**Рисунок 2.** Экстрамаммарный рак Педжета паховой области в виде очерченной эритематозной бляшки с участками эрозирования и мацерации кожи

**(Figure 2.** Extra-mammary Paget cancer of the inguinal region in the form of a delineated erythematous plaque with areas of erosion and maceration of the skin)

Очаги ЭРП могут быть совершенно бессимптомными, или наоборот, сопровождаться зудом, жжением или высокой чувствительностью [17-18]. В связи с этими неспецифическими симптомами в клинической практике их чаще принимают за кожные заболевания и пытаются применить кортикостероиды или противогрибковые препараты, которые неэффективны в случае ЭРП [17].

При наличии симптомов и отсутствии эффективности эмпирического лечения следующим диагностическим шагом является биопсия кожи. К сожалению, с момента первых клинических признаков до верификации диагноза проходит в среднем 2-10 лет [19].

Лечебно-диагностический алгоритм, применяемый у пациентов с подозрением на ЭРП, представлен на рис.3.



**Рисунок 3.** Диагностический алгоритм ЭРП

**(Figure 3.** Diagnostic algorithm of EPD)

### Патогенез

Несмотря на то, что при иммуногистохимическом окрашивании клетки Педжета, в основном, похожи на клетки железистого эпителия, точное происхождение ЭРП до сих пор не выяснено [5,9].

Согласно одной из распространенных теорий патогенеза ЭРП, клетками предшественниками у этого рака являются так называемые клетки Токера. Последние являются внутриэпителиальными клетками со светлой, бледно окрашенной цитоплазмой, которые были связаны с «молочноподобными железами» (mammary-like glands) в пределах вульвы [20-21].

По результатам целого ряда гистологических исследований биоптатов при ЭРП было выделено две группы патологий [3]:

- наиболее распространенный тип первичного ЭРП, при котором клетки Педжета имели эпидермальное происхождение и распространялись через эпидермис и придатки, с потенциальной инвазией в дерму на поздней стадии;
- более редкий тип вторичного ЭРП, возникавший в результате внутреннего злокачественного новообразования с эпидермальной инвазией клеток злокачественной аденокарциномы;

При вторичном ЭРП предполагается, что злокачественное новообразование, скорее всего, является результатом эпидермотропного распространения злокачественных клеток другого рака, локализованного в соседних органах [22]. В настоящее время считается, что многие случаи, о которых ранее сообщалось как о сопутствующей карциноме придатков, на самом деле были вызваны нисходящей инвазией клеток Педжета в придатки [3].

### Диагностика ЭРП: Гистологическое исследование

Как было сказано выше, ключевым этапом диагностики ЭРП является биопсия кожного образования. Биоптат далее окрашивается гематоксилином и эозином, либо подвергается иммуногистохимическим методам исследования с определением специфических антигенных маркеров заболевания. Клетки Педжета являются крупными, круглыми, атипичными внутриэпителиальными клетками со слабо окрашенной вакуолизированной цитоплазмой (обильное содержание муцина) и выраженными ядрами при окраске гематоксилин-эозином [23-24].

Дифференциальная диагностика проводится между первичными и вторичными формами ЭРП, кандидозом, контактным дерматитом, болезнью Крона, экземой, эрозивным плоским лишаем, гнойным гидраденитом, гистиоцитозом клеток Лангерханса, склерозирующим лишаем, псориазом, плоскоклеточной карциномой *in*

*situ*, амеланоцитной меланомой и грибковидным микозом [24-26].

При иммуногистохимическом исследовании тканей биоптата для первичного ЭРП, как правило, обнаруживается наличие цитокератина-7 (СК7) и отсутствие цитокератина-20 (СК20), в то время как при вторичном ЭРП присутствуют оба этих маркера [27] (таблица 1).

При ЭРП определенной диагностической чувствительностью обладают также раково-эмбриональный антиген (СЕА) и антиген эпителиальной мембраны (ЕМА), которые обнаруживаются как при первичном, так и при вторичном ЭРП [28].

#### **Диагностика ЭРП: Молекулярно-генетическое профилирование**

Молекулярно-генетические характеристики ЭРП существенно влияют на прогноз заболевания [27-28]. Основные маркеры, связанные с ЭРП, представлены в сводной таблице 1.

