

Az anogenitális régió extramammaris Paget-kórjának patológiai diagnosztikája

Pathological diagnosis of extramammary Paget's disease of the anogenital region

GYÖMÖREI CSABA DR.¹, KOVÁCS KRISZTINA DR.¹,
KÁDÁR ZSOLT DR.², PAPP SZILÁRD DR.³, LENGYEL ZSUZSANNA DR.²

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet¹

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika²

Maternity Magánklinika, Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

Az extramammaris Paget-kór ritka daganat, leggyakoribb előfordulási helye a vulva. Bár e régió tumorai elsősorban a nőgyógyászok látókörébe esnek, időnként találkozhatunk velük a bőrgyógyászati gyakorlatban is. A daganat sokszor viszketéssel hívja fel magára a figyelmet. A nem specifikus morfológia és tünettan miatt a diagnózisig akár több év is eltelhet. Míg az elsődleges forma a bőrben keletkezik, addig a másodlagos extramammaris Paget-kór hátterében valamely belszervi malignus tumor áll. A betegség felismerésében, hátterének tisztázásában a patológiai vizsgálatnak nélkülözhetetlen szerepe van, amely segíti a klinikust a további diagnosztikus lépések és terápiás terv felállításában.

Kulcsszavak:

**extramammaris Paget-kór – anogenitális
régió – pagetoid terjedés – melanoma
malignum – in situ carcinoma**

SUMMARY

Extramammary Paget's disease is a rare tumor, with the vulva as the most common site of occurrence. Although tumors in this region are mainly seen by gynecologists, they can also be encountered occasionally in dermatological practices. The tumor often draws attention with itching. Due to the non-specific morphology and symptoms, diagnosis may take up to several years. While the primary form originates in the skin, the secondary extramammary Paget's disease is associated with an internal tumor. Pathological examination plays an indispensable role in recognizing the disease and clarifying its background, which helps the clinician in establishing further diagnostic steps and therapeutic plans.

Key words:

**Extramammary Paget's disease – anogenital
region – pagetoid spreading – malignant
melanoma – in situ carcinoma**

A Paget-kór előfordulhat az emlőben, de megjelenhet más lokalizációban is, ekkor extramammaris Paget-kórról (EMPD) beszélünk (1).

Az EMPD ritka betegség, az anogenitális régió tumorainak alig 1%-át teszi ki, e területen belül leggyakrabban a vulván észlelhető (2).

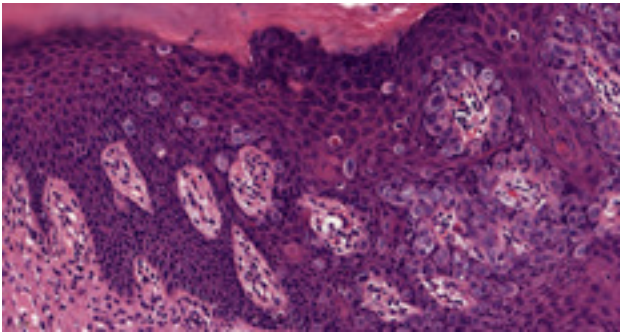
A betegség elsődleges és másodlagos formákra osztható. Előbbi legtöbbször a hámban keletkezik, mint intraepithelialis adenocarcinoma, s onnan terjed rá a bőrfüggelékek hámjára. Ritkábban az adnexalis hámban fejlődik ki, s epidermotropizmus révén terjed az epidermisre (1). A sekunder EMPD esetén a hám másodlagosan involvált valamely

belszervi, legtöbbször gyomor-bélrendszeri, vagy húgyivarszervi rosszindulatú daganat által (2).

A primer és a sekunder daganat megkülönböztetése a beteg további sorsát meghatározó gyakorlati jelentőséggel bír, amelyben a patológiai diagnosztikának nélkülözhetetlen szerepe van.

Esetismertetés

A korábban bal kézhátról eltávolított alacsony rizikójú melanoma (pT1bNxM0, Stádium IA) miatt a PTE Bőrgyógyászati Klinikán gondozott 71 éves nőbeteg a PTE Szülészeti és Nőgyó-



1. ábra

Az első biopszia szöveti képe. A hámban egyesével, néhol csoportosan és a magasabb rétegekben pagetoid jelleggel terjedő, szabálytalan, hólyagos maggal rendelkező tumorsejtek láthatók. HE festés, 20x

gyászati Klinikán jelentkezett szeméremtesti viszketés, égő érzés miatt. Három évvel korábban hasonló panaszokkal már felkereste az intézményt. Akkor antibiotikumot, szteroidos externát és gombaellenes kezelést javasoltak.

Jelen fizikális vizsgálata során a teljes szeméremtesten, jobb oldalon mintegy három cm szélesen a comb belső felszínére, illetve a gátra terjedő hyperaemiás, többszörösen ulcerált felszínű elváltozás került leírásra, amelyből szövettani mintavétel történt.

A hisztológiai vizsgálattal a mintában a hyperkeratoticus, acanthoticus hám basalis sejtsorában, néhol csoportosan és pagetoid jelleggel is terjedő, nagy, szabálytalan maggal, néhol nucleolusszal rendelkező atípusos, PAS-D pozitív tumorsejtek voltak láthatók. A daganatsejtekben CK7 pozitivitás mutatkozott, CK20, S-100 és p40 expresszió nélkül. A morfológia és az immunfenotípus primer extramammaris Paget-kórnak felelt meg (1. ábra).

A szövettani diagnózist követően készült kismedencei MR vizsgálat zsírszöveti infiltrációt, kismedencei és paraaorticus kóros nyirokcsomót nem mutatott ki, de a jobb oldali lágyék régióban patológiás nyirokcsomót írt le.

A képalkotó vizsgálatok eredményének birtokában a beteget a PTE Bőrgyógyászati Klinikára irányították, ahol fizikális vizsgálattal mindkét nagyajakra, hüvelybemenetre húzódnó, valamint a végbélnyílást is megközelítő erythaemás plakkot találtak, tapintható nyirokcsomó nélkül (2. ábra).

