

VULVAR EKSTRAMAMMARIAN PAGET HASTALIĞI

EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE OF THE VULVA

Dr. Mehmet Salih Gürel¹, Dr. Esmâ İnan Yüksel¹, Dr. Remzi Abalı²,
Dr. Aslı Vefa Erdemir¹, Dr. Erol Bozkurt³

ÖZET

Ekstramammarian Paget hastalığı (EMPH) başlıca anogenital bölge olmak üzere apokrin bezlerin yoğun olduğu bölgelerde ortaya çıkan, nadir görülen bir intraepitelyal karsinomdur. Primer veya altta yatan malignitelere sekonder olarak ortaya çıkabilir. Genellikle keskin sınırlı ekzematize veya erode plak şeklinde ortaya çıkar ve birçok farklı dermatozu taklit edebilir. Bu nedenle EMPH kronik vulvar dermatozların ayırıcı tanıda daima hatırlanmalıdır. Bu yayında internal malignitenin eşlik etmediği, ilki hipopigmente plak, diğeri vejetatif kitle şeklinde, iki EMPD olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ekstramammarian Paget hastalığı, vulva

ABSTRACT

Extramammary Paget's disease (EMPD) is a rare intraepithelial carcinoma, that presents on apocrine-bearing skin areas, mainly on anogenital region. EMPD may occur primary or secondary to an underlying malignancy. It usually manifests as well-demarcated, eczematous or eroded plaques and can mimic many different dermatosis. Therefore, EMPD always be considered in the differential diagnosis of cronic vulvar dermatoses. In this report, two EMPD cases without association with internal malignancy are reported ;one with a hypopigmented plaque and the other with vegetative appearance.

Keywords: Extramammary Paget's disease, vulva

Geliş Tarihi: 25/04/2013

Kabul Tarihi: 24/06/2013

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

³İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

İletişim: Dr. Esmâ İnan Yüksel

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: esmainanyuksel@gmail.com

GİRİŞ

Ekstramammarian Paget hastalığı geç tanı alması ve internal malignitelere eşlik edebilmesi nedeniyle önemli bir neoplastik hastalıktır. EMPH, klinik olarak iyi sınırlı, ekzematize veya erode plak şeklinde görülmür. Bu çalışmada internal malignitenin saptanmadığı biri hipopigmente plak, diğeri vejetatif kitle şeklinde, vulvar yerleşimli iki primer EMPH olgusu sunulmuş ve literatür gözden geçirilerek tartışılmıştır.

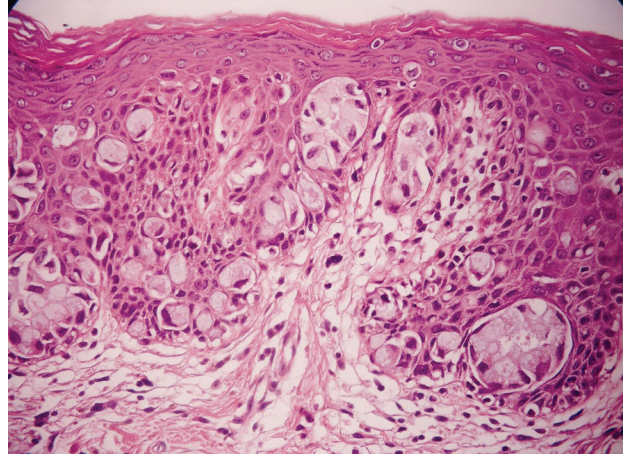
OLGU 1

52 yaşında kadın hasta, genital bölgede kaşıntı, beyazlaşma ve kıllarda dökülme şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Şikayetleri 1 yıl önce başlamış ve bu sürede lezyon boyutlarında hafif büyüme olmuş. Özgeçmişinde on yıl önce pelvik relaksasyon nedeniyle vajinal histerektomi yapılmış. Olgunun dermatolojik muayenesinde sağ labium majusta 3x1 cm boyutlarında, üzerinde kılların izlenmediği, sınırları düzensiz, deriden hafif kabarık, hipopigmente plak lezyon izlendi (Resim 1). Her iki inguinal bölgede lenfadenomegali saptanmadı.

Lezyondan bir adet 5 mm punch biyopsi alındı. Histopatolojik incelemede epidermis hiperplastik izlendi.