**Таблица 1.** Экспрессия маркеров в зависимости от типа ЭРП при иммуногистохимическом исследовании.

(Table 1. Expression of markers depending on the type of EPD during immunohistochemical examination)

Название маркера	ЭРП I ТИП	ЭРП II ТИП
СК20	Отрицательный	Положительный
СК7	Положительный	Положительный
Цитокератин-5/6 (СК5/6)	Отрицательный	Положительный
HER-2/neu	Отрицательный/ Положительный	Отрицательный/ Положительный
S-100	Отрицательный	Отрицательный
HMB-45	Отрицательный	Отрицательный
MART	Отрицательный	Отрицательный
СЕА	Положительный	Положительный
ЕМА	Положительный	Положительный
GCDFP	Положительный	Отрицательный
MUC1	Положительный	Не выяснено
MUC5AC	Положительный	Не выяснено

В некоторых молекулярных исследованиях было продемонстрировано, что мутации гена, кодирующего синтез фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы В (PIK3CA/Akt1) сопровождаются эпигеномными изменениями, что ведет к потере

или к снижению экспрессии E-кадгерина, что в свою очередь связано с прогрессией первичного ЭРП в инвазивный рак. В активации сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и протеинкиназы B (Akt1) определенную роль играет гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (HER-2/neu), высокий уровень которого коррелирует с инвазией в нижележащие ткани и с метастазированием в лимфоузлы [29]. Помимо этого, также были выявлены мутации в генах MLH1 (mutL homolog 1), MLH3 (mutL homolog 3), MSH2 (mutS homolog 2), MSH6 (mutS homolog 6) и PMS2 (PMS1 homolog 2, mismatch repair system component), которые могут привести к микросателлитной нестабильности. Единичные нуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих структуру репарационного перекрестно-комплементирующего белка 1 (XRCC1, X-ray repair cross-complementing protein 1) сопряжены с более агрессивным течением ЭРП [28].

### **Диагностика ЭРП: Стратификация риска и наблюдение**

У пациентов с диагнозом ЭРП целесообразно проводить стратификацию риска [17]. Если у пациентов с аденокарциномой близлежащих органов все предельно ясно – ЭРП развивается как вторичная карцинома, то относительно первичного ЭРП считается, что он начинается в виде *in situ* карциномы, а далее начинается процесс инвазии в глубокие слои дермы [9]. Следовательно, оценка инвазии опухолевых клеток в дерму является ключевым этапом для планирования адекватного лечения.

В связи с высоким риском рецидива, при неинвазивном ЭРП рекомендуется тщательное и частое наблюдение пациентов – 2 раза в год в течение первых трех лет и далее ежегодно, в течение 10 лет. При инвазивном ЭРП или вторичном ЭРП наблюдение за пациентами проводится еще с большей частотой и обязательной биопсией всех подозрительных образований [14].

При инвазивном ЭРП все более популярной становится процедура определения и изучения сторожевых лимфоузлов, которая имеет важное прогностическое значение [17].

### **Прогностические факторы**

При ЭРП общая 5-летняя выживаемость составляет 94,9%, при наличии локорегионарных метастазов - 84,9%, и 52,5% - при отдаленном метастазировании. Некоторые авторы даже отмечают, что общая 5-летняя выживаемость при отдаленных метастазах составляет всего 7% [30].

Прогноз зависит от локализации образования: у пациентов с вагинальным раком более высокий риск смертности по сравнению с пациентами с ЭРП вульвы [17]. К неблагоприятным прогностическим признакам относят пожилой возраст, мужской



пол и светлый цвет кожи [30]. Некоторые исследования показали, что пациенты с 2 и более метастазами в лимфатические узлы имели худшие показатели выживаемости по сравнению с теми, у которых был поражен всего один лимфатический узел [31]. Также было обнаружено, что пациенты без метастазов в лимфатические узлы, но с толщиной опухоли более 4 мм имели худшую выживаемость [30].

Роль биопсии сторожевого лимфатического узла при ЭРП до сих пор неясна. В одном из ретроспективных исследований метастазы в сторожевом лимфоузле были обнаружены у 107 из 151 пациента с лимфаденопатией. При этом, 15% пациентов без лимфаденопатии имели положительный сторожевой лимфатический узел по сравнению с 80% пациентов с лимфаденопатией. Статус сторожевых лимфоузлов не оказывал влияния на общую выживаемость пациентов [30].

### **Лечение**

Из-за низкой заболеваемости и отсутствия рандомизированных контролируемых исследований, данные, касающиеся лечения ЭРП основаны преимущественно на частных наблюдениях. Хотя до сих пор не разработана единая стратегия лечения, в большинстве случаев применяется хирургический метод.

Классическое хирургическое широкое иссечение в пределах здоровых границ постепенно уступает место микрографической хирургии Мос, при которой внутриоперационно исследуются границы иссечения до достижения «чистых» от опухоли границ [32-33].

### **Широкое иссечение**

Несмотря на выбор метода лечения – расширенное иссечение, широкое иссечение или хирургию Мос, в литературе отмечается высокая частота рецидивов (30%–60%) [33], что в основном связано с микроскопическим распространением опухолевых клеток за пределы макроскопических границ очага и мультифокальным ростом. При обычном широком иссечении удаляется большой объем тканей, в связи с чем часто возникает необходимость закрытия раневого дефекта с помощью комплексных реконструктивных операций, что снижает риск рецидива, но повышает риски послеоперационных осложнений и неудовлетворенность эстетическим результатом [33].