A bőrgyógyászati onkoteam a primer tumor subcutis rétegig történő, lebenyképzéssel végzett exstirpációját, az MR vizsgálaton leírt patológiás nyirokcsomó UH vezérelt vékonytű aspirációs biopsziáját, nyirokcsomó érintettség esetén blokkdisszekció elvégzését javasolta.

A nyirokcsomó citológiai vizsgálata vegyes jellegű lymphoid populációt írt le, malignitás jelei nélkül.

A továbbiakban a vizsgálati eredmények ismeretében plasztikai sebész bevonásával a Nőgyógyászati Klinikán kétoldali vulvectomia történt, amelynek során a defectust mindkét oldalon a combról preparált lokális transzpozíciós fascio-cutan lebenyekkel fedték be (3. ábra). A folyamat in situ jellegre tekintettel őrszem nyirokcsomó biopsziát nem végeztek.

A műteti preparátum szövettani vizsgálata a mediális resectios sík érintettségét állapította meg. További sebészi resectio lehetőségének hiányában, sebgyógyulást követően a bőrgyógyá-



2. ábra

A jobb comb belső felszínére, mindkét nagyajakra, hüvelybemenetre húzódnó, a végbélnyílást is megközelítő aszimmetrikus erythaemás plakk

szati onkoteam radioterápia mellett döntött, amelynek keretében a PTE Onkoterápiás Intézetében a kismedence 45 Gy összdózisú fotonirradiációja történt 1,8 Gy frakciódózisokkal, majd 16/2 Gy boost leadása következett a vulvára és a lágyéki régiókra szűkítve.

A követés során rendszeres időközönként elvégzett kismedencei és hasi MR vizsgálat vulvectomia utáni állapotot ábrázolt, reziduális térfoglaló folyamat, kismedencei, lágyéki és paraaorticus patológiás nyirokcsomó nélkül. Mellkas röntgen negatív eredményű volt, hasi és lágyék UH vizsgálat metasztázisra utaló eltérést nem talált, rectosigmoidealis diszkrét falmegevastagodás, posztirradiációs serositis, alhasban posztirradiációs belek közti összenövés volt kimutathatók.

A nőgyógyászati kontroll vizsgálatok során körkörös, hegesen beszűkült hüvelybemenetet, tömött tapintatú parametriomot, vonalasan gyógyult hegeket észleltek, recidíva jelei nélkül.

A vulvectomia után három év múlva kontrol bőrgyógyászati vizsgálaton a hegben 3x3 cm-es erythaemás-barnás színű, ereszett, maculosus területet észleltek (4. ábra), amelyből készült punch biopszia szövettani vizsgálata igazolta a betegség recidí-



3. ábra

Kétoldali vulvectomia. A defectus befedése mindkét oldalon a combról preparált lokális transzpozíciós fascio-cutan lebenyekkel történt



4. ábra

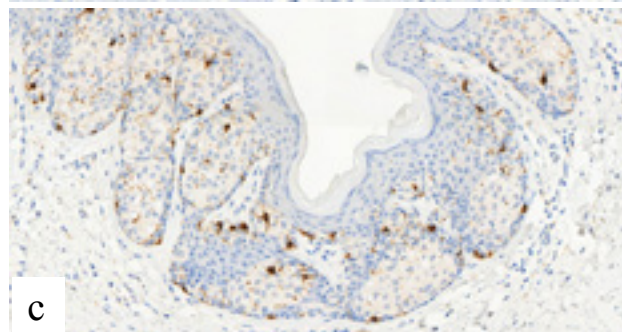
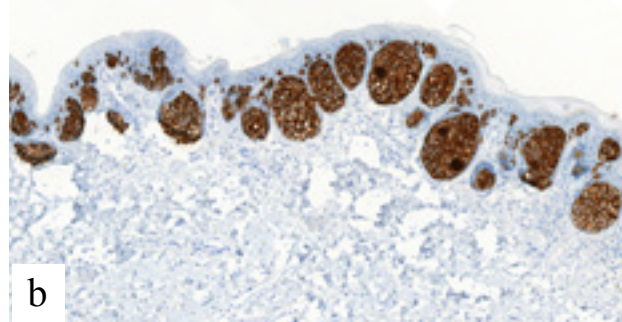
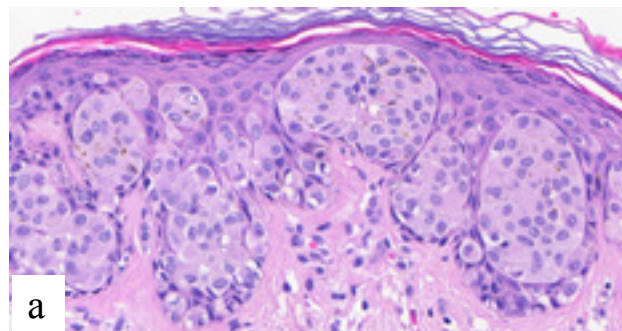
A hegben három cm-es erythaemás-barnás színű maculosus recidíva (piros körrel jelölve)

váját. Ezt követően a tumort eltávolították, amelynek patológiai vizsgálata reziduális extramammaris Paget-kórt véleményezett, amelyben a daganatsejtek a klasszikus megjelenéstől eltérő fészkes elrendeződést mutattak. A daganatfészkek némelyike melanin pigmentet tartalmazott. Immunhisztokémiai vizsgálatokkal a tumor CK7 pozitív volt, Melan-A reakcióval benne melanocytá kolonizáció mutatkozott (5.a, b, c ábra).

Megbeszélés

Az EMPD az emlőt érintő betegséghez hasonlóan Sir James Paget nevét viseli, jóllehet az első, hímveszőt és herezacskót érintő esetről nem ő, hanem *Henry Radcliffe Crocker* számolt be 1889-ben (3). A vulván előforduló első esetet *William Dubreuilh*, francia bőrgyógyász írta le 1901-ben (4).

