

# Extramamární Pagetova choroba vulvy – popis případu

Tatarková I., Cetkovská P., Pizinger K.

Dermatovenerologická klinika LF UK a FN, Plzeň  
přednosta prof. MUDr. Karel Pizinger, CSc.

## SOUHRN

Extramamární Pagetova choroba je vzácný karcinom vyskytující se nejčastěji u žen po menopauze. Postiženy bývají především lokality s apokrinními žlázami. Obvykle jde o pomalu rostoucí invazivní či neinvazivní lézi působící u většiny pacientů pouze pruritus postižené oblasti. V jedné čtvrtině případů bývá přidružen jiný nádor, a to nejčastěji karcinom urogenitální, gastrointestinální a prsu. Pagetova choroba vulvy tvoří méně než 1 % všech maligních tumorů vulvy. V našem popisovaném případě byla diagnóza této vzácné neoplazie stanovena až po 6 letech trvání.

**Klíčová slova:** Pagetova choroba – extramamární forma

## SUMMARY

### Extramammary Vulvar Paget's Disease – Case Report

Extramammary Paget's disease (EPD) represents an uncommon carcinoma that occurs mainly in the postmenopausal Caucasian women. Apocrine gland-bearing areas are predominantly affected. The condition tends to occur as a slowly growing, invasive or noninvasive, mostly pruritic, lesion. In 25% EPD is associated with underlying internal malignancies mostly genitourinary, gastrointestinal or breast carcinoma. Vulvar Paget's disease accounts for less than 1% of all vulvar malignancies. In our case the diagnosis of this rare carcinoma was delayed for 6 years.

**Key words:** extramammary Paget's disease

Čes-slov Derm, 87, 2012, No. 2, p. 53–55

## ÚVOD

Extramamární Pagetova choroba je vzácný, pomalu rostoucí epidermální adenokarcinom ne zcela jasného původu. Nejspíše se jedná o více seskupených chorobných jednotek [9]. Nejčastěji se vyskytuje u postmenopauzálních žen ve věku 60–70let [8]. Postiženy bývají především lokality s apokrinními žlázami, u žen vulva, u mužů skrotum, u obou pohlaví může být postižena oblast perianální, perigenitální a axilární [7]. Popsána však byla také lokalizace v tříslech, na stehnech, na očním víčku, v zevním zvukovodu a na nose.

## POPIS PŘÍPADU

Pacientkou byla 62letá žena odeslaná spádovým dermatologem pro silně svědící ložisko na genitálu. Podle nemocné potíže přetrvávaly asi 6 let a opakovaně byla léčena topickými steroidy a antimykotiky, po kterých se ale nález nelepšil. V anamnéze uvedla cholecystektomii v r. 1972, kyretáže v období menopauzy v r. 2000 a tonsilektomii v r. 2008. Posledních 5 let se léčí s arteriální hypertenzí. Na mamografii a preventivní gynekologické prohlídce docházela pravidelně.

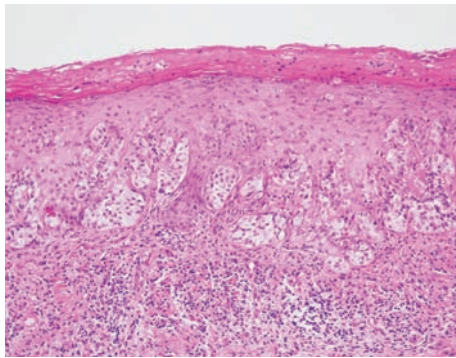
Při vyšetření bylo na vnitřní straně levého velkého labia patrně palpačně tužší, ostře ohraničené ložisko 30 x 15 mm veliké, růžové barvy se síťovitou kresbou a tečkovitými erozemi (obr. 1).

Kultivačně se prokázala přítomnost *Enterococcus species a Escherichia coli*.