При этом, в литературе нет единого мнения относительно границ «широкого иссечения» при ЭРП [34]. Часть авторов считают достаточным отступ на 1 см [35], другие настаивают, что необходим отступ как минимум на 3-5 см от видимых границ опухоли [36].

Систематический обзор согласно критериям Кокрейна продемонстрировал, что

размеры «чистых границ» не влияют на частоту рецидивирования [37]. С другой стороны, только в 57% рассмотрены исследований проводилось внутриоперационное исследование границ иссечения. В результате, авторы обзора пришли к выводу, что не существует доказательной базы для составления рекомендаций относительно хирургических вмешательств при ЭРП [37].

### **Микрографическая операция Мооса (МОМ)**

При МОМ проводится 100%-я оценка границ иссечения, при котором удаётся иссечь только пораженные ткани и уменьшить частоту рецидивирования [38]. Во время данной операции за один раз удаляется один слой ткани вокруг видимой опухоли и проверяется под микроскопом на наличие раковых клеток. Для этого выполняется интраоперационное гистологическое исследование свежемороженых секций, которое позволяет исследовать края с точностью до менее 0,1 мм [38]. Процесс повторяется до тех пор, пока не будет удалена вся атипичная ткань. При этом виде операции удаляется как можно меньше нормальной ткани [39]. Когортное исследование проведенное Kim S.J. и соавторами, продемонстрировало частоту рецидивирования 11% после МОМ по сравнению с 31% после широкого иссечения [40].

В связи с низкой распространенностью ЭРП, доказать эффективность МОМ является крайне сложной задачей [33]. Частота рецидивов при использовании МОМ остается на существенном уровне, что возможно также связано с мультифокальным ростом заболевания и сложностью микроскопического распознавания ЭРП. Одним из возможных путей улучшения внутриоперационной диагностики являются более тонкие секции, качественное окрашивание и применение интраоперационного иммуноокрашивания на такие маркеры, как цитокератин 7 (СК7) [25] и раково-эмбриональный антиген (СЕА) [41].

Применение МОМ для лечения больших по объему очагов ЭРП нецелесообразно в плане расхода временных и других ресурсов, поэтому для подобных случаев разработана модифицированная МОМ. Так называемая, периферическая модификация МОМ, включает иссечение центральной части с опухолью до верхней половины подкожно-жирового слоя с применением МОМ для определения периферических краев [42].

Для повышения эффективности хирургической резекции Ye JN и соавторы предложили местное применение 5-фторурациловой мази перед хирургическим лечением для подавления субклинических очагов, локализованных в отдаленности от первичного очага, чтобы увеличить шансы на полное излечение. Было показано,

что периодическое применение 5-фторурацила после лечения для профилактики ранних или субклинических рецидивов является многообещающим методом [43].

### **Лимфаденэктомия при ЭРП**

Эффективность регионарной лимфаденэктомии у пациентов с инвазивным ЭРП является спорным [17]. Tsutsumida A. и соавторы предлагают лимфаденэктомию для пациентов с любым из следующих признаков: наличие лимфаденопатии, метастазирование в лимфоузлы, опухоли, проникающие глубже сетчатой дермы [44]. Во всех остальных случаях отсутствуют убедительные данные об эффективности регионарной лимфаденэктомии при отсутствии клинических признаков метастазирования. У пациентов с инвазивным ЭРП после хирургического лечения рекомендуется тщательное клиническое наблюдение вместо лимфаденэктомии [17].

### **Фотодинамическая терапия**

Консервативные методы лечения подходят для пациентов, которым противопоказаны хирургические методы лечения в связи с сопутствующими заболеваниями или пожилым возрастом, высоким риском наркоза и послеоперационных осложнений, множеством очагов, а также в случае отказа пациента от операции [44].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) успешно применяется для лечения поверхностных эпидермальных новообразований, таких как актинический кератоз и поверхностные базалиомы, в том числе, для ЭРП *in situ*. ФДТ также применяют в сочетании с хирургическим лечением для лечения инвазивного ЭРП [17].

ФДТ является менее инвазивным лечением и помогает вылечить очаги во время единой сессии и потенциально захватывает клинически сомнительные очаги [45].

С точки зрения доказательной медицины эффективность ФДТ при лечении ЭРП неубедительна. Все же, отдельные исследования на данную тему демонстрируют эффективность данного метода лечения. Одно из недавних исследований показало, что при ФДТ неинвазивного ЭРП в 78% (7 из 9 очагов) были достигнуты полный ответ и безрецидивный период от 12 до 96 месяцев [46].

### **Местная лекарственная терапия**

Для лечения ЭРП в качестве местных агентов чаще всего используются мази и кремы на основе 5-фторурацила, блеомицина и имиквимод.