Míg az emlő Paget-kórja csaknem mindig a háttérben meghúzódó ductalis, sokkal ritkábban lobularis emlőrák intraepidermalis terjedésének (epidermotropizmus) következménye, addig az emlőn kívüli betegség keletkezhet elsődlegesen a bőrben (primer EMPD), vagy egy belszervi daganat epidermotropizmusát tükrözi (secunder EMPD). A másodlagos formáival ellentétben, az elsődleges EMPD hisztogenezeise kevésbé egyértelmű. Egyesek intraepidermalis eredetű daganatnak tartják, s adnexalis struktúrákból, így apocrin vagy eccrin mirigyekből, az epidermis bazális rétegében lévő multipotens őssejtekből, vagy a follicularis infundibulum őssejteiből eredeztetik. Ezzel a feltételezéssel összhangban áll, hogy az EMPD jellemzően a szőrrel borított anogenitális és axillaris régiókban fordul elő (5, 6, 7). Ugyanakkor a betegség megjelenhet a módosult mucosával bíró interlabialis sulcusban, valamint előrehaladott esetekben adnexalis képleteket nem tartalmazó glikogenizált mucosában (8, 9, 10), amely morfológiai alapját képezi annak a teóriának, mely szerint a daganatsejtek forrásai az interlabialis sulcusban elhelyezkedő anogenitális emlőszerű mirigyek (11). Egy harmadik elképzelés szerint a daganat prekursorai a Toker sejtek, éppúgy, mint az emlő Paget-kórjában (2, 12, 13).



5. a, b, c ábra

a: A recidív tumor szöveti képe. Az intraepidermalis Paget sejtek barna melanin szemcséket tartalmazó pigmentált fészkeket formálnak, a melanoma fészkes variánsát utánozva. HE festés, 40x

b: A daganatsejtek barna színűek a CK7 expresszió miatt. CK7 reakció, 10x

c: A tumorfészkeket barna színben feltüntetett Melan-A pozitív dendriticus melanocyták kolonizálják. Melan-A reakció, 25x

sult mucosával bíró interlabialis sulcusban, valamint előrehaladott esetekben adnexalis képleteket nem tartalmazó glikogenizált mucosában (8, 9, 10), amely morfológiai alapját képezi annak a teóriának, mely szerint a daganatsejtek forrásai az interlabialis sulcusban elhelyezkedő anogenitális emlőszerű mirigyek (11). Egy harmadik elképzelés szerint a daganat prekursorai a Toker sejtek, éppúgy, mint az emlő Paget-kórjában (2, 12, 13).

Az EMPD főleg posztmenopauzális korban lévő fehér nőkben alakul ki, felfedezésekor az átlag életkor 70-75 év. A férfiakat ritkábban érinti. Bár előfordulhat a gáton, a perianalis területen, herezacskón, hímveszőn, az alhason és a lágyékhajlatban is, legtöbbször mégis a szeméremtesten található. Utóbbi területen a leggyakrabban a nagy ajak érintett, ezt követi a kis ajak és a csikló érintettsége (14, 15).

A fizikális vizsgálat során érdemes szem előtt tartani, hogy a betegség ritkán multicentrikus is lehet (16). Leírtak tripla EMPD-t is, amelyben a genitális elváltozáshoz kétoldali hónalj érintettség társult (17).

Klinikailag változó kiterjedésű, viszonylag jól körülírt, lapos, vagy enyhén előemelkedő, erythaemás, máskor szürkésfehér plakk észlelhető, amelynek felszíne gyakran hámlik, de excoriált, vagy pörkkel fedett is lehet, ezáltal a makroszkópos kép nem ritkán eczematosus kórkép benyomását kelti. A pruritus gyakori tünet. A régóta fennálló viszkető elváltozások képét lichenificatio tarkíthatja. Ritkán hyperpigmentatio, hypopigmentatio, vagy akár depigmentatio is látható. Erythaemás alapon megjelenő nodularis területek más daganatok, pl. laphámrák kollíziója, anogenitális emlőszerű mirigyből származó invazív carcinoma esetén láthatók, vagy prominens acanthosis következményei (2, 18).

Az EMPD klinikai képe más daganattal, dermatosissal, infektív kórképpel összetéveszthető, ami miatt a kezdeti tünetektől a pontos diagnózisig-szövetteni vizsgálat hiányában-, hosszú idő telhet el (1. táblázat) (19). Betegünk kezdeti panaszai és a szövettani vizsgálat között eltelt idő három év volt.

Tovább bonyolítja a helyzetet, hogy a különböző patogenezisű primer és secunder EMPD morfológiája nem különbözik egymástól, ami kiemeli a hagyományos fénymikroszkópos eljárást átfogó immunhisztokémiai panellel kiegészített részletes patológiai vizsgálat nélkülözhetetlen szerepét a pontos diagnózis felállításában.

A rutin haematoxylin-eosin (HE) festett metszetekben is szembetűnő daganatsejtek (Paget sejtek) magja hólyagos, prominens nucleolust tartalmaz, cytoplasmájuk bőséges, halvány, világos, basophil vagy amphophil festődésű. Néha pecsétgyűrű alakok láthatók a sejtmagot oldalra nyomó nagy intracytoplasmicus nyákcseppnek köszönhetően, ami egyúttal a PAS pozitivitást is magyarázza. Ritkán hyperchrom festődésű, vagy sebocytát utánzó cakkozott magvú daganatsejtek is megfigyelhetők. Utóbbiak miatt sebaceus carcinoma lehetősége vetődhet fel. A daganatsejtek

