

# Radykalna radioterapia konformalna w leczeniu nawracającej, pozasutkowej postaci choroby Pageta — opis przypadku

## Radical conformal radiotherapy in treatment of recurrent, extramammary Paget disease — case report

Konrad Reszka<sup>1</sup>, Martyna Pawlak<sup>1</sup>, Łukasz Moskal<sup>3</sup>, Marcin Stępień<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, PL,

<sup>2</sup> Katedra Onkologii, Klinika Radioterapii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, plac Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław, PL,

<sup>3</sup> SKN Onkologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu przy Dolnośląskim Centrum Onkologii, plac Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław, PL

### Streszczenie

**Wstęp:** Choroba Pageta jest rzadkim nowotworem skóry. Wyróżnia się postać sutkową MPD (ang. *mammary Paget disease*) i pozasutkową EMPD (ang. *extramammary Paget disease*). Podstawową metodę leczenia stanowi radykalne leczenie chirurgiczne.

**Opis przypadku:** 68-letnia kobieta zgłosiła się z powodu zlokalizowanych na skórze sromu i krocza zmian rumieniowo-łuszczykowych z towarzyszącym uczuciem świądu i pieczenia. Rozpoznano EMPD, a zmiany usunięto chirurgicznie. Od 2005 r. odnotowano liczne wznowy nowotworu, który ostatecznie objął odbyt oraz skórę lewego pośladka. Każdorazowo leczeniem z wyboru była resekcja chirurgiczna. W 2018 r., ze względu na ryzyko wyłonienia stomii jelitowej, chora nie wyraziła zgody na leczenie operacyjne. Wśród alternatywnych metod leczenia zaakceptowała radioterapię. Zastosowano radioterapię w technice konformalnej VMAT/RapidArc do dawki całkowitej 46 Gy w 23 frakcjach. Do dnia dzisiejszego nie stwierdzono cech wznowy miejscowej EMPD.

**Wnioski:** EMPD wiąże się z dużym ryzykiem nawrotów choroby. W przypadkach zaawansowanych, nieoperacyjnych lub przy braku zgody pacjenta, można rozważyć radioterapię jako metodę alternatywną dla zabiegów operacyjnych.

**Słowa kluczowe:** pozasutkowa postać choroby Pageta, nawroty EMPD, radioterapia, resekcja chirurgiczna

### Abstract

**Background:** Paget's disease is a rare skin cancer. Two types of Paget's disease can be distinguished: mammary Paget disease (MPD) and extramammary Paget disease (EMPD). Radical surgery is a primary method of treatment.

**Case Report:** A 68-year-old woman reported for erythematous-scaly lesions located on the skin of the vulva and perineum with a feeling of itching and burning. Diagnose of EMPD was established and lesions were surgically removed. Since 2005, there have been numerous recurrences of the disease, which affected the anus and the skin of the left buttock finally. Every relapse was treated surgically. In 2018, due to a high risk of colostomy, patient refused radical surgical treatment. Among alternative methods of dealing, patient accepted radiation therapy. Radiotherapy in the VMAT/RapidArc conformal technique was used with a total dose of 46 Gy in 23 fractions. Until today, no evidence for local recurrence of EMPD has been found.

**Conclusions:** EMPD is associated with a high risk of recurrences. Radiotherapy may be considered as an alternative to surgery in advanced, inoperable cases or lack of patient's consent.

**Key words:** extramammary Paget disease, EMPD recurrence, radiotherapy, surgical resection

Otrzymano: 18-01-2020 → Zaakceptowano: 05-01-2021 → Opublikowano: 08-01-2021

✉ Konrad Reszka, e-mail: reszka.konrad@gmail.com — adres prywatny w dyspozycji Redakcji