Мази, содержащие 5-фторурацил и блеомицин, продемонстрировали посредственную эффективность в клинических исследованиях, в которых пациенты также отмечали серьезные побочные эффекты, в том числе сильную боль, избыточное шелушение кожи и аллергические реакции [17].

Некоторые клинические исследования продемонстрировали, что у пациентов на фоне местного лечения 5-фторурацилсодержащими препаратами наблюдается клиническое улучшение, но последующее гистологическое исследование биоптатов кожи показывает сохранение патологического процесса [47]. При этом исследования показывают, что применение 5-фторурациловой мази в сочетании с хирургическим лечением является эффективной комбинацией [44].

Интересными представляются данные Sawada M. и соавторов, которые показали эффективность использования 5% крема имиквимод в качестве средства для местного лечения ЭРП [48]. Однако, в этом же исследовании у препарата наблюдались побочные эффекты в виде местного раздражения, которые устранялись временной отменой лечения.

### Лучевая терапия

Лучевая терапия, как первичная, так и адъювантная, является потенциально перспективным вариантом лечения ЭРП с частотой ответа в диапазоне от 62% до 100% [49]. Как и в случае с другими методами лечения при ЭРП, относительно эффективности лучевой терапии отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие ее с хирургическим иссечением, также отсутствуют исследования с применением различных режимов радиотерапии (включая дистанционную терапию, интерстициальную брахитерапию и плезиотерапию) [17].

Tolia M и соавторы опубликовали Кокрановский обзор клинических испытаний, в которых применялась лучевая терапия у пациентов с ЭРП в диапазоне доз 49 – 63 Гр [50]. Согласно заключению авторов лучевая терапия может применяться у пожилых пациентов и/или при наличии медицинских противопоказаний, а также может быть рассмотрена при наличии факторов риска, связанных с локальным рецидивом и при неоперабельном местно-регионарном рецидиве. Nata M. и соавторы приводят данные о 22 пациентах с ЭРП, у которых была применена дистанционная лучевая терапия с общей дозой облучения от 59,4 до 70,2 Гр и сроком наблюдения от 0,6 до 11 лет [51]. У 13 из 22 пациентов наблюдался рецидив в сроки от 3 до 43 месяцев после лучевой терапии, из них у 3 было местное прогрессирование в пределах поля облучения, а у 10 развились метастазы в лимфатических узлах или отдаленные метастазы за пределами поля облучения.

С другой стороны, лучевая терапия часто сопровождается кожными осложнениями, а хирургическое лечение рецидивов у пациентов, ранее уже перенесших лучевую терапию, сопровождается нарушением заживления [50].

### **Системная химиотерапия**

При прогрессирующем ЭРП с отдаленными метастазами, большинство методов лечения основаны только на отдельных сообщениях о клинических случаях.

Данные о результатах применения химиотерапии в виде монотерапии при диссеминированном метастатическом ЭРП были неутешительными. Однако, некоторые исследователи доказали эффективность применения комбинированной химиотерапии [52-53].

Oashi K. и соавторы опубликовали результаты эффективного применения комбинированной химиотерапии (эпирубицин, митомицин С, винкристин, карбоплатин, 5-фторурацил) у 7 пациентов с метастатическим ЭРП [54]. У пациентов медиана общей выживаемости составила 9,4 месяца, выживаемости без прогрессирования – 6,6 месяцев, а показатель годичной выживаемости наблюдался у 43% пациентов.

В исследовании Cai H. и соавторов отмечено, что при применении интермитентной комбинированной химиотерапии доцетакселом и цисплатином у 8 пациентов с метастатическим ЭРП частота общей 5-летней выживаемости составила 87,5% [55].

### **Лазерное лечение**

Ряд исследователей отмечают лазерную деструкцию при ЭРП в качестве перспективного метода для изучения [56-58]. Однако, несмотря на методические преимущества и простоту в выполнении, достоверных различий по частоте рецидивов/осложнений и общей выживаемости для лазерного лечения, в сравнении с традиционным хирургическим методом, не было отмечено [56]. Кроме того, использование лазерной деструкции в виде монотерапии, показало более частое развитие рецидивов ЭРП (67%) по сравнению с комбинацией с широким иссечением (33%) [58].

### **Другие методы лечения**

В литературе о лечении ЭРП имеются данные о возможности использования в качестве альтернативы хирургическому методу ингибиторов фактора роста эпидермиса 2 (HER-2/neu) [59-60], а также описание позитивных клинических случаев применения антагонистов стероидных гормонов [61] и эстрогенных рецепторов [62].

Важно отметить, что полученные недавно данные о потенциально хорошей эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек (Ипилиумаба и Ниволумаба) представляются многообещающими для дальнейшего изучения возможностей применения этих препаратов при метастазирующей форме ЭРП [63-

64].