hangsúlyosan egyesével, vagy kisebb csoportokat képezve proliferálnak, s megjelenhetnek a hám teljes vastagságában elszórtan. Ez a betegségre oly jellemző mintázat az ún. pagetoid terjedés, amely azonban nem pathognomicus Paget-kórra, azaz más daganatokban, többek között melanómában is megfigyelhető, s ezáltal differenciál diagnosztikai problémát okozhat. Máskor solid daganatfészkek, vagy mirigyszerű, lumennel rendelkező struktúrák láthatók, amelyek az epidermis alsó felében figyelhetők meg leginkább. A daganatsejtek által határolt lumenek üresek, de necroticus sejteket, calciumot, secretumot, vagy melanint is tartalmazhatnak. A melanin előfordulhat a daganatsejtek cytoplasmájában, a tumort kolonizáló melanocytákban, vagy a melanophor sejteknek is nevezett dermalis macropagocytákban. A melanintartalom olyan mértékű lehet, hogy klinikailag melanoma lehetősége merül fel. A többnyire kicsi, egyszerű, kerek, üres lumennel rendelkező struktúrák mellett, sokkal komplexebb architektúrájú cribriform mintázatú nagy glandularis képződmények is megjelenhetnek. Az adnexalis érintettség gyakori jelenség, leginkább a folliculusokban és az eccrin ductusokban figyelhető meg (2).

A bőrfüggelékekkel való kapcsolat nem mindig látható az adott metszési síkban, olykor megtévesztő módon dermalis invázó benyomását kelti. Ilyen esetben sorozatmetszésekre lehet szükség, hogy bizonyítsuk az adnexotropizmust, elkerülve a tévedés lehetőségét.

A primer EMPD a hámmarkerek közül konzisztens cytokeatin7 (CK7) és CAM5.2 expressziót mutat, s az egyebek között emlőrákban és urothelialis carcinómában expresszálódó GATA-3 transzkripciós faktorról is pozitív, emellett gyakran carcinoembrionalis antigen (CEA), apocrin differenciálódást jelző gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFF-15), humán epidermalis növekedési faktor receptor-2 (HER-2/ERBB2), CA125 és androgén receptor pozitivitás is megfigyelhető benne. Korábbi közleményben ösztrogén és progeszteron receptor pozitivitást nem tapasztaltak, de újabban leírtak receptor pozitív daganatot (20, 21, 22).

Az anogenitális területből származó vizsgálati anyagok értékelésekor a patológusnak az EMPD diagnózisának felállítása során egyúttal ki kell zárnia a pagetoid terjedés, vagy cytomorphologiai hasonlóság miatt az azt utánzó neoplasticus és nem neoplasticus kórképeket (2. táblázat) (2).

Daganatok	Nem daganatos elváltozások
Vulva intraepithelialis neoplasiája (VIN)	Eczematosus kórképek
Morbus Bowen	Psoriasis
Melanoma	Lichen planus
Mycosis fungoides	Lichen simplex chronicus
Intertriginosus basalsejtes carcinoma	Tinea cruris
Langerhans sejtes histiocytosis	Chronicus vulvovaginalis candidiasis
	Crohn betegség
	Chronicus vulvaris fix gyógyszer exanthema

1. táblázat

Az EMPD klinikai differenciál diagnózisa (Delport E.S. 2013 nyomán, módosítva)

Daganatok	Nem daganatos elváltozások
Vulva intraepithelialis neoplasiája (VIN)	Toker sejt hyperplasia
Melanoma	pagetoid dyskeratosis
Sebaceus carcinoma	clear cell papulosis
Merkel-sejtes carcinoma	HPV infectio indukálta elváltozások
Seborrhoeás keratosis világos sejtekkel	vulva, penis mucinosus metaplasiája

2. táblázat

Az EMPD szövettani differenciál diagnózisa (Kazakov D.V. 2012)

	Primer EMPD	Secunder EMPD	Melanoma	VIN3	Sebaceus carcinoma	Merkel-sejtes carcinoma
CK7	+	–	–	–(+)	+/-	–
CK20	–	+	–	–	–	+
Ber-Ep-4	+	+	–	–	+	+/-
CEA	+	+	–	–	–	–
GCDFP-15	+	–	–	–	–	–
p16	–	+/-	–	+	+/-	+/-
S100, Melan-A	–	–	+	–	–	–

3. táblázat

Az EMPD immunhisztokémiai differenciál diagnózisa

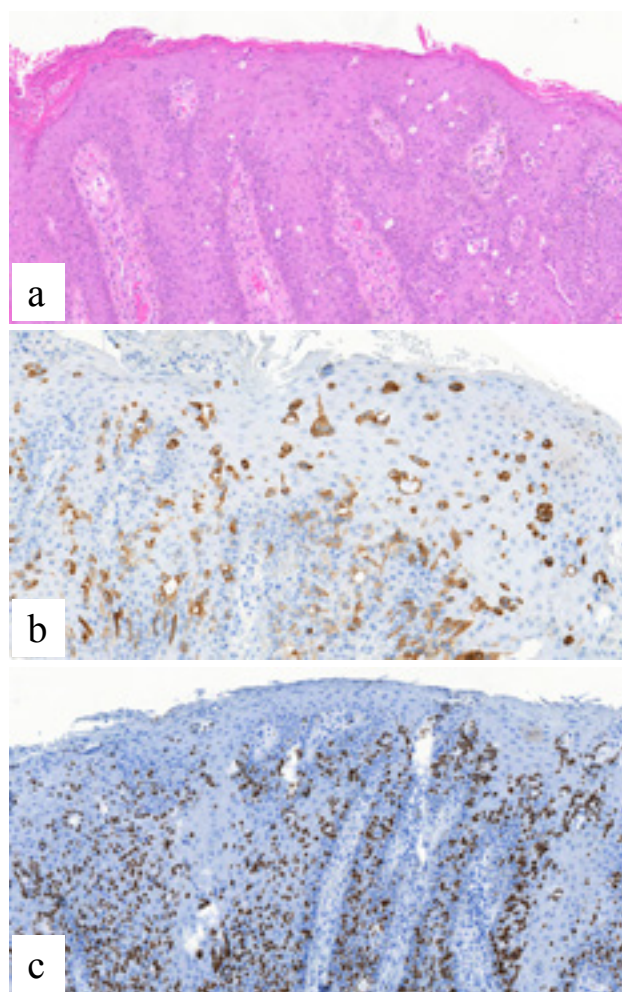
A malignus daganatok közül potenciális differenciál diagnosztikai problémát a szeméremtest intraepithelialis neoplasiája (VIN), ezen belül in situ carcinomája (VIN3) jelenthet, amely általában CK7 negatív, de mivel közöltek CK7 pozitív esetet is, emiatt célszerű kiegészíteni a vizsgálatot Ber-Ep-4 reakcióval, amely az EMPD-ban expresszálódik, a VIN-ban nem. További segítség lehet a p16 reakció, amely az EMPD-ban negatív (2, 23, 24, 25).