## Wstęp

Choroba Pageta jest rzadkim procesem nowotworowym wywodzącym się z gruczołów apokrynowych i ekrynowych skóry [1]. Wyróżnia się postać sutkową MPD (ang. *mammary Paget disease*) i postać pozasutkową EMPD (ang. *extramammary Paget disease*), stanowiące odpowiednio 90% i 10% wszystkich przypadków choroby Pageta [2]. Częstość występowania EMPD w populacji europejskiej szacuje się na 0,7 na 100 000 osób/rok [3]. EMPD częściej rozpoznawana jest u kobiet, szczególnie rasy kaukaskiej, między 50 a 80 r.ż. [4], u których przeważnie lokalizuje się na sromie i kroczu oraz w okolicy okołodbytniczej, zaś u mężczyzn na prąciu i worku mosznowym [5, 6]. Objawy choroby są mało charakterystyczne, co w większości przypadków utrudnia postawienie właściwego rozpoznania i tym samym wydłuża czas do rozpoczęcia leczenia. Jedynie badanie histopatologiczne wyciętej zmiany chorobowej pozwala na postawienie prawidłowej diagnozy oraz ocenę stopnia inwazyjności procesu [6]. Podstawową metodą leczenia pozostaje radykalne leczenie chirurgiczne [7]. Z uwagi na wysoki odsetek nawrotów [4, 8] część chorych wymaga leczenia uzupełniającego [6]. W przypadkach niekwalifikujących się do operacji stosuje się miejscową lub systemową chemioterapię lub radioterapię [9, 10].

Z uwagi na bardzo rzadkie występowanie choroby, brak ustalonych schematów leczenia, obserwowane niepowodzenia i podejmowane kolejne próby interwencji chirurgicznych, prezentowany przypadek stanowi przykład możliwości leczenia EMPD z użyciem promieniowania jonizującego.

## Opis przypadku

Pacjentka, mająca obecnie 68 lat, w wieku 51 lat po raz pierwszy zgłosiła się z powodu złokalizowanych na skórze sromu i krocza wykwitów rumieniowo-łuszczących, z towarzyszącym uczuciem świądu i pieczenia. Na powierzchni części zmian występowały ponadto brodawczakowate, sączące się owrzodzenia. Skóra w tej okolicy była obrzęknięta i podrażniona. Na podstawie badania histopatologicznego wycinka pobranego z jednej ze zmian rozpoznano pozasutkową postać choroby Pageta. Chorą zakwalifikowano wtedy do leczenia chirurgicznego. Zmiany zostały wycięte w granicach zdrowych tkanek. W 2005 roku dolegliwości i zmiany skórne nawróciły, a po wykonaniu badania histopatologicznego wycinka pobranego ze skóry krocza potwierdzono wznowę miejscową. Kobieta po raz kolejny poddano resekcji chirurgicznej. Po okresie 4-letniej remisji u chorej wystąpiła kolejna wznowa procesu nowotworowego EMPD. Z powodu wcześniej przebytych kilku zabiegów operacyjnych w obrębie tkanek sromu i krocza, koniecznym było, przy kolejnej interwencji chirurgicznej, uzupełnienie resekcji o rekonstrukcję ubytków.



Ryc. 1. Zmiany chorobowe obejmujące skórę sromu oraz okolicę okołodbytniczą wraz z odbytem

Przez kolejne 9 lat rozpoznawano kilka wznów choroby na skórze sromu i krocza. Każdorazowo leczeniem z wyboru była resekcja chirurgiczna zmian. Przy kolejnym nawrocie choroby, poza lokalizacją pierwotną na sromie, proces chorobowy objął również okolicę odbytu oraz skórę lewego pośladka. Wykonano wówczas radykalne wycięcie części sromu z zaoszczędzeniem łechtaczki oraz resekcję zmian w okolicy skóry odbytu. Po kolejnych 3 latach remisji odnotowano ponowny nawrót choroby. Proces nowotworowy objął swoim zasięgiem srom oraz okolicę okołodbytniczą wraz z odbytem (ryc. 1).



Ryc. 2. Nawrót procesu nowotworowego w obrębie odbytu

Ze względu na rozległość zmian oraz przebyte liczne resekcje chirurgiczne, chora nie kwalifikowała się do próby oszczędzającego leczenia chirurgicznego. Konsylium onkologiczne zaproponowało 67-letniej wówczas pacjentce operację łączną: wulwektomię pozostałej części sromu wraz z resekcją skóry od-

bytu. Ze względu na zakres proponowanej operacji, istniało ryzyko wyłonienia stomii jelitowej (ryc. 2).

Chora odrzuciła proponowany schemat leczenia. Przeanalizowano powtórnie historię przebiegu choroby pacjentki. Alternatywnymi metodami leczenia, jakie wzięto pod uwagę, była miejscowa chemioterapia z użyciem 5-fluorouracylu i bleomycyny lub imiquimodu, radioterapia, laseroterapia oraz terapia fotodynamiczna. Ze względu na brak jednoznacznych wytycznych oraz znaczne rozbieżności w piśmiennictwie, po rozmowie i omówieniu dostępnych terapii, chora ostatecznie podjęła decyzję o próbie leczenia radioterapią.