### Заключение

Экстрамаммарный рак Педжета является относительно редким заболеванием с недостаточно изученным патогенезом. Именно поэтому очень сложно исследовать эффективность того или иного метода лечения или разработать единые протоколы на основании контролируемых рандомизированных исследований. Диагностика заболевания должна основываться на гистопатологическом исследовании и цитогенетическом анализе. Важной составляющей лечебных мероприятий является мониторинг рецидивов заболевания, которые возникают с высокой частотой, в связи с чем, возникает необходимость повторных курсов лечения и комбинирования различных методов лечения, с учетом их возможных побочных эффектов. Самыми важными прогностическими факторами при ЭРП являются уровень инвазии и степень поражения лимфоузлов. Для метастатического заболевания до настоящего момента не предложены эффективные методы лечения, что требует дальнейшего изучения данной темы.

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the author.

### Участие авторов

Все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи.

Концепция и дизайн статьи — О.О. Емельянова, А.Д. Зикирходжаев, Э.К. Сарибекян, Е.В. Филоненко; сбор и обработка материала — О.О. Емельянова, А.Д. Зикирходжаев, Э.К. Сарибекян, Е.В. Филоненко; написание текста — О.О. Емельянова, А.Д. Зикирходжаев, Э.К. Сарибекян, Е.В. Филоненко; редактирование — О.О. Емельянова.

### Authors' participation:

All authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Concept and design of the study – Olga O. Emelyanova, Aziz D. Zikirjahodzhaev, Erik K. Saribekyan, Elena V. Filonenko; collection and processing of material – Olga O. Emelyanova, Aziz D. Zikirjahodzhaev, Erik K. Saribekyan, Elena V. Filonenko. Text writing – Olga O. Emelyanova, Aziz D. Zikirjahodzhaev, Erik K. Saribekyan, Elena V. Filonenko; editing – Olga O. Emelyanova.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Conflict of interest:** The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

### Литература/References

1. Simonds RM, Segal RJ, Sharma A. Extramammary Paget's disease: a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2019;58(8):871–879. doi: 10.1111/ijd.14328
2. O’Kelly F, Lundon D, Hegarty PK. Extramammary Paget’s disease. In: Pagliaro L, editor. *Rare Genitourinary Tumors*. Vol. 44. Cham: Springer International Publishing; 2016. P. 379.
3. Morris CR, Hurst EA. Extramammary Paget Disease: A Review of the Literature—Part I: History, Epidemiology, Pathogenesis, Presentation, Histopathology, and Diagnostic Work-up. *Dermatol Surg*. 2020;46(2):151–158. doi: 10.1097/DSS.0000000000002064
4. St Claire K, Hoover A, Ashack K, Khachemoune A. Extramammary Paget disease. *Dermatol Online J*. 2019;25(4):13030/qt7qg8g292.
5. Lam C, Funaro D. Extramammary Paget's disease: Summary of current knowledge. *Dermatol Clin*. 2010;28(4):807–826. doi: 10.1016/j.det.2010.08.002
6. Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *BJOG*. 2005;112(3):273–279. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00438.x
7. Ohara K, Fujisawa Y, Yoshino K, Kiyohara Y, Kadono T, Murata Y, et al. A proposal for a TNM staging system for extramammary Paget disease: Retrospective analysis of 301 patients with invasive primary tumors. *J Dermatol Sci*. 2016;83(3):234–239. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.06.004
8. Konstantinova AM, Kazakov DV. Extramammary Paget disease of the vulva. *Semin Diagn Pathol*. 2021;38(1):50687. doi: 10.1053/j.semmp.2020.09.007
9. Kibbi N, Owen JL, Worley B, Wang JX, Harikumar V, Downing MB, et al. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Extramammary Paget Disease. *JAMA Oncol*. 2022;8(4):618–628. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.7148
10. Wang YC, Li AF, Yang SH, Ma HH, Liang WY. Perianal Paget's Disease: The 17-Year-Experience of a Single Institution in Taiwan. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:2603279. doi: 10.1155/2019/2603279
11. Guidi GJ, Pinto de Sousa J, Marques R, Ferreira C. Perianal Paget's disease: one century later and still a challenge. *BMJ Case Rep*. 2021;14(2):e240435. doi: 10.1136/bcr-