A másik fontos kizárandó tumor a melanoma, annak felismerésén terjedő és ritkább ún. fészkes variánsa, amely utánozhatja az EMPD pigmentált, s a klasszikus megjelenési formától eltérő fészkes változatát, ahogy azt esetünk is demonstrálja. Az elkülönítés melanocytá eredetét alátámasztó markerek, így Melan-A, HMB45, S100, vagy Sox10 reakció használatával lehetséges, amelyekkel az EMPD konzisztensen negatív. A malignus bőrdaganatok közül pagetoid terjedés megfigyelhető még sebaceus carcinomában és Merkel-sejtes carcinomában, de ezek anogenitális területen való előfordulása igen ritka (3. táblázat) (2).

A bőrfüggelékek patológiájára fókuszáló könyvekben felsorolt nem neoplastikus elváltozások legfeljebb mikroszkóposan kelhetnek differenciál diagnosztikai problémát, a klinikai kép ismeretében rendszerint könnyen kizárhatók (2, 26). Ez felhívja a figyelmet a szövettani vizsgálatkérés során a releváns klinikai információk közlésének fontosságára.

A fent részletezett elváltozások kizárása mellett igen fontos, a beteg további sorsát meghatározó lépés a primer és a secunder EMPD elkülönítése. Utóbbi háttérben álló leggyakrabban előforduló belszeri daganatok a gastrointestinalis traktus, főleg a distalis colon, a rectum és az urogenitális rendszer, ezen belül a húgyhólyag és a prosztata tumorai, amelyekkel kapcsolatos incidenciája 5-30% közötti (2).

Bizonyos morfológiai jelek utalhatnak a háttérben rejtőző primer daganatra, így például az ún. piszkos necrosisok jelenléte colorectalis eredetét valószínűsít. A diagnózist a cytokeratin 20 (CK20) és a CDX2 transzkripciós faktor ko-expressziójának kimutatásával lehet megerősíteni (6. a, b, c ábra). A CDX2 szerepét a diagnózisban aláhúzza az a tény, hogy ritkán anorectalis eredetű carcinoma esetén CK20 negativitás előfordulhat CK7 pozitivitás mel-



6. a, b, c ábra

- a: Secunder EMPD anorectalis adenocarcinoma talaján, perianális bőrben. A hámsejtek között elvegyülő, alig észrevehető, mirigyszerű képződményeket is formáló pagetoid terjedést mutató atypusos sejtproliferáció. HE festés, 15x
b: A barna színben feltüntetett daganatsejtek cytoplasmájában erős CK20 pozitivitás látható, az epidermis negatív. CK20 reakció, 20x
c: A tumorsejtekben CDX2 nuclearis jelölődés észlelhető, a normál hám negatív. CDX2 reakció, 15x

lett (27, 28, 29, 30, 31). Urothelialis carcinoma uroplakin III immunhisztokémiai reakció elvégzésével igazolható (7. a, b ábra) (32). prosztaták diagnózisának felállítására prosztata specifikus antigén (PSA) és prosztata specifikus savanyú foszfatáz kombinációjának alkalmazásával lehetséges. Ugyanakkor egy közleményben a PSA pozitív esetek több mint felében nem lehetett kimutatni tumort a háttérben (33), amely óvatosságra int az eredmények interpretációja során, egyúttal felhívja a figyelmet a klinikai kontextus szem előtt tartására.

A primer EMPD kapcsán a leletben rögzíteni kell, hogy a hámról korlátozó in situ carcinomáról van-e szó, vagy mikroinvazív/invazív-e a tumor. Mikroinvázió esetén a dermalis Paget sejtek bazális membrántól mért távolsága nem haladja meg az egy mm-t, míg annál távolabb elhelyezkedő daganatsejtek esetén invazív daganatról beszélünk (2).

Míg in situ folyamat esetén nincs szükség sentinel nyirokcsomó biopsziára (SLNB)-amely gold standard vizsgálat a szubklinikai nyirokcsomó metasztázisok kimutatására számos rosszindulatú daganatban, így például melanómában és emlőrákban-, megfigyeléses vizsgálatok kimutatták az SLNB szerepét inváziót mutató EMPD esetén (34, 35, 36).

Faisel és munkatársai nemrég megjelent közleményükben átfogó szisztematikus irodalmi áttekintést végeztek, hogy jobban feltárják a SLNB szerepét EMPD-ban. En-

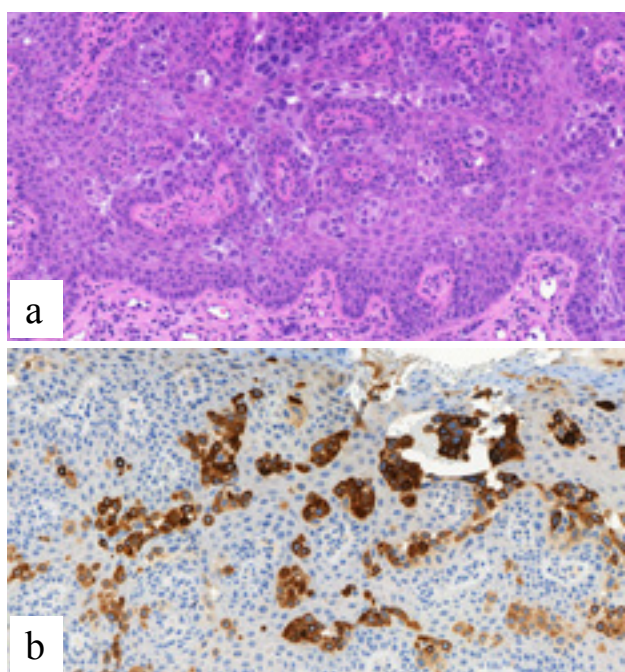
nek során 366 esetet tartalmazó 28 közleményt vettek be a vizsgálatukba. Eredményeik szerint az invazivitás mértéke határozott összefüggést mutat a betegség kedvezőtlen kimenetelével, beleértve a nyirokcsomó-, és távoli metasztázis meglétét és a betegség-specifikus halálozást. A SLNB elvégzését hasznos modalitásnak találták az invazív betegség szubklinikai nyirokcsomó metasztázisainak szűrésére, mely így segítséget nyújthat a klinikai kezelés tervezésében (36).