Resim 1 • Sağ labium majusta 3x1 cm boyutlarında, üzerinde kılların izlenmediği, sınırları düzensiz, deriden hafif kabarık, hipopigmente plak lezyon



Resim 2 • Hiperplastik epidermis içinde bazıları tek tek, bazıları kümeler oluşturan çok sayıda büyük oval ve yuvarlak şekilde, berrak ya da hafif eozinofilik renkte, sitoplazmasında vakuolizasyon gözlenen, nükleusları hiperkromatik ve eksantrik yerleşimli hücreler izlendi. Hücreler bazı alanlarda yuvarlak şekilli değil de poligonal hafif iğsi görünümde idi. Bazal membran intaktı. Üst dermiste hafif derecede dağınık yerleşimli monoküleer iltihabi hücre infiltrasyonu vardı. (HEx400)

Epidermiste bazıları tek tek, bazıları kümeler oluşturan çok sayıda büyük oval ve yuvarlak şekilde, sitoplazması berrak renkte ve vakuolizasyon gösteren, nükleusları hiperkromatik ve eksantrik yerleşimli hücreler izlendi. Hücreler bazı alanlarda poligonal hafif iğsi görünümdeydi. Bazal membran intakttı. Üst dermiste hafif derecede dağınık yerleşimli monoküleer iltihabi hücre infiltrasyonu vardı (Resim 2). İmmünohistokimyasal boyamada sitokeratin 7 pozitif, sitokeratin 20 negatif, GCDFP-15 ve CEA zayıf pozitif olarak boyandı. Histokimyasal boyamada Alcian blue pozitif, musikarmin pozitif, PAS pozitif ve diastaz-PAS pozitif olarak izlendi. Klinik ve histopatolojik bulgularla ekstramammarian Paget hastalığı tanısı konuldu.

Akciğer grafisi, abdominal tomografi, mammografi ve sistoskopik incelemede patoloji saptanmadı. Vajinal smear sitolojik incelemede Class I izlendi. Gastroskopisinde pangastrit izlendi, Kolonoskopi normaldi. Bu bulgularla hastada internal malignite saptanmadı.

Hastaya jinekoloji kliniği tarafından 2 cm sağlaml cerrahi sınırla hemivulvektomi yapıldı. Eksizyon materyalinin histopatolojik incelemesinde cerrahi sınırlarda tümör izlenmedi. Beş yıl süresince yapılan takiplerinde nüks gelişmedi ve internal malignite yönünde bulguya rastlanmadı.

OLGU 2

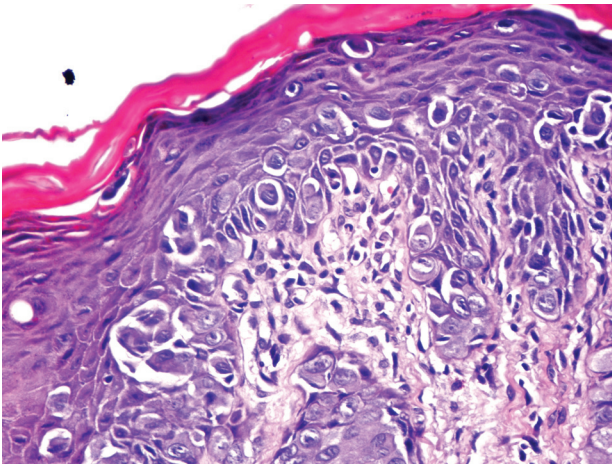
62 yaşında kadın hasta, genital bölgede kaşıntı ve kabarıklık şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın



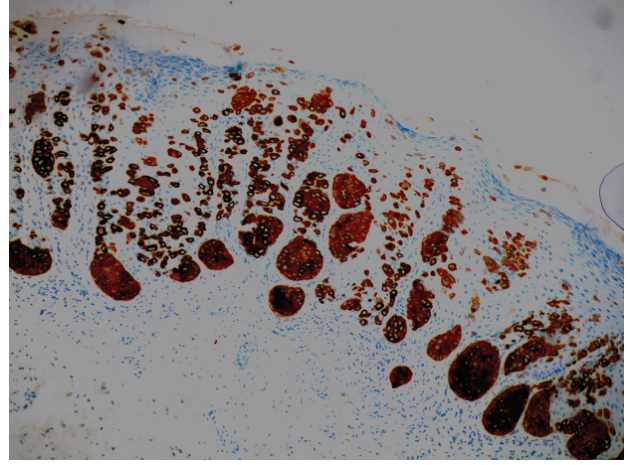
Resim 3 • Sağ labium majusta 3x3 cm çapında soluk eritemli, yer yer hipopigmente alanlar içeren, üzerinde kılların izlenmediği deriden kabarık vejetatif plak.