2020-240435

12. Cassol OS, Pastorello J, de Oliveira B, Montagna S, Pietrobelli VL. Perianal Paget's disease. *J Coloproctol.* 2019;39(3):262–264. doi: 10.1016/j.jcol.2019.05.011
13. Merritt BG, Degeysys CA, Brodland DG. Extramammary Paget Disease. *Dermatol Clin.* 2019;37(3):261–267. doi: 10.1016/j.det.2019.02.002
14. Ishizuki S, Nakamura Y. Extramammary Paget's Disease: Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment with Focus on Recent Developments. *Curr Oncol.* 2021;28(4):2969–2986. doi: 10.3390/curroncol28040260.
15. Damavandy AA, Terushkin V, Zitelli JA, Brodland DG, Miller CJ, Etkorn JR, et al. Intraoperative Immunostaining for Cytokeratin-7 During Mohs Micrographic Surgery Demonstrates Low Local Recurrence Rates in Extramammary Paget's Disease. *Dermatol Surg.* 2018;44(3):354–364. doi: 10.1097/DSS.0000000000001355
16. Adashek JJ, Leonard A, Nealon SW, Krishnan A, Mosiello GC, Dhillon J, et al. Extramammary Paget's disease: what do we know and how do we treat? *Can J Urol.* 2019;26(6):10012–10021.
17. Morris CR, Hurst EA. Extramammary Paget's Disease: A Review of the Literature Part II: Treatment and Prognosis. *Dermatol Surg.* 2020;46(3):305–311. doi: 10.1097/DSS.0000000000002240
18. Wollina U, Goldman A, Bieneck A, Abdel-Naser MB, Petersen S. Surgical Treatment for Extramammary Paget's Disease. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(6):27. doi: 10.1007/s11864-018-0545-x
19. Padrnos L, Karlin N, Halfdanarson TR. Mayo Clinic Cancer Center Experience of Metastatic Extramammary Paget Disease 1998–2012. *Rare Tumors.* 2016;8(4):6804. doi: 10.4081/rt.2016.6804
20. Willman JH, Golitz LE, Fitzpatrick JE. 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
21. Belousova IE, Kazakov DV, Michal M, Suster S. Vulvar toker cells: the long-awaited missing link: a proposal for an origin-based histogenetic classification of extramammary paget disease. *Am J Dermatopathol.* 2006;28(1):84–86. doi: 10.1097/01.dad.0000194052.65695.fl
22. Kajtezovic S, Walker AR, Hjalmarsson B, Bell SG, Everett E, Wong C. Management of secondary Paget's disease of the vulva associated with transitional cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022;148(7):1697–1702. doi: 10.1007/s00432-022-04007-z



23. Preti M, Micheletti L, Borella F, Cosma S, Marrazzu A, Gallio N, et al. Vulvar Paget's disease and stromal invasion: Clinico-pathological features and survival outcomes. *Surg Oncol*. 2021;38:101581. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101581
24. Nitecki R, Davis M, Watkins JC, Wu YE, Vitonis AF, Muto MG, et al. Extramammary Paget Disease of the Vulva: A Case Series Examining Treatment, Recurrence, and Malignant Transformation. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(3):632–638. doi: 10.1097/IGC.0000000000001189
25. Urano-Takaoka M, Sumida H, Miyagawa T, Awaji K, Nagai K, Omatsu J, et al. Serum Cytokeratin 18 as a Metastatic and Therapeutic Marker for Extramammary Paget's Disease. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00636. doi: 10.2340/actadv.v101.866
26. Kozera EK, Kossard S, Frew JW. Extramammary Paget's disease: Harbinger of internal malignancy. *Aust J Gen Pract*. 2022;51(5):351–352. doi: 10.31128/AJGP-05-21-5981
27. Kang Z, Xu F, Zhang QA, Wu Z, Zhang X, Xu J, et al. Oncogenic mutations in extramammary Paget's disease and their clinical relevance. *Int J Cancer*. 2013;132(4):824–831. doi: 10.1002/ijc.27738
28. Gatalica Z, Vranic S, Krušlin B, Poorman K, Stafford P, Kacerovska D, et al. Comparison of the biomarkers for targeted therapies in primary extra-mammary and mammary Paget's disease. *Cancer Med*. 2020;9(4):1441–1450. doi: 10.1002/cam4.2820
29. Angelico G, Santoro A, Inzani F, Straccia P, Arciuolo D, Mulè A, et al. Hormonal Environment and HER2 Status in Extra-Mammary Paget's Disease (eMPD): A Systematic Literature Review and Meta-Analysis with Clinical Considerations. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(12):1040. doi: 10.3390/diagnostics10121040
30. Ito T, Kaku-Ito Y, Furue M. The diagnosis and management of extramammary Paget's disease. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(6):543–553. doi: 10.1080/14737140.2018.1457955
31. Weston GK, Murphy MJ. Aberrant Melan-A Expression in Extramammary Paget Disease. *Am J Dermatopathol*. 2021;43(11):845–846. doi: 10.1097/DAD.0000000000001943
32. Zhao Y, Gong X, Li N, Zhu Q, Yu D, Jin X. Primary extramammary Paget's disease: a clinicopathological study of 28 cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019;12(9):3426–3432.
33. 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(2):313–318. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08314.x