W ramach przygotowania do planowania teleradioterapii wykonano obrys sromu obejmujący zewnętrzną stronę warg sromowych większych i łożę po wulwektomii z objęciem okolicy usuniętego spoidła tylnego. Zaznaczono zasięg widocznych makroskopowych zmian skórnych również wokół odbytu. Zrezygnowano z elektrywnego napromieniania regionalnych węzłów chłonnych z uwagi na brak cech inwazyjności zmian chorobowych w ocenie mikroskopowej. Na obszar skóry sromu, przyległych tkanek pachwin, krocza i okolicy pierścienia odbytu zaplanowano podanie dawki całkowitej 50 Gy w 25 frakcjach, w dawkach frakcyjnych po 2 Gy. Celem ograniczenia toksyczności leczenia oraz dawek w narządach zdrowych, wybrano realizację radioterapii w technice konformalnej VMAT/RapidArc. W trakcie leczenia, w obszarze napromienianym, wystąpił wczesny odczyn popromienny, którego nasilenie nie przekroczyło III stopnia wg skali RTOG. W kontrolnych badaniach, w tym w badaniu ginekologicznym, w leczonym obszarze obserwowano obrzęk tkanek, zbrązowienie skóry oraz ubytki w miejscach złuszczonego się „chorego” naskórka. Pacjentka zgłaszała pieczenie i dyskomfort w miejscu napromienianym, natomiast nie skarżyła się na dolegliwości bólowe, ani na zaburzenia mikcji i defekacji. Jednakże, ze względu na obserwowany podczas leczenia popromienny odczyn na skórze oraz obniżenie tolerancji leczenia, zdecydowano o wcześniejszym zakończeniu radioterapii na dawce całkowitej 46 Gy w 23 frakcjach. Zastosowano miejscowe leczenie odczynu popromiennego oraz systemowo antybiotyk, uzyskując znaczące zmniejszanie stanu zapalnego skóry i tkanek w leczonym obszarze.

Po zakończeniu radioterapii i wygojeniu ostrego popromiennego zapalenia tkanek, u chorej uzyskano całkowitą regresję zmian nowotworowych. W kolejnych badaniach ginekologicznych, po 9 miesiącach od zakończenia napromieniania, nie stwierdzano u pacjentki cech wznowy miejscowej EMPD.

## Dyskusja

Pozasutkowa postać choroby Pageta jest rzadko występującym procesem nowotworowym o postępującym przebiegu, najczęściej bez samoistnych remisji. Trafne i szybkie postawienie rozpoznania pozwala wybrać optymalną metodę terapeutyczną.

W leczeniu pozasutkowej postaci raka Pageta w obrębie skóry sromu, pachwin i krocza, zarówno postaci in situ, jak i w wariacie inwazyjnym, pierwszą linią terapeutyczną jest leczenie chirurgiczne. Pomimo uzyskania miejscowej radykalności

chirurgicznej z marginesem bezpieczeństwa, procent nawrotów choroby jest wysoki i wynosi od 34 do 56% [6].

Towarzystwa naukowe i wytyczne nie określają schematów leczenia dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub nie wyrażających zgody na takie postępowanie. W przedstawionym przypadku, pomimo zastosowania prób wielokrotnego leczenia chirurgicznego, nie uzyskano u chorej trwałej remisji. Biorąc pod uwagę dotychczasowy przebieg choroby oraz leczenia, kolejny nawrót zmian skórnych i ich zasięg oraz wolę samej chorej, konieczne było znalezienie akceptowanej przez pacjentkę metody leczenia jako alternatywnej do zabiegu operacyjnego.

W leczeniu nieoperacyjnych przypadków EMPD warto rozważyć próbę zastosowania radykalnej radioterapii. Do pełnej oceny skuteczności radioterapii w leczeniu EMPD konieczne są dalsze badania i długoterminowe obserwacje. Na uwagę należy mieć ryzyko odległych, późnych działań ubocznych zastosowanego promieniowania jonizującego oraz ryzyko rozwoju nowych zmian chorobowych poza obszarem napromienianym. Należy zaznaczyć, iż dotychczasowe doniesienia o skuteczności radioterapii w leczeniu EMPD są rozbieżne odnośnie dawki całkowitej, rozmiaru obszaru poddawanego leczeniu (objętość leczona) oraz elektrywnego napromieniania regionalnych węzłów chłonnych (w przypadkach choroby Pageta z cechami inwazji). W opisanym powyżej przypadku leczenie energią jonizującą przyczyniło się do uzyskania całkowitej remisji po zastosowaniu dawki całkowitej 46 Gy w 23 frakcjach.