şikayetleri 8 ay önce başlamış ve çeşitli topikal tedavilere rağmen lezyonu büyümeye devam etmiş. Yapılan dermatolojik muayenesinde sağ labium majusta 3x3 cm çapında soluk eritemli, yer yer hipopigmente alanlar içeren, üzerinde kılların izlenmediği deriden kabarık vejetatif plak izlendi (Resim 3). Bilateral inguinal bölgelerde lenfadenomegali izlenmedi.

Alınan biyopsi örneğinde histopatolojik incelemede akantotik ve hiperkeratotik epidermis içinde tek tek veya gruplar halinde geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin veziküler nükleuslu, bazı alanlarda intrasitoplazmik müsin artışı nedeni ile nükleusları bir kenara itilerek taşlı yüzük şeklini alan atipik hücreler görüldü (Resim 4). İmmünohistokimyasal çalışmada sitokeratin 7 pozitif (Resim 5), sitokeratin 20 negatif, GCDFP-15



Resim 4 • Akantotik ve hiperkeratotik epidermis içinde tek tek veya gruplar halinde intrasitoplazmik müsin artışı nedeni ile nükleusları bir kenara itilerek taşlı yüzük şeklini almış geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin veziküler nükleuslu atipik hücreler görüldü. (HEx400).



Resim 5 • İmmünohistokimyasal yöntemle tümörde Sitokeratin 20 pozitifliği. (HEx100).

pozitif, EMA pozitif, Alcian blue pozitif, S-100 negatif saptandı. Klinik ve histopatolojik bulgularla ekstrapammarian Paget hastalığı tanısı konuldu.

Laboratuvar bulguları normaldi. Akciğer grafisi, abdomino-pelvik ultrasonografi ve mammografi normaldi. Yapılan sistoskopide patoloji izlenmedi. Servikal smear sitolojik incelemede Class 2 izlendi. Endometrium biyopsisinde maligniteye rastlanmadı. Gastroskopide pangastrit izlendi ve alınan mide mukoza biyopsisinde kronik aktif gastrit izlendi. Kolonoskopisi normaldi. Hastada mevcut bulgularla internal malignite izlenmedi.

Jinekoloji kliniği tarafından 2 cm sağlam cerrahi sınırla hemivulvektomi yapıldı. Eksizyon materyalinin histopatoloji incelemesinde cerrahi sınırlarda tümör izlenmedi. İki yıl boyunca yapılan takiplerinde nüks gelişmedi ve internal malignite yönünde bulgu tespit edilmedi.

TARTIŞMA

EMPH, memenin Paget hastalığıyla klinik ve patolojik özellikleri açısından benzerlik göstermesine rağmen yerleşim yeri, patogenezi ve alta yatan başka bir maligniteye eşlik edebilmesi nedeniyle farklı bir antite olarak kabul edilmektedir. Vulva başta olmak üzere anogenital bölgede ve daha seyrek olarak, başta aksilla olmak üzere apokrin bölgelerde daha sık görülür. Vulva malignitelerinin %1-5'ini oluşturur. Epidermiste primer bir neoplazi olarak ortaya çıkabileceği gibi alta yatan internal malignitelerin yayılmasına sekonder olarak da ortaya çıkabilir. 197 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada alta yatan adneksiyal karsinom riski %21-24 ve eş zamanlı internal malignite insidansı %9-12 olarak bulunmuştur [1, 2].

Primer EMPH' nin etyolojisine ilişkin tam bir uzlaşma olmamakla birlikte pluripotent keratinosit stem cell [3, 4] intraepidermal Toket cell [5, 6] ve apokrin ve ektrin bez hücrelerinden [7] kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir.