34. van Delft LCJ, Nelemans PJ, van Loo E, Abdul Hamid M, Kelleners-Smeets NWJ. The illusion of conventional histological resection margin control. *Br J Dermatol.* 2019;180(5):1240–1241. doi: 10.1111/bjd.17510
35. Zollo JD, Zeitouni NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol.* 2000;142(1):59–65. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03242.x
36. Wang Z, Lu M, Dong GQ, Jiang YQ, Lin MS, Cai ZK, et al. Penile and scrotal Paget's disease: 130 Chinese patients with long-term follow-up. *BJU Int.* 2008;102(4):485–488. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07575.x
37. Edey KA, Allan E, Murdoch JB, Cooper S, Bryant A. Interventions for the treatment of Paget's disease of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6(6):CD009245. doi: 10.1002/14651858.CD009245.pub3
38. Lam C, Funaro D. Extramammary Paget's disease: Summary of current knowledge. *Dermatol Clin.* 2010;28(4):807–826. doi: 10.1016/j.det.2010.08.002
39. Bae JM, Choi YY, Kim H, Oh BH, Roh MR, Nam K, et al. Mohs micrographic surgery for extramammary Paget disease: a pooled analysis of individual patient data. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):632–637. doi: 10.1016/j.jaad.2012.12.960
40. Kim SJ, Thompson AK, Zubair AS, Otley CC, Arpey CJ, Baum CL, et al. Surgical Treatment and Outcomes of Patients With Extramammary Paget Disease: A Cohort Study. *Dermatol Surg.* 2017;43(5):708–714. doi: 10.1097/DSS.0000000000001051
41. Sroa N, Campbell S, Ravitskiy L. Immunohistochemistry in mohs micrographic surgery: a review of the literature. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009;2(7):37–42.
42. Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA. Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):767–773. doi: 10.1016/j.jaad.2004.07.004
43. Ye JN, Rhew DC, Yip F, Edelstein L. Extramammary Paget's disease resistant to surgery and imiquimod monotherapy but responsive to imiquimod combination topical chemotherapy with 5-fluorouracil and retinoic acid: a case report. *Cutis.* 2006;77(4):245–250.
44. 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(1):21–24. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29001.x
45. Filonenko EV. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010-2020. *Biomedical Photonics.* 2021;10(4):4–22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-4-22

46. Filonenko EV, Grigoryevykh NI, Ivanova-Radkevich VI. Photodynamic therapy for facial skin cancer developed in the zone of previous radiotherapy (clinical case). *Biomedical Photonics*. 2021;10(2):42–50. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-2-42-50
47. Stasenko M, Jayakumaran G, Cowan R, Broach V, Chi DS, Rossi A, et al. Genomic Alterations as Potential Therapeutic Targets in Extramammary Paget's Disease of the Vulva. *JCO Precis Oncol*. 2020;4:PO.20.00073. doi: 10.1200/PO.20.00073
48. Sawada M, Kato J, Yamashita T, Yoneta A, Hida T, Horimoto K, et al. Imiquimod 5% cream as a therapeutic option for extramammary Paget's disease. *J Dermatol*. 2018;45(2):216–219. doi: 10.1111/1346-8138.14117
49. Tagliaferri L, Casà C, Macchia G, Pesce A, Garganese G, Gui B, et al. The Role of Radiotherapy in Extramammary Paget Disease: A Systematic Review. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(4):829–839. doi: 10.1097/IGC.0000000000001237
50. Tolia M, Tsoukalas N, Sofoudis C, Giaginis C, Spyropoulou D, Kardamakis D, et al. Primary extramammary invasive Paget's vulvar disease: what is the standard, what are the challenges and what is the future for radiotherapy? *BMC Cancer*. 2016;16:563. doi: 10.1186/s12885-016-2622-5
51. Hata M, Omura M, Koike I, Wada H, Miyagi E, Tayama Y, et al. Role of radiotherapy as curative treatment of extramammary Paget's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(1):47–54. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.073
52. Hirai I, Tanese K, Nakamura Y, Ishii M, Kawakami Y, Funakoshi T. Combination Cisplatin-Epirubicin-Paclitaxel Therapy for Metastatic Extramammary Paget's Disease. *Oncologist*. 2019;24(6):e394–e396. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0856
53. Nakamura K, Nakamura M, Kato H, Morita A. Low-dose 5-fluorouracil/cisplatin therapy as conversion chemotherapy for advanced extramammary Paget's disease. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020;36(4):287–288. doi: 10.1002/kjm2.12168
54. Oashi K, Tsutsumida A, Namikawa K, Tanaka R, Omata W, Yamamoto Y, et al. Combination chemotherapy for metastatic extramammary Paget disease. *Br J Dermatol*. 2014;170(6):1354–1357. doi: 10.1111/bjd.12788
55. Cai H, Xu W, Yu B, Li X, Zhu L, Xu Z, et al. Docetaxel Combined With Cisplatin for Metastatic Extramammary Paget Disease. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(4):e899–e901. doi: 10.1016/j.clgc.2018.03.004
56. Ziyao L, Deyong Y, Xiangyu C, Huafeng Z, Hafeez A, Jianbo W, et al. Clinical research of holmium laser therapy in extramammary Paget's disease. *Laser Med Sci*. 2014;29(6):1907–1912. doi: 10.1007/s10103-014-1599-z
57. Choi JB, Yoon ES, Yoon DK, Kim DS, Kim JJ, Cho JH. Failure of carbon dioxide

laser treatment in three patients with penoscrotal extramammary Paget's disease. *BJU Int.* 2001;88(3):297–298. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02326.x