## Wnioski

Rozpoznanie EMPD wiąże się z dużym ryzykiem powstawania nawrotów choroby, pomimo bardzo dobrych wczesnych efektów leczenia, głównie chirurgicznego.

W leczeniu przypadków nieoperacyjnych lub przy braku zgody chorego na leczenie chirurgiczne można rozważyć zastosowanie radioterapii. Leczenie energią jonizującą może stanowić również alternatywę dla rozległych, niejednokrotnie okaleczających zabiegów operacyjnych.

Z uwagi na rzadkość występowania choroby Pageta prowadzenie badań randomizowanych będzie trudne do przeprowadzenia.

## Bibliografia

1. Kanitakis J. *Mammary and extramammary Paget's disease*. J Eur Acad Dermatol Venereol, maj 2007. 21(5):581–590. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02154.x.
2. Fardal R. et al. *Prognosis in cutaneous Paget's disease*. Postgrad Med J, grudzień 1964. 36:584–593. doi:10.1080/00325481.1964.11695362.
3. van der Zwan J. et al. *Invasive extramammary Paget's disease and the risk of secondary tumours in Europe*. Eur J Surg Oncol, marzec 2012. 38:214–221. doi:10.1016/j.ejso.2011.12.008.
4. Cai Y., Sheng W., Xiang L. et al. *Primary extramammary Paget's disease of the vulva: the clinicopathological features and treatment*

- outcomes in a series of 43 patients. *Gynecol Oncol*, maj 2013. 129(2):412–6. doi:10.1016/j.ygyno.2013.02.029.
5. Lam C. i Funaro D. *Extramammary Paget's disease: summary of current knowledge*. *Dermatol Clin*, październik 2010. 28(4):807–26. doi:10.1016/j.det.2010.08.002.
  6. van der Linden M. et al. *Paget disease of the vulva*. *Crit Rev Oncol/Hematol*, marzec 2016.
  7. Bakalianou K., Salakos N., Iavazzo C. et al. *Paget's disease of the vulva. A ten year experience*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2008. 29(4):368–70.
  8. Shaco-Levy R., Bean S.M., Vollmer R.T. et al. *Paget disease of the vulva: a study of 56 patients*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, marzec 2010. 149(1):86–91. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.11.003.
  9. Oashi K. et al. *Combination chemotherapy for metastatic extramammary Paget disease*. *Br J Dermatol*, czerwiec 2014. 170:1354–1357. doi:10.1111/bjd.12788.
  10. Karam A. i Dorigo O. *Treatment outcomes in a large cohort of patients with invasive Extramammary Paget's disease*. *Gynecol Oncol*, maj 2012. 125(2):346–351. doi:10.1016/j.ygyno.2012.01.032.

**Wkład autorów/authors' contribution:** Konrad Reszka – redakcja wstępu, redakcja opisu przypadku, redakcja dyskusji, opracowanie wniosków, zebranie bibliografii; Martyna Pawlak – redakcja wstępu, redakcja opisu przypadku, redakcja dyskusji, opracowanie wniosków, zebranie bibliografii; Łukasz Moskal – redakcja wstępu, redakcja opisu przypadku, redakcja dyskusji, opracowanie wniosków; Marcin Stępień – zebranie materiału, korekta artykułu

## Komentarz:

Prezentowany przypadek jest głosem w dyskusji na temat leczenia chorych z rzadko występującym schorzeniem. Prezentacja zyskuje w tym kontekście dodatkowe walory. Autorzy w interesujący sposób wskazują alternatywę dla okaleczającego zabiegu operacyjnego. Trafnie przedstawiają proces propozycji optymalnej metody leczenia, dostępnych alternatyw i rolę wyboru prawidłowo poinformowanej pacjentki. Opisują modelową współpracę onkologów różnych specjalności, niezwykle istotną dla uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego. Współdziałanie sprawdza się zwłaszcza w przypadkach trudnych i sporadycznie występujących, niekiedy wymykających się najczęściej stosowanym schematom leczenia.

dr n. med. Radosław Tarkowski