EMPH klinik olarak deride iyi sınırlı, ekzematize veya erode plak şeklinde gözlenir. Lezyonun üzerinde krutlanma, eksudasyon veya ülserasyon olabilir. Nadiren papillomatöz, likenifiye veya kanamalı plak görünümünde olabilir [8, 9]. İlk olgunun lezyonu hipopigmente plak görünümünde idi. Literatürde aksiller ve genital bölgede hipopigmente veya hiperpigmente plak şeklinde EMPH olguları bildirilmiştir [9-13]. Bir çalışmada EMPH olgularının %30' unun depigmente olduğu ve depigmente EMPH' nin sanıldığı kadar seyrek olmadığı ileri sürülmüştür [14]. Hipopigmentasyondan, melanosit-keratinosit ilişkisinde disfonksiyon, normal epidermal yapının tümör hücreleriyle yer değiştirmesi [10, 11], melanosit growth faktörlerin azalması[9] gibi farklı mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Pigmentasyon değişiklikleri erken dönem bulgusu olabileceği gibi, lokal rekürrens göstergesi de olabilir [11]. Hipopigmente lezyonlar kriyoterapi, radyoterapi gibi tedavilere sekonder hipopigmentasyonlardan ayırıldıdır. İkinci olguda lezyon yer yer hipopigmente alanlar içeren vejetatif bir kitle görünümünde idi. EMPH verüköz lezyonlar şeklinde de görülebilir. Literatürde klinik ve histopatolojik olarak kondiloma akkümünatayı taklit eden olgular bildirilmiştir [15, 16].

EMPH tedavisinde cerrahi rezeksiyon en sık tercih edilen yöntemdir ancak rekürrens oranı yüksektir. Standart eksizyon yönteminin rekürrens oranları Mohs mikroskopik cerrahi yöntemine göre daha yüksektir. Radikal vulvektomi, radikal hemivulvektomi ve geniş lokal eksizyonla rekürrens oranları sırasıyla, %15, %20 ve %43 olarak bildirilmiştir [17-19]. Radyoterapi kullanımı in situ EMPH' da başarılı iken invaziv hastalıkta rekürrens oranları %50 olarak saptanmıştır [20, 21]. Topikal imiquimod tedavisi ile rekürrens oranları %14 iken geniş cerrahi eksizyonda %38 olarak bulunmuştur [22]. Diğer bir çalışmada 27 olgunun imikimod ile tedavisinin başarısızlık oranları %22 olarak saptanmıştır[23]. Tedavide topikal veya sistemik 5-FU, topikal bleomisin, sisplatin, karboplatin, mitomisin C, vinkristin, etoposid ve dosetaksel ayrıca CO₂ lazer ve fotodinamik tedavi de kullanılmıştır. Her-2/neu ekspresyonunun olduğu olgularda trastuzumab tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir[24].

EMPH olguları rektal, pelvik, ürolojik, meme muayenesi ve lenf nodu palpasyonu dahil kapsamlı bir fizik muayeneden geçirilmelidir. Eşlik edebilecek internal malignitelere yönelik mammografi, akciğer grafisi,

abdominopelvik ultrasonografi, PAP smear inceleme, histeroskopi, üriner sistem sitolojisi veya sistoskopi, intravenöz ürografi, alt ve üst gastrointestinal sisteme yönelik endoskopik incelemeler yapılmalıdır. Gerektiğinde bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans incelemeler yapılabilir. Dermise invazyon şüphesi durumunda serum CEA düzeyi bakılmalıdır. Metastatik hastalık taramasında serum CEA yüksekliğinin sensitivitesi %70 ve spesifitesi %93.8 bulunmuştur [25]. Hastalar rekürrens ve sonradan ortaya çıkabilecek internal malignite açısından 15 yıla kadar düzenli takip altında tutulmalıdır.

İnsitu EMPH deride stratum spinosum içinde çok yavaş büyür ve nadiren bazal membranı aşır dermal invazyon gösterir. Tümör dermisi invaze etmesi halinde çok hızlı progresyon gösterir ve en sık bölgesel lenf nodlarına olmak üzere metastaz yapar[3]. İnvaziv hastalıkta mortalite oranları %13-18 iken 5 yıllık sağkalım %72 bulunmuştur [26]. Semptomların başlamasıyla tanı konması arasında oldukça uzun bir zaman geçmektedir. Olgularımızda 8-12 ay arasında bir dönemden sonra tanı konulmuştur. Bu süre literatürde yaklaşık 2 yıl olarak bildirilmiştir [27].

