

# Дерматомиозит и полимиозит у больных раком молочной железы: клинические случаи

И.П.Ганьшина<sup>✉1</sup>, Л.Г.Жукова<sup>1</sup>, Э.З.Бурневич<sup>2</sup>, О.О.Гордеева<sup>1</sup>, О.Е.Кондратьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>✉</sup>ganshinainna77@mail.ru

Дерматомиозит и полимиозит – это аутоиммунные заболевания, характеризующиеся поражением скелетной мускулатуры и кожных покровов. Чаще всего эта патология выявляется как самостоятельное заболевание, однако в литературе описана ассоциация между дерматомиозитом, полимиозитом и злокачественными новообразованиями. Представлены клинические наблюдения двух пациенток, у одной из которых дерматомиозит и рак молочной железы манифестировали одновременно, у другой – развитие полимиозита предшествовало рецидиву заболевания после длительно сохраняющейся ремиссии. Также описаны диагностические и терапевтические возможности для обеих патологий.

**Ключевые слова:** дерматомиозит, рак молочной железы, паранеопластический синдром, анти-HER2 терапия.

**Для цитирования:** Ганьшина И.П., Жукова Л.Г., Бурневич Э.З. и др. Дерматомиозит и полимиозит у больных раком молочной железы: клинические случаи. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 42–44.

## Case reports

### Dermatomyositis and polymyositis in breast cancer patients: a case reports

I.P.Ganshina<sup>✉1</sup>, L.G.Zhukova<sup>1</sup>, E.Z.Burnevitch<sup>2</sup>, O.O.Gordeeva<sup>1</sup>, O.E.Kondratieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

<sup>✉</sup>ganshinainna77@mail.ru

#### Abstract

Dermatomyositis and polymyositis are an autoimmune disease which is characterized by proximal skeletal muscle weakness, muscle inflammation and associated with a variety of skin manifestations. Both autoimmune conditions are mainly observed as an independent disease, though an association between dermato- and polymyositis and malignancy were described. Case reports of two patients are presented, in one of which dermatomyositis and breast cancer were manifested simultaneously, in the other – the development of polymyositis preceded the recurrence of the disease after a long-term remission. Also diagnostic and therapeutic options of both conditions are shown.

**Key words:** dermatomyositis, polymyositis, breast cancer, paraneoplastic syndrome, anti-HER2 therapy.

**For citation:** Ganshina I.P., Zhukova L.G., Burnevitch E.Z. et al. Dermatomyositis and polymyositis in breast cancer patients: a case reports. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 42–44.

Дерматомиозит и полимиозит – это системные воспалительные заболевания с неизвестной этиологией, поражающие как мышцы скелета (чаще всего проксимальные), так и кожный покров, характеризующиеся наличием аутоантител, определяемых в крови пациента [1].

Эта аутоиммунная патология может быть ассоциирована с рядом других нозологий: артриты системных заболеваний, интерстициальное заболевание легких, синдром Рейно. В литературе описана возможная ассоциация данных аутоиммунных состояний, более выраженная при дерматомиозите, со злокачественными заболеваниями. Риск развития злокачественного процесса составляет 4,4 для пациентов с дерматомиозитом и 2,1 – для пациентов с полимиозитом [2]. Вероятность выявить злокачественное новообразование у пациента с дерматомиозитом в 5–7 раз выше, чем у пациента, не имеющего этой системной патологии [3]. Чаще всего выявляются следующие новообразования: рак шейки матки, легкого, яичников, поджелудочной железы, мочевого пузыря, желудка – суммарно на их долю приходится 70%

всех карцином у пациентов с дерматомиозитом [4]. Злокачественное новообразование может быть диагностировано как до, так и после установки диагноза дермато- или полимиозита, при этом дерматомиозит чаще выявляется одновременно с установлением диагноза злокачественной опухоли или в течение 1 года, в то время как развитие полимиозита более характерно уже в процессе терапии злокачественной опухоли и может отражать активность новообразования. Таким образом, пациенты с впервые выявленным дерматомиозитом должны быть обследованы на предмет наличия злокачественного новообразования, а развитие этих аутоиммунных состояний (прежде всего полимиозита) уже в процессе терапии опухоли может являться первым признаком прогрессирования болезни, что требует более тщательного наблюдения за подобными больными.

К клиническим проявлениям полимиозита и дерматомиозита относятся симметричная слабость в проксимальных скелетных мышцах, миалгии, эритематозные высыпания, симптом Готтрона, пойкилодермия, а также дисфагия,

Рис. 1. Внешний вид больной до начала терапии.