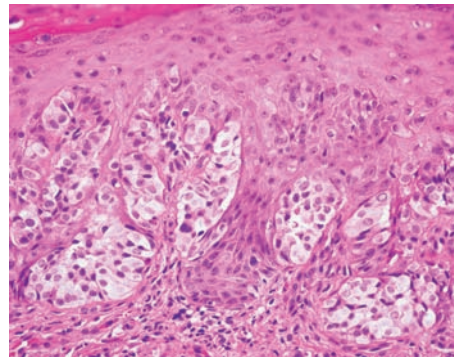
Probatorní excize z okraje ložiska vykazovala charakteristický mikroskopický obraz (obr. 2, 3). V rozšířené epidermis, především ve stratum basale a spinosum, byly velké buňky kulatého a oválného tvaru se zřetelným jádrem a světlou cytoplazmou, uspořádané jednotlivě a ve skupinách. Jednalo se o tzv. Pagetovy buňky. Hranice epidermis proti korii byla ostrá. V korii byl značný malobuněčný infiltrát. Imunohistochemicky byly nádoro-



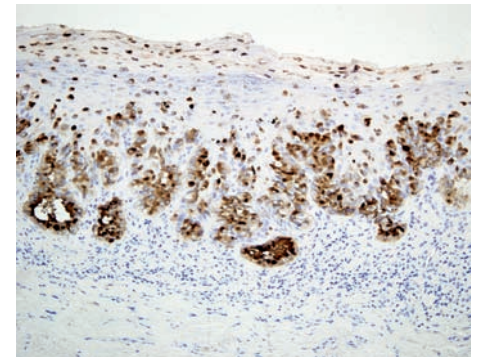
Obr. 1. Tumorózní ložisko na vulvě



**Obr. 2.** Veliké buňky se světlou cytoplazmou a zřetelným jádrem (Pagetovy buňky) jednotlivě nebo ve shlucích v rozsahu celé epidermis (HE, x200)



**Obr. 3.** Pagetovy buňky v detailu (HE, x400)



**Obr. 4.** Imunohistochemicky jsou buňky EMA (epiteliální membranózní antigen) pozitivní (HE, x200)

rové buňky částečně PAS a mucin pozitivní, dále karcinoembryonální antigen (CEA) pozitivní, epiteliální membranový antigen (EMA) pozitivní (obr. 4), cytokeratin 7 (CK 7) pozitivní, cytokeratin 20 (CK 20) negativní a S100 negativní (viz obr. 2).

Na základě těchto nálezů byla stanovena diagnóza extramamárního Pagetova karcinomu.

Pacientku jsme předali do péče gynekologické kliniky, kde byla provedena totální široká excize projevu s lemem do zdravé tkáně. Histologické vyšetření potvrdilo prvotní nález. Karcinom byl zastížen pouze v epidermis a v adnexálních strukturách.

V současné době (5 měsíců od stanovení diagnózy) je pacientka bez obtíží. Rána je zhojena klidnou jizvou bez známek recidivy onemocnění a regionální lymfatické uzliny jsou bez patologického nálezu.

## DISKUSE

Pagetova choroba se rozlišuje na formu mamární a extramamární. U častější mamární formy jde o maligní epidermotropní adenokarcinom vývodu mléčné žlázy [11]. Nemoc byla poprvé popsána sirem Jamesem Pagetem v roce 1864 u patnácti pacientek s přidruženým intraduktálním karcinomem prsu. O 15 let později popsal H. Radcliffe Crocker první případ extramamární formy na skrótú a penisu. Vulvární Pagetovu chorobu poprvé popsal v r. 1901 W. Dubreuilh.

Patogeneze extramamární Pagetovy choroby je kontroverzní. Zajímavým rysem je možná asociace s přidruženým invazivním karcinomem apokrinních žláz. Zatímco mamární Pagetův karcinom je až ve 100 % spojen s přidruženým duktálním karcinomem prsu [1], u formy extramamární se asociace s vnitřní malignitou zjišťuje podle různých autorů pouze v 10–25 % [9, 17]. Nejčastěji přidružené jsou karcinomy urogenitální, gastrointestinální a karcinomy prsu [5]. Pagetova choroba vulvy tvoří méně než 1 % všech maligních tumorů vulvy [10], s vnitřní malignitou je spojená ve 20–30 % [3].

Většina autorů se přiklání k názoru, že nádorové buňky jsou apokrinního původu a na rozdíl od mamární formy (kde buňky metastazují do epidermis z intraduktálního karcinomu prsu) migrují směrem dolů z epidermis do ductů a vlasových folikulů [9].