EMPH vulvanın pek çok hastalığı taklit edebilir [18]. Geç tanı alması ve internal malignitelere eşlik edebilmesi nedeniyle önemli bir neoplastik hastalıktır. Alışılmışın dışında, yavaş büyüyen kronik vulvar dermatozlarda EMPH ayırıcı tanıda akıld tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chanda, J.J., *Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy*. J Am Acad Dermatol, 1985. **13**(6): p. 1009-14.
2. Lai, Y.L., et al., *Penoscrotal extramammary Paget's disease: a review of 33 cases in a 20-year experience*. Plast Reconstr Surg, 2003. **112**(4): p. 1017-23.
3. Lloyd, J. and A.M. Flanagan, *Mammary and extramammary Paget's disease*. J Clin Pathol, 2000. **53**(10): p. 742-9.
4. Teixeira, M.R., et al., *Karyotypic findings in tumors of the vulva and vagina*. Cancer Genet Cytogenet, 1999. **111**(1): p. 87-91.
5. Willman, J.H., L.E. Golitz, and J.E. Fitzpatrick, *Vulvar clear cells of Toket: precursors of extramammary Paget's disease*. Am J Dermatopathol, 2005. **27**(3): p. 185-8.
6. Belousova, I.E., et al., *Vulvar toket cells: the long-awaited missing link: a proposal for an origin-based histogenetic classification of extramammary paget disease*. Am J Dermatopathol, 2006. **28**(1): p. 84-6.
7. Sawada, Y., et al., *Ectopic extramammary Paget's disease: case report and literature review*. Acta Derm Venereol, 2010. **90**(5): p. 502-5.
8. Shepherd, V., E.J. Davidson, and J. Davies-Humphreys, *Extramammary Paget's disease*. BJOG, 2005. **112**(3): p. 273-9.

9. Chiba, H., et al., *Two cases of vulvar pigmented extramammary Paget's disease: histochemical and immunohistochemical studies*. Br J Dermatol, 2000. **142**(6): p. 1190-4.
10. Kakinuma, H., et al., *A case of extramammary Paget's disease with depigmented macules as the sole manifestation*. Br J Dermatol, 1994. **130**(1): p. 102-5.
11. Sawamura, D., et al., *Depigmented macula as an initial manifestation of extramammary Paget's disease*. J Dermatol, 1996. **23**(6): p. 429-30.
12. Chen, Y.H., T.W. Wong, and J.Y. Lee, *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): p. 105-8.
13. Van Hamme, C., et al., *[Paget's extramammary disease of the axillae and perineum]*. Ann Dermatol Venereol, 2002. **129**(5 Pt 1): p. 717-9.
14. Yang, C.C., J.Y. Lee, and T.W. Wong, *Depigmented extramammary Paget's disease*. Br J Dermatol, 2004. **151**(5): p. 1049-53.
15. Brainard, J.A. and W.R. Hart, *Proliferative epidermal lesions associated with anogenital Paget's disease*. Am J Surg Pathol, 2000. **24**(4): p. 543-52.
16. Honda, Y. and K. Egawa, *Extramammary Paget's disease not only mimicking but also accompanying condyloma acuminatum. A case report*. Dermatology, 2005. **210**(4): p. 315-8.
17. Fanning, J., et al., *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): p. 24-7.
18. Zollo, J.D. and N.C. Zeitouni, *The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease*. Br J Dermatol, 2000. **142**(1): p. 59-65.
19. O'Connor, W.J., et al., *Comparison of mohs micrographic surgery and wide excision for extramammary Paget's disease*. Dermatol Surg, 2003. **29**(7): p. 723-7.
20. Besa, P., et al., *Extramammary Paget's disease of the perineal skin: role of radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992. **24**(1): p. 73-8.
21. Brierley, J.D. and A.D. Stockdale, *Radiotherapy: an effective treatment for extramammary Paget's disease*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1991. **3**(1): p. 3-5.
22. Pang, J., et al., *Extramammary Paget disease: review of patients seen in a non-melanoma skin cancer clinic*. Curr Oncol, 2010. **17**(5): p. 43-5.
23. Green, J.S., N.M. Burkemper, and S.W. Fosko, *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. 704-8.
24. Karam, A., et al., *HER-2/neu targeting for recurrent vulvar Paget's disease A case report and literature review*. Gynecol Oncol, 2008. **111**(3): p. 568-71.
25. Delpont, E.S., *Extramammary Paget's disease of the vulva: An annotated review of the current literature*. Australas J Dermatol, 2012.
26. Siesling, S., et al., *Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands*. Eur J Surg Oncol, 2007. **33**(8): p. 951-5.
27. Shaco-Levy, R., et al., *Paget disease of the vulva: a study of 56 cases*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010. **149**(1): p. 86-91.