Рис. 2. Вид кистей рук до начала лечения.



Рис. 3. Внешний вид больной в процессе терапии глюкокортикоидами.



Рис. 4. Вид кистей рук в процессе терапии глюкокортикоидами.



полиартрит, синдром Рейно и кальциноз кожи (более характерен для ювенильных форм). Следует помнить также и о вовлечении сердечной мышцы в системный процесс. Чаще всего это характеризуется наличием аритмий и нарушениями в проводящей системе сердца, однако в целом пациенты, страдающие дерматомиозитом, имеют повышенный риск развития инфаркта миокарда [5]. До 1/3 пациентов могут иметь клинические проявления антисинтеза синдрома, характеризующегося острым началом, наличием жара, снижением массы тела, системным артритом, полимиозитом и синдромом Рейно [6].

В лабораторных анализах чаще всего на себя обращает внимание повышение мышечных ферментов: креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы, аспаргатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ). Уровень КФК у пациентов, не получавших системной терапии, может быть повышен более чем в 10 раз. Кроме того, возможно определение в крови пациента миозит-специфических антител: антисинтезные антитела, анти-SRP-антитела, анти-Mi2-антитела [7, 8]. К другим диагностическим тестам относятся гистологическое исследование мышечной ткани, электромиография, а также магнитно-резонансная томография, которые позволяют выявить отек, фиброз и кальциноз мышечной ткани.

Основой терапии и полимиозита, и дерматомиозита является назначение системных глюкокортикостероидов. Также возможно назначение иммуносупрессивных препаратов, таких как азатиоприн и метотрексат, для тех пациентов, кому назначение стероидов противопоказано. Несмотря на то, что кожные проявления дерматомиозита купируются на фоне терапии стероидами, зуд, особенно беспокоящий пациентов, может потребовать отдельной терапии: антигистаминных препаратов, amitриптилина и т.д. Важно также назначение сопутствующей терапии, направленной на нивелирование нежелательных явлений системной терапии стероидами, таких как остеопороз.

HER2-положительный рак молочной железы (РМЖ) – это один из самых агрессивных подтипов РМЖ, склонный к быстрому регионарному и отдаленному метастазированию, выявляемый чаще всего на более поздних стадиях, чем люминальные подтипы, и характеризующийся чувствительностью к таргетной терапии [9, 10]. В мировой литературе описаны лишь единичные случаи ассоциации дерматомиозита или полимиозита и РМЖ, в том числе HER2-положительного [11]. В связи с этим мы полагаем, что представляемые клинические случаи – это уникальные наблюдения, демонстрирующие возможности терапии этой сочетанной патологии.

### Клинический случай 1

Пациентка Х., 50 лет, обратилась в клинику в октябре 2017 г. В начале октября отметила появление плотного новообразования в левой подмышечной области. При осмотре в ткани левой молочной железы определяется плотный узел до 5 см в диаметре, кожа над образованием слегка отечна.

В правой молочной железе узловые образования не пальпируются. В левой аксиллярной области пальпируется вколоченный конгломерат размером до 3 см, болезненный при пальпации. Другие лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. При гистологическом исследовании узла в молочной железе – инфильтративный рак неспецифического типа 3-й степени злокачественности. Рецепторы эстрогенов (РЭ) 0б, рецепторы прогестерона (РП) 0б, HER2 «3+», Ki-67 – 97%. При дообследовании данных об отдаленных метастазах не получено. Установлен клинический диагноз: рак левой молочной железы – T4N2M0. Обращала на себя внимание также эритематозная сыпь на коже лица (щеки, крылья носа), груди, пальцев рук, которая впервые появилась в середине октября (рис. 1, 2). Кроме того, при поступлении в клинику пациентку беспокоили выраженная мышечная слабость и боли в ногах (преимущественно в четырехглавых мышцах).

По данным лабораторных исследований клинически значимых отклонений в общем анализе крови, мочи, коагулограммы не выявлено. В биохимическом анализе повышение трансаминаз 2-й степени: АСТ до 227 Ед/л, АЛТ до 93,5 Ед/л, повышение билирубина отмечено не было. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) печени данных о диффузном процессе или наличии узловых образований не получено. Учитывая совокупность клинических и лабораторных данных, был заподозрен дерматомиозит, проведен анализ на КФК. По данным анализа КФК – 4680 Ед/л. Пациентке была начата стероидная терапия – преднизолон 0,5 мг/кг в сутки.