58. Louis-Sylvestre C, Haddad B, Paniel BJ. Paget's disease of the vulva: results of different conservative treatments. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;99(2):253–255. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00394-3

59. Bartoletti M, Mazzeo R, De Scordilli M, Del Fabro A, Vitale MG, Bortot L, et al. Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) is a potential therapeutic target in extramammary Paget's disease of the vulva. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2020;30(11):1672–1677. doi: 10.1136/ijgc-2020-001771

60. Karam A, Berek JS, Stenson A, Rao J, Dorigo O. HER-2/neu targeting for recurrent vulvar Paget's disease A case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 2008;111(3):568–571. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.12.014

61. Yoneyama K, Kamada N, Kinoshita K, Kawashima T, Otani M, Endo H, et al. Androgen-deprivation regimen for multiple bone metastases of extramammary Paget disease. *Br J Dermatol.* 2005;153(4):853–855. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06865.x

62. Iijima M, Uhara H, Ide Y, Sakai S, Onuma H, Muto M, et al. Estrogen-receptor-alpha-positive extramammary Paget's disease treated with hormonal therapy. *Dermatology.* 2006;213(2):144–146. doi: 10.1159/000093854.

63. Guercio BJ, Iyer G, Kidwai WZ, Lacouture ME, Ghafoor S, Rossi AM, et al. Treatment of Metastatic Extramammary Paget Disease with Combination Ipilimumab and Nivolumab: A Case Report. *Case Rep Oncol.* 2021;14(1):430–438. doi: 10.1159/000514345

64. Borella F, Preti M, Bertero L, Collelli G, Castellano I, Cassoni P, et al. Is There a Place for Immune Checkpoint Inhibitors in Vulvar Neoplasms? A State of the Art Review. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):190. doi: 10.3390/ijms22010190

## Контактная информация

Автор, ответственный за переписку:

**\*Емельянова Ольга Олеговна;**  
адрес: Россия, 125284, г. Москва,  
2-й Боткинский проезд, д. 3;  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1276-4513>; **e-mail:**  
[yemelyanova-olya@list.ru](mailto:yemelyanova-olya@list.ru)

**\*Olga O. Emelyanova;** адрес: 2nd  
Botkinsky proezd, 3, 125284  
Moscow, Russia; **ORCID:**  
<https://orcid.org/0000-0002-1276-4513>; **e-mail:** [yemelyanova-olya@list.ru](mailto:yemelyanova-olya@list.ru)

Соавторы:	
<p>Зикирходжаев Азиз Дильшодович, д.м.н.; <b>ORCID:</b> <a href="https://orcid.org/0000-0001-7141-2502">https://orcid.org/0000-0001-7141-2502</a>; <b>eLibrary SPIN:</b> 8421-0364; <b>e-mail:</b> azizz@mail.ru</p>	<p>Aziz D. Zikirjahodzhaev, MD, Dr. Sci. (Med.); <b>ORCID:</b> <a href="https://orcid.org/0000-0001-7141-2502">https://orcid.org/0000-0001-7141-2502</a>; <b>eLibrary SPIN:</b> 8421-0364; <b>e-mail:</b> azizz@mail.ru</p>
<p>Сарибекян Эрик Карлович, д.м.н.; <b>ORCID:</b> <a href="https://orcid.org/0000-0003-0827-7998">https://orcid.org/0000-0003-0827-7998</a>; <b>eLibrary SPIN:</b> 3491-0586; e-mail: mammolog3@yandex.ru</p>	<p>Erik K. Saribekyan, MD, Dr. Sci. (Med.); <b>ORCID:</b> <a href="https://orcid.org/0000-0003-0827-7998">https://orcid.org/0000-0003-0827-7998</a>; <b>eLibrary SPIN:</b> 3491-0586; e-mail: mammolog3@yandex.ru</p>
<p>Филоненко Елена Вячеславовна, д.м.н., профессор; <b>ORCID:</b> <a href="https://orcid.org/0000-0001-8506-7455">https://orcid.org/0000-0001-8506-7455</a>; <b>eLibrary SPIN:</b> 6868-9605; e-mail: derkul23@yandex.ru</p>	<p>Elena V. Filonenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; <b>ORCID:</b> <a href="https://orcid.org/0000-0001-8506-7455">https://orcid.org/0000-0001-8506-7455</a>; <b>eLibrary SPIN:</b> 6868-9605; e-mail: derkul23@yandex.ru</p>

Ahead of Print