Extramamární Pagetova choroba se obvykle jeví jako pomalu rostoucí jednotlivé ložisko působící u většiny pacientů pouze pruritus postižené oblasti, někdy doprovázený bolestivostí či krvácením. Zpočátku je

léze typicky erytematózní, suchá, vyvýšená a připomíná ekzém. Později může ulcerovat a pokrývat se strupy nebo má verukózní charakter s obvykle ostře ohraničenými okraji [8]. Ložiska se vyvíjejí dlouhodobě a mohou postihnout celou genitoanální nebo inguinoanální oblast. Zvětšené regionální uzliny svědčí pro možné metastatické šíření, které probíhá zpravidla per continuitatem, ale také lymfogenní a hematogenní cestou [12]. Diagnóza se stanovuje histopatologicky a imunohistochemicky. Imunohistochemicky reagují Pagetovy buňky pozitivně s karcinoembryonálním antigenem (CEA), epiteliálním membranovým antigenem (EMA) a cytokeratiny s nízkou molekulární hmotností. Melanocyty se barví proteinem S100 [8]. Extramamární karcinom asociovaný s karcinomem vnitřních orgánů bývá cytokeratin 20 (CK20) pozitivní. V průměru trvá asi jeden rok, než je provedena biopsie a stanovena diagnóza [16].

Histologicky je pro extramamární Pagetovu chorobu charakteristická přítomnost specifických nádorových Pagetových buněk. Pagetovy buňky jsou polymorfní, lehce bazofilní buňky s bohatou světlou cytoplazmou a velkým jádrem, někdy s prominujícím jadérkem [13]. Vyskytují se jednotlivě nebo v malých shlucích a mohou se nacházet ve všech vrstvách epidermis a v epidermis se šířit, což způsobuje vysoké procento recidiv onemocnění (40 %) po lokální excizi.

Histologicky se rozlišují čtyři formy vulvární Pagetovy nemoci podle hloubky invaze nádorových buněk. Nejčastější (75 %) je forma intraepidermální, kdy jsou Pagetovy buňky lokalizovány pouze v epidermis a bazální membrána zůstává intaktní. Další forma je minimálně invazivní, Pagetovy buňky pronikají skrz bazální membránu a invadují do přilehlé dermis do hloubky do 1 mm. U formy invazivní buňky pronikají do dermis do hloubky větší než 1 mm. Posledním typem je Pagetova choroba s přidruženým adenokarcinomem apokrinních žláz [6].

Wilkinson a Brown klasifikovali vulvární Pagetovu chorobu podle místa původu nádorových buněk do dvou velkých skupin: na primární s buňkami kožního původu a sekundární vycházející z přidružené neoplazie původu nekožního [14]. Každá skupina má tři subtypy (tab. 1). Tato klasifikace by mohla pomoci pro stanovení rozsahu excize [14].

**Tabulka 1.** Klasifikace vulvární Pagetovy choroby podle Wilkinsona a Browna

Primární Pagetova choroba	Sekundární Pagetova choroba
Primární intraepiteliální	anorektálního původu
Primární intraepiteliální s invazí	uroteliálního původu
Primární intraepiteliální jako manifestace přidruženého adenokarcinomu kožního původu	jiného původu

V diferenciální diagnostice odlišujeme chronický ekzém, psoriázu, povrchovou mykózu, povrchově se šířící melanom, Bowenovu dermatózu, mycosis fungoides, leukoplakii a Merkelův karcinom [8]. Při lokalizaci v anogenitální oblasti je třeba myslet také na intraepiteliální neoplazie vulvy, penisu a anu [12].

Základní léčebnou metodou u neinvazivní extramamární Pagetovy choroby je totální široká excize s doporučeným lemlem 1–2 cm do zdravé tkáně [4]. Nezbytností je preoperační histologické vyšetření tkáně odebrané probatorní biopsií z okraje léze.

V nedávných studiích byla popsána klinická i histologická remise při užití 5% imiquimodu v krému aplikovaném denně po dobu 6 týdnů [8]. Objevily se však také případy rozsáhlé extramamární formy, u kterých tato topická léčba selhala. Důvody ještě nejsou přesně známy [2]. Další efektivní léčebnou možností se jeví fotodynamická terapie [8].

V případech lokálně invazivních perianálních forem připadají do úvahy abdooperineální resekce či chemoradioterapie. Je-li přidružen vnitřní karcinom, léčba zahrnuje primárně léčbu asociované malignity a širokou totální excizi kožní léze [8].

Prognóza extramamárního Pagetova karcinomu je příznivá pouze u neinvazivní formy omezené na epidermis [15]. Problémem však zůstává vznik či přítomnost sekundárních malignit, které významně zhoršují dlouhodobou prognózu onemocnění [12].