В связи с тем, что повышение трансаминаз было связано с системным процессом, а не повреждением печени, а также учитывая агрессивный подтип опухоли, было принято решение о начале специфического противоопухолевого лечения по схеме доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб с поддержкой гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

В течение 1-й недели после начала терапии глюкокортикоидами пациентка отметила выраженное снижение болевого синдрома, мышечной слабости, однако по данным биохимического анализа крови трансаминазы продолжали расти: АЛТ до 125 Ед/л, АСТ – до 283 Ед/л. Через 3 нед после начала 1-го курса химиотерапии достигнуто выраженное снижение плотности и размеров пальпируемого узла в левой молочной железе. Наряду с наблюдаемым эффектом противоопухолевой терапии по данным биохимического анализа крови определялись снижение АСТ до 107 Ед/л, АЛТ – до 80 Ед/л, КФК – 1024 Ед/л, а также значимое уменьшение кожных проявлений дерматомиозита (рис. 3, 4). В декабре 2017 г. пациентка начала 2-й запланированный курс химиотаргетной терапии и продолжила прием системных глюкокортикоидов с постепенным снижением дозы преднизолона.

Данное клиническое наблюдение представлено, прежде всего, для демонстрации индивидуального подхода к пациенту и его клинической ситуации. Имея данные, не укладывающиеся в классическую картину основного заболевания,

на наш взгляд, стоит продолжать диагностический поиск и обсуждать возможные решения со специалистами смежных клинических направлений.

Интересно также и то, что клинические проявления сопутствующего заболевания (дерматомиозита) регрессировали не только на фоне стероидной терапии, но и ответили на противоопухолевое лечение. Таким образом, уделяя достаточное внимание как основному заболеванию, так и сопутствующей патологии, можно не только добиться хороших результатов лечения, но и улучшить качество жизни пациента.

### Клинический случай 2

В мае 2004 г. у больной К, 44 года, был установлен диагноз: рак левой молочной железы T4N2M0. По данным гистологического исследования – инфильтративный протоковый рак 2-й степени злокачественности; при иммуногистохимическом исследовании экспрессии PЭ и PП не выявлено, HER2 «3+». В рамках международного исследования NOAH (была рандомизирована в группу терапии без трастузумаба) больная получила 10 курсов неoadъювантной химиотерапии: 3 цикла доксорубин + Таксол, далее 4 курса Таксола и еще 3 курса CMF. На фоне лечения опухоль стала операбельной, и 25.02.2005 была выполнена радикальная мастэктомия слева. По результатам гистологического исследования – резидуальная опухоль без признаков лечебного патоморфоза с инфильтрацией кожи, множественными внутриорганными метастазами, в 3 из 10 изученных лимфоузлов – метастазы. В послеоперационном периоде длительное время сохранялась зона диастаза шва, и в октябре 2005 г. цитологически был подтвержден рецидив в послеоперационном рубце (около 1 см). 10 ноября 2005 г. выполнено иссечение рецидива. При гистологическом исследовании – опухолевый узел имеет строение протокового инфильтративного рака, растет в фиброзно-жировой и поперечно-мышечной ткани с периневральным ростом, рост опухоли среди остатков шовного материала, в нижнем и боковом крае резекции разрастание опухоли. Иммуногистохимическое исследование: PЭ и PП отрицательные, HER2 «3+». В декабре 2005 г. проведена лучевая терапия на область послеоперационного рубца и зоны регионарного метастазирования: суммарная очаговая доза 50 иГр. С января по май 2006 г. проведено 4 курса карбоплатин + паклитаксел, в течение 1 года (по февраль 2007 г.) применялся трастузумаб.

В феврале 2012 г. вновь выявлен метастаз в мягкие ткани в области рукоятки грудины 4,4x2,9 см. По данным гистологического исследования – инфильтративный протоковый рак с лимфоинвазией; иммуногистохимическое исследование: PЭ – 0б, PП – 0б, HER2 «2+»/FISH+, Ki-67 – 40%. По октябрь 2012 г. больная получила 9 курсов доцетаксел + эверолимус, возобновлено применение трастузумаба. На фоне лечения достигнут выраженный эффект, опухоль уменьшилась до

2,0x1,6 см. В декабре 2012 г. проведена лучевая терапия на область рецидива по левому краю грудины, суммарная очаговая доза 56 иГр. Терапия трастузумабом продолжалась до апреля 2017 г.