A daganat komplett eltávolítását nagyban nehezíti, hogy a legtöbb esetben az elváltozás a makroszkópos határain túlterjed. További nehézség, hogy a tumoron belül előfordulnak daganatmentes területek (skip area), amelyek nagysága elérheti akár az egy cm-t is (2, 26, 37). A patológiai vizsgálatnak ezáltal fontos részét képezi a resectios szélek érintettségének meghatározása is, amely egyúttal prognosztikai értékkel bír.

Az EMPD-vel kapcsolatos molekuláris biológiai vizsgálatok ritkák. Az Xcent-q21 és 19 kromoszómák amplifikációja és a 10q24-qter vesztés a leggyakoribb kimutatható eltérés az összehasonlító genom hibridizációt alkalmazó vizsgálatban (38). A Her2/neu génamplifikáció eredményei ellentmondásosak, az arány 7%-43% között mozog (39, 40). Az EMPD rutin diagnosztikájában a molekuláris patológiai vizsgálatoknak egyelőre nincs szerepe.

Az elsődleges EMPD-vel kapcsolatos adatok általában azt mutatják, hogy a prognózis, különösen a nem rekurráló esetekben jó, a halálozási arány nem különbözik jelentősen az általános populációétól. Az indolens lefolyás annak köszönhető, hogy a tumor hosszú időn át az epidermisre és a bőrfüggelékek hámjára korlátozódik, s így metasztázist sem ad (2, 26). A betegség rekurrencia hajlama azonban nagy, aránya 12% és 58% között mozog, átlagosan 32% és 33% közötti (41, 14). Ritkán, hosszú idő elteltével a daganat betörhet a dermisbe, s ekkor képes regionális nyirokcsomó áttétet adni. A halált okozó előrehaladott metasztatikus betegség mindazonáltal irodalmi ritkaságnak számít (42). A csiklóérintettséggel járó eseteknél viszont nagyobb mértékű a betegség általi halálozás. Amíg a kiújulásra való nagyfokú hajlamot egyesek az érintett sebészi széllal hozták kapcsolatba, addig más tanulmányok nem találtak összefüggést a resectios szél állapota és a rekurrencia között (43). A kiújulás kockázatát növelő rizikófaktorok között szerepel a multicentrikus eredet, a közbeiktatott daganatmentes területek jelenléte, a dermalis invázió és a lymphovascularis terjedés (14, 44). Érdekes megfigyelés az epidermalis acantholyis és a rekurrencia közötti kapcsolat kimutatása (14). Egy immunhisztokémiai vizsgálattal végzett tanulmány a Her2/neu pozitivitás és a rekurrencia, illetve az agresszívabb viselkedés közötti összefüggésre hívta fel a figyelmet (45). A kedvezőtlen prognózissal, illetve az invázióval az ugyancsak immunhisztokémiai módszerrel detektálható intraepidermalis komponens fokozott p53 expressioja, és az E-cadherin vesztés is korrelál (46, 47). A secunder EMPD prognózisát a háttérben lévő belszeri tumor határozza meg.

Az EMPD kezelésére vonatkozó konszenzuson alapuló irányelv két éve jelent meg. Ennek értelmében az intraepidermalis EMPD esetében sebészeti és nem sebészeti



7. a, b ábra

a: Secunder EMPD húgyhólyag urothelialis carcinoma talaján, penis bőrében. A hám különböző rétegeiben fészkekben és egyesével, ascendálva megjelenő, hyperchrom festődésű magokkal bíró daganatsejtek láthatók. HE festés, 20x. (Dr. Semjén Dávid szívességéből)

b: A daganatsejtek cytoplasmájában uroplakin III pozitivitás látható, a hám negatív. Uroplakin III reakció, 25x. (Dr. Semjén Dávid szívességéből)

kezelések is alkalmazhatók a beteg állapotától és a tumor jellemzőitől függően, bár a gyógyulási arányt tekintve a sebészeti megközelítés előnyösebb. Invazív EMPD esetén ugyanakkor sebészeti eljárás ajánlott, két cm-es biztonsági zóna alkalmazásával. A nem rezekábilis intraepidermalis EMPD-ben szenvedő betegeknél, vagy akiknél kontraindikált a műtét, nem sebészeti kezelések jönnek szóba, mint például a sugárterápia, imiquimod, fotodinámiai kezelés, vagy a szén-dioxid lézertérápia. A távoli metasztatikus betegség kemoterápiával kezelhető. A rekurrencia monitorozására legalább az első öt évben szoros nyomon követés javasolt (48). A secunder EMPD diagnózisa esetén legfontosabb teendő az addig ismeretlen primer tumor irányában végzett további kivizsgálás kezdeményezése.

Összefoglalás

Összefoglalva, bár az EMPD ritka betegség, s leggyakoribb lokalizációja miatt elsősorban a nőgyógyászati gyakorlatban fordul elő, dermatosisokkal átfedő klinikai megjelenése miatt bőrgyógyász is találkozhat vele. A pontos diagnózist a mielőbb elvégzett biopszia biztosítja, amely segít a nem egységes kórkép hátterének feltárásában, egyúttal meghatározza a további teendőket a beteg sikeres gyógyításának érdekében.

