4ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΒΟΛΟΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΜΕΛΙΣΣΑΤΙΚΑ 25-27 Σεπτεμβρίου 2025

ΕΞΩΜΑΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ PAGET: ΜΙΑ ΣΠΑΝΙΑ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ

Γιάγκος Γεώργιος-Χρήστος, Κάλφας Θωμάς, Στεφάνου Δήμητρα, Δουρούμης Κωνσταντίνος, Μουλαβασίλης Ναπολέων, Στραβοδήμος Κωνσταντίνος, Μητρόπουλος Διονύσιος

Α' Ουρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Λαϊκό

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Εισαγωγή

Τι? Η εξωμαστική νόσος Paget **(EMPD)** αποτελεί σπάνια δερματική κακοήθεια που προσβάλει κυρίως περιοχές του δέρματος πλούσιες σε αποκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες.(1)

Πού? Στις γυναίκες εμφανίζεται συνηθέστερα στο αιδοίο, ενώ στους άνδρες στο πέος και το όσχεο. Λιγότερα συχνά προσβάλλει το δέρμα της περιπρωκτικής περιοχής, του περινέου, της μασχάλης και το ομφαλού. Έχει μεταστατικό δυναμικό, τόσο μέσω λεμφαδενικής όσο και αιματογενούς διασποράς. (2)

Γιατί? Η EMPD μπορεί να αποτελεί πρωτοπαθές ενδοεπιθηλιακό νεόπλασμα **(πρωτοπαθής EMPD)**, ή δευτεροπαθή εκδήλωση άλλης κακοήθους εστίας από το κατώτερο πεπτικό, το ουροποιητικό, το αναπαραγωγικό ή άλλο σύστημα **(δευτεροπαθής EMPD)**. Η πρωτοπαθής εξορμάται από πολυδύναμα κύτταρα της επιδερμίδας και των ιδρωτοποιών αδένων και είναι in-situ ή διηθητική. Η δευτεροπαθής προκύπτει από την επιδερμοτροπική επέκταση ή την επέκταση κατά συνέχεια ιστού του ορθοπρωκτικού, ουροθηλιακού ή άλλου νεοπλάσματος. Και στις δύο περιπτώσεις, οι βλάβες χαρακτηρίζονται ιστολογικά από τα κύτταρα Paget. (3)

Πώς? Η κλινική εικόνα και στις δύο περιπτώσεις είναι ίδια. Οι δερματικές βλάβες εμφανίζονται ως ερυθηματώδεις πλάκες ή οζίδια, και συχνά συνοδευόνται από λέπια, εφελκίδες, διαβρώσεις, έλκη καθώς και υπερμελάγχρωση ή υπομελάγχρωση. Χαρακτηρίζονται συχνά από πόνο και κνησμό, ενώ το 10% είναι ασυμπτωματικές. Μπορεί να είναι πολυεστιακές, ακόμα και σε διαφορετική περιοχή του σώματος, ενώ σε περίπτωση λεμφαγγειακής διασποράς εμφανίζεται επιχώρια λεμφαδενοπάθεια.(3)

Κλινικό Περιστατικό 1

Άνδρας 62 ετών
- ❖ Εξελκωμένη, αιμορραγούσα πλάκα στο όσχεο μέσης διαμέτρου 35mm
- ❖ ΑΑ: σαρκοείδωση

→ Ευρεία εκτομή της βλάβης υπό τοπική αναισθησία
- ➢ Ιστολογική: EMPD με **θετικά όρια εκτομής (R1)**,
- ➢ Ογκολογικό συμβούλιο
- ➢ Διερεύνηση δεν ανέδειξε έτερη νεοπλασματική εστία:
  - ✓ Κολονοσκόπηση (-)
  - ✓ Κυστεοσκόπηση (-)
  - ✓ Κυτταρολογική εξέταση ούρων (-)
  - ✓ CT άνω-κάτω κοιλίας - θώρακος (-)
- ➢ Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε ως πρωτοπαθής EMPD.
- ➢ Επικουρική ακτινοθεραπεία 25 κύκλων.
- ➢ Ανοσοϊστοχημικός έλεγχος: HER-2 θετική βλάβη
- ➢ Στοχευμένη ανοσοθεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα (trastuzumab) για 1 έτος.
- ➢ Παρακολούθηση με τακτικές απεικονίσεις ανά 6μηνο: ελεύθερος υποτροπής για 1 έτος

Κλινικό περιστατικό 2

Γυναίκα 62 ετών
- ❖ Ασυμπτωματική ερυθηματώδης πλάκα στο περίνεο μέσης διαμέτρου 15mm

.

CT κάτω κοιλίας

→ Ευρεία εκτομή της βλάβης υπό τοπική αναισθησία.
- ➢ Ιστολογική: EMPD με αρνητικά όρια εκτομής (R0)
- ➢ Ανοσοϊστοχημικός έλεγχος: συνηγορούσε υπέρ δευτεροπαθούς νόσου, με πιθανή πρωτογενή εστία στο ουροποιητικό.
- ➢ Ογκολογικό συμβούλιο,
- ➢ Διερεύνηση δεν ανέδειξε έτερη νεοπλασματική εστία
  - ✓ Κυστεοσκόπηση
  - ✓ Κυτταρολογική εξέταση ούρων
  