Nezávisle na volbě primární terapie vykazuje extramamární Pagetova choroba recidivy až ve 40 % případů [6].

## ZÁVĚR

Cílem autorů je představit méně obvyklý případ pacientky, u níž stanovení diagnózy trvalo 6 let. Toto vzácně se vyskytující onemocnění je příkladem toho, že zvláště při malé odezvě na lokální terapii bychom měli včas indikovat provedení probatorní biopsie. Pro vysoké riziko recidiv je u pacientů s extramamární formou Pagetovy choroby nezbytná dlouhodobá a pečlivá dispenzarizace.

## LITERATURA

1. COTRAN, R. S., KUMAR, V., COLLINS, T., ROBBINS, S. L. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, 1999, p. 1044–1045.
2. GREEN, J. S., BURKEMPER, N. M., FOSKO, S. W. Failure of extensive extramammary Paget disease of the inguinal area to clear with imiquimod cream, 5%: possible progression to invasive disease during therapy. *Arch Dermatol*, 2011, 147 (6), p. 704–708.
3. KLAPSINO, E., TERZAKIS, E., ARNOGIANNAKI, N., DASKALOPOULOU, D. Paget's disease of the vulva detected in vulvar and vaginal brushings mears: a case report. *Acta Cytol.*, 2010, 54 (5), p. 898–902.
4. MADNANI, N. A., BHALERAO-GANDHI, A., KHAN, K. J. Vulvar pruritus for one year. *Dermatology online journal*, 2010, 16 (10): 10.
5. PARKER, L. P., PARKER, J. R., BODURKA-BEVERS, D. et al. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol. Oncol.*, 2000, 77 (1), p. 183–189.
6. PIURA, B., RABINOVICH, A., DGANI, R. Extramammary Paget's disease of the vulva: report of five cases and review of the literature. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 1999, 20, 2, p. 98–101.
7. PNG, J. C., TUNG, K. H., WONG, Y. E., MOKAL, N., RAJAGOPALAN, R., CHONG, P. Y. Extramammary Paget's disease: a report of three cases and review of the literature. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 1995, 24 (4), p. 636–639.
8. RAO, R. V., HENRY, D. H. Extramammary Paget's disease. *Commun. Oncol.*, 2004, 1 (2), p. 109–115.
9. RÜTTEN, A. *Adnexaltumors*. In Burgdorf, W. H. C., Plewig, G., Wolff, H. H., Landthaler, M. *Braun-Falco's Dermatology*. Springer, 3<sup>rd</sup> Ed., 2009, p. 1377–1396.
10. SIMON, S. K., BOLANCA, I. K., SENTIJA, K., KUKURA, V., VALETIC, J., SKRTIC, J. Vulvar Paget's disease – a case report. *Coll. Antropol.*, 2010, 34 (2), p. 649–652.
11. ŠTORK, J. et al. *Dermatovenerologie*. Praha: Galén Karolinum, 2008, s. 171–172.
12. VANTUCHOVÁ, Y. *Extramamární Pagetova choroba anogenitální oblasti*. In Benáková, N. et al. *Dermatologie v kazuistikách*. Praha: Mladá fronta, 2008, s. 63–67.
13. WEEDON, D. *Skin pathology*. Churchill-Livingstone, 3<sup>rd</sup> Ed., 2010, p. 788–790.
14. WILKINSON, E. J., BROWN, H. M. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum. Pathol.*, 2002, 33 (5), p. 549–554.
15. ZHU, Y., YE, D. W., CHEN, Z. W., ZHANG, S. L., OIN, X. J. Frozen section – guided wide local excision in the treatment of penoscrotal extramammary Paget's disease. *BJU Int.*, 2007, 100 (6), p. 1282–1287.
16. ZOLLO, J. D., ZEITOUNI, N. C. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *Br. J. Dermatol.*, 2000, 142 (1), p. 59–65.
17. MEDSCAPE REFERENCE. *Extramammary Paget's disease*. [online], last updated Oct. 20.2011 [cit. 2011-7-5] URL: <<http://emedicine.medscape.com/article/1100397-overview>>.

Do redakce došlo dne 31. 10. 2011.

Kontaktní adresa:  
MUDr. Iva Tatarková  
Dermatovenerologická klinika FN a LF UK Plzeň  
tř. Dr. E. Beneše 13  
305 99 Plzeň  
e-mail: [tatarkovai@fnplzen.cz](mailto:tatarkovai@fnplzen.cz)