IRODALOM

1. *Wilkinson, EJ., Brown, HM.:* Vulvar Paget Disease of Urothelial Origin: A Report of Three Cases and a Proposed Classification of Vulvar Paget Disease. *Hum Pathol.* (2002) *33*(5), 549–554. DOI: 10.1053/hupa.2002.124788
2. *Kazakov, DV.:* Extramammary Paget's disease. In: Kazakov DV, Michal, M, Kacerovska, D, Mckee PH (Eds.): *Cutaneous Adnexal Tumors (470–487)*. Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins (2012).
3. *Crocker, HR.:* Paget's disease affecting the scrotum and penis. *Trans Pathol Soc Lond.* (1889) *40*, 187–191.
4. *Dubreuilh, W.:* Paget's disease of the vulva. *Br J Dermatol.* (1901) *13*(11), 407–413. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1901.tb16346.x
5. *Lloyd, J., Flanagan, AM.:* Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol.* (2000) *53*(10), 742–749. DOI: 10.1136/jcp.53.10.742
6. *Kanitakis, J.:* Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2007) *21*(5), 581–590. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2007.02154.x
7. *Regauer, S.:* Extramammary Paget's disease—a proliferation of adnexal origin? *Histopathology* (2006) *48*(6), 723–729. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02405.x
8. *Abbott, JJ., Ahmed, I.:* Adenocarcinoma of mammary-like glands of the vulva: report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* (2006) *28*(2), 127–133. DOI: 10.1097/01.dad.0000171601.25315.2b
9. *Lloyd, J., Evans, DJ., Flanagan, AM.:* Extension of extramammary Paget disease of the vulva to the cervix. *J Clin Pathol.* (1999) *52*(7), 538–540. DOI: 10.1136/jcp.52.7.538
10. *Mahdi, H., Thrall, M., Agoff, N. és mtsai.:* Pagetoid adenocarcinoma in situ of the cervix with pagetoid spread into the vagina. *Obstet Gynecol.* (2011) *118*(2 Pt. 2), 461–463. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182164af8
11. *van der Putte, SC.:* Mammary-like glands of the vulva and their disorders. *Int J Gynecol Pathol.* (1994) *13*(2), 150–160. DOI: 10.1097/00004347-199404000-00009
12. *Willman, J., Golitz, L., Fitzpatrick, J.:* Vulvar clear cells of Tokier. *Am J Dermatopathol.* (2005) *27*(3), 185–188. DOI: 10.1097/01.dad.0000158291.20440.13
13. *van der Linden, M., Meeuwis, KAP., Bulten, J. és mtsai.:* Paget disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol.* (2016) *101*, 60–74. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.03.008
14. *Shaco-Levy, R., Bean, SM., Vollmer, RT. és mtsai.:* Paget disease of the vulva: a histologic study of 56 cases correlating pathologic features and disease course. *Int J Gynecol Pathol.* (2010) *29*(1), 69–78. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3181b1cc5e
15. *Siesling, S., Elferink, MAG., van Dijk, JAAM. és mtsai.:* Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol.* (2007) *33*(8), 951–955. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.11.028
16. *Inui, S., Fukuhara, S., Asada, H. és mtsai.:* Double involvement of extramammary Paget's disease in the genitalia and axilla. *J Dermatol.* (2000) *27*(6), 409–412. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2000.tb02194.x
17. *Miyakawa, T., Togawa, Y., Matushima, H. és mtsai.:* Squamous metaplasia of Paget's disease. *Clin Exp Dermatol.* (2004) *29*(1), 71–73. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2004.01425.x
18. *Chen, YH., Wong, TW., Lee, JY.:* Depigmented genital extramammary Paget's disease: a possible histogenetic link to Tokier's clear cells and clear cell papulosis. *J Cutan Pathol.* (2001) *28*(2), 105–108. DOI: 10.1034/j.1600-0560.2001.280208.x
19. *Delport, ES.:* Extramammary Paget's disease of the vulva: An annotated review of the current literature. *Australas J Dermatol.* (2013) *54*(1), 9–21. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2012.00898.x
20. *Lau, J., Kohler, S.:* Keratin profile of intraepidermal cells in Paget's disease, extramammary Paget's disease, and pagetoid squamous cell carcinoma in situ. *J Cutan Pathol.* (2003) *30*(7), 449–454. DOI: 10.1034/j.1600-0560.2003.00096.x
21. *Nowak, MA., Guerriere-Kovach, P., Pathan, A. és mtsai.:* Perianal Paget's disease: distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression. *Arch Pathol Lab Med.* (1998) *122*(12), 1077–1081.
22. *Diaz de Leon, E., Carcangiu, ML., Prieto, VG. és mtsai.:* Extramammary paget disease is characterized by the consistent lack of estrogen and progesterone receptors but frequently expresses androgen receptor. *Am J Clin Pathol.* (2000) *113*(4), 572–575. DOI: 10.1309/P756-XXCB-TV71-U4XV
23. *Armes, JE., Lourie, R., Bowlay, G. és mtsai.:* Pagetoid squamous cell carcinoma in situ of the vulva: comparison with extramammary paget disease and nonpagetoid squamous cell neoplasia. *Int J Gynecol Pathol.* (2008) *27*(1), 118–124. DOI: 10.1097/pgp.0b013e318142acff0
24. *Williamson, JD., Colome, MI., Sahin, A. és mtsai.:* Pagetoid Bowen disease: a report of 2 cases that express cytokeratin 7. *Arch Pathol Lab Med.* (2000) *124*(3), 427–430. DOI: 10.5858/2000-124-0427-PBDARO
25. *Sellheyer, K., Krahl, D.:* Ber-EP4 enhances the differential diagnostic accuracy of cytokeratin 7 in pagetoid cutaneous neoplasms. *J Cutan Pathol.* (2008) *35*(4), 366–372. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2007.00814.x
26. *Requena, L.:* Extramammary Paget's disease. In: Requena L, Sangüeza O (Eds.): *Cutaneous Adnexal Neoplasms (353–387)*. Springer International Publishing. (2017)
27. *Golubblum, JR., Hart, WR.:* Perianal Paget's disease: a histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated rectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* (1998) *22*(2), 170–179. DOI: 10.1097/00000478-199802000-00004
28. *De Nisi, MC., D'Amuri, A., Toscano, M. és mtsai.:* Usefulness of CDX2 in the diagnosis of extramammary Paget disease associated with malignancies of intestinal type. *Br J Dermatol.* (2005) *153*(3), 677–679. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06798.x
29. *Ohnishi, T., Watanabe, S.:* The use of cytokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Pa-