В апреле 2017 г. отмечено повышение АЛТ до 123 Ед/л, АСТ – до 175 Ед/л. Вирусная природа повышения печеночных ферментов была исключена. При обследовании отмечено увеличение размеров рецидивной опухоли. По данным УЗИ определяется образование размером 5,2x1,9 см, неоднородной структуры с активным кровотоком. Получена цитологическая верификация рецидива. По данным иммуноцитохимического исследования опухоль рецептор-отрицательная и HER2-положительна. С июня 2017 г. начата терапия карбоплатин АUC-5 + Кадсила. После 1-го курса отмечено повышение АЛТ до 202 Ед/л и АСТ – до 308 Ед/л. Начата дезинтоксикационная и гепатотропная терапия, на фоне которой удалось снизить уровень печеночных ферментов до 109 и 145 Ед/л соответственно и продолжить противоопухолевое лечение.

Однако в ноябре вновь отмечено повышение и АЛТ, и АСТ. Несмотря на проводимую дезинтоксикационную и гепатотропную терапию, сохранялся повышенный, в пределах 2-й степени, уровень АЛТ (129 Ед/л) и АСТ (165 Ед/л), уровень  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы сохранялся в пределах нормы. С целью уточнения природы отмечаемых лабораторных изменений была выполнена биопсия печени. По результатам гистологического исследования биоптата печени – частицы ткани печени с очагом фиброза вокруг внутрипеченочного желчного протока, элементы опухолевого роста не выявлены.

После исключения токсического, инфекционного и опухолевого генеза повышения печеночных ферментов 23.11.2017 был определен уровень КФК и составил 2702 Ед/л. Совокупность клинических и лабораторных данных позволила выставить диагноз паранеоплазматического полимиозита. Начата терапия преднизолоном по 40 мг/сут. на фоне чего уже через 2 нед уровень КФК снизился до 1813 Ед/л, также отмечено снижение и уровня АЛТ до 65,1 Ед/л и АСТ – до 122 Ед/л. Пациентка продолжает получать химиотерапию в прежнем режиме, нарастает положительная динамика в виде сокращения размеров рецидивной опухоли. Ретроспективно можно говорить о том, что у данной больной паранеоплазматический полимиозит оказался первым проявлением прогрессирования болезни после длительной ремиссии.

Итак, дерматомиозит и полимиозит при РМЖ могут являться проявлениями паранеоплазматического синдрома как при манифестации болезни, так и предшествовать рецидиву заболевания. Повышение печеночных ферментов, не связанное с поражением печени, нетипичная сыпь и неврологическая симптоматика должны нацелить врача на подозрение о наличии паранеоплазматического процесса, в том числе и дерматомиозита или полимиозита.

### Литература/References

- Dalakas MC, Hobbfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362 (9388): 971.
- Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1855–9.
- Barnes BE, Maurer B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med* 1976; 84 (1): 68.
- Sigurgeirsson B, Lindelöf B et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992; 326 (6): 363.
- Rai SK, Choi HK et al. Risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in adults with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55 (3): 461–9. Epub 2015 Sep 30.
- Mimori T, Imura Y et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19 (6): 523.
- Brouwer R, Hengstman GJ et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (2): 116.
- Koenig M, Fritzler MJ et al. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 (4): R78.
- Колыдина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). *Современ. онкология*. 2014; 4: 10–21. / Koliadina IV, Poddubnaia IV. Sovremennye vozmozhnosti terapii HER2-polozhitel'nogo raka molochnoi zhelezy (po materialam klinicheskikh issledovaniy). *Sovremen. onkologiya*. 2014; 4: 10–21. [in Russian]
- Колыдина И.В., Поддубная И.В. и др. Гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое и прогностическое значение. Злокачественные опухоли. 2015; 1: 31–42. / Koliadina IV, Poddubnaia IV. i dr. Geterogenost' raka molochnoi zhelezy I stadii: biologicheskoe i prognosticheskoe znachenie. *Zlokachestvennye opukholi*. 2015; 1: 31–42. [in Russian]
- Hendren E, Vinik O. Breast cancer and dermatomyositis: a case study and literature review. *Curr Oncol* 2017; 24 (5): e429–e433.

### Сведения об авторах

**Ганьшина Инна Петровна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru  
**Жукова Людмила Григорьевна** – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Бурневич Эдуард Збигневич** – канд. мед. наук, доцент каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»  
**Гордеева Ольга Олеговна** – аспирант отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Кондратьева Оксана Евгеньевна** – ординатор отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»