- get's disease. *Br J Dermatol.* (2000) *142*(2), 243–247. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03291.x
30. Perrotto, J., Abbott, J.J., Ceilley, R.I. és mtsai.: The role of immunohistochemistry in discriminating primary from secondary extramammary Paget disease. *Am J Dermatopathol.* (2010) *32*(2), 137–143. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181b71481
 31. Zhang, P.J., Shah, M., Spiegel, G.W. és mtsai.: Cytokeratin 7 immunoreactivity in rectal adenocarcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* (2003) *11*(4), 306–310. DOI: 10.1097/00129039-200312000-00005
 32. Brown, H.M., Wilkinson, E.J.: Uroplakin-III to distinguish primary vulvar Paget disease from Paget disease secondary to urothelial carcinoma. *Hum Pathol.* (2002) *33*(5), 545–548. DOI: 10.1053/hupa.2002.124787
 33. Inoguchi, N., Matsumura, Y., Kanazawa, N. és mtsai.: Expression of prostate-specific antigen and androgen receptor in extramammary Paget's disease and carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* (2007) *32*(1), 91–94. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02304.x
 34. Fujisawa, Y., Yoshino, K., Kiyohara, Y. és mtsai.: The role of sentinel lymph node biopsy in the management of invasive extramammary Paget's disease: multi-center, retrospective study of 151 patients. *J Dermatol Sci.* (2015) *79*(1), 38–42. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.03.014
 35. Ogata, D., Kiyohara, Y., Yoshikawa, S. és mtsai.: Usefulness of sentinel lymph node biopsy for prognostic prediction in extramammary Paget's disease. *Eur J Dermatol.* (2016) *26*(3), 254–259. DOI: 10.1684/ejd.2016.2744
 36. Faisel, L., Swanson, A., Sheridan, C. és mtsai.: The role of sentinel lymph node biopsy in extramammary paget disease: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* (2023) *315*(9), 2513–2518. DOI: 10.1007/s00403-023-02649-8
 37. Adamsons, K Jr., Reisfield, D.: Observations on intradermal migration of Paget cells. *Am J Obstet Gynecol.* (1964) *15*:90, 1274–1280. DOI: 10.1016/0002-9378(64)90848-8
 38. Lee, M.W., Jee, K.J., Gong, G.Y. és mtsai.: Comparative genomic hybridization in extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol.* (2005) *153*(2), 290–294. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06589.x
 39. Bianco, M.K., Vasef, M.A.: HER-2 gene amplification in Paget disease of the nipple and extramammary site: a chromogenic in situ hybridization study. *Diagn Mol Pathol.* (2006) *15*(3), 131–135. DOI: 10.1097/01.pdm.0000213456.30151.5b
 40. Tanskanen, M., Jahkola, T., Asko-Seljavaara, S. és mtsai.: HER2 oncogene amplification in extramammary Paget's disease. *Histopathology* (2003) *42*(6), 575–579. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2003.01648.x
 41. Fanning, J., Lambert, H.C., Hale, T.M. és mtsai.: Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol.* (1999) *180*(1 Pt 1), 24–27. DOI: 10.1016/s0002-9378(99)70143-2
 42. Pascual, J.C., Perez-Ramos, M., Devesa, J.P. és mtsai.: Extramammary Paget's disease of the groin with underlying carcinoma and fatal outcome. *Clin Exp Dermatol.* (2008) *33*(5), 595–598. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2008.02731.x
 43. Parker, L.P., Parker, J.R., Bodurka-Bevers, D. és mtsai.: Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol.* (2000) *77*(1), 183–189. DOI: 10.1006/gyno.2000.5741
 44. Choi, Y.D., Cho, N.H., Park, Y.S. és mtsai.: Lymphovascular and marginal invasion as useful prognostic indicators and the role of c-erbB-2 in patients with male extramammary Paget's disease: a study of 31 patients. *J Urol.* (2005) *174*(2), 561–565. DOI: 10.1097/01.ju.0000165148.16655.7c
 45. Plaza, J.A., Torres-Cabala, C., Ivan, D. és mtsai.: HER-2/neu expression in extramammary Paget disease: a clinicopathologic and immunohistochemistry study of 47 cases with and without underlying malignancy. *J Cutan Pathol.* (2009) *36*(7), 729–733. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2008.01148.x
 46. Zhang, C., Zhang, P., Sung, C.J. és mtsai.: Overexpression of p53 is correlated with stromal invasion in extramammary Paget's disease of the vulva. *Hum Pathol.* (2003) *34*(9), 880–885. DOI: 10.1016/s0046-8177(03)00289-2
 47. Ellis, P.E., Cano, S.D., Fear, M. és mtsai.: Reduced E-cadherin expression correlates with disease progression in Paget's disease of the vulva but not Paget's disease of the breast. *Mod Pathol.* (2008) *21*(10), 1192–1199. DOI: 10.1038/modpathol.2008.50
 48. Kibbi, N., Owen, J.L., Worley, B. és mtsai.: Evidence-based clinical practice guidelines for extramammary Paget disease. *JAMA Oncol.* (2022) *8*(4), 618–628. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.7148

Érkezett: 2024.07.02.

Közlésre elfogadva: 2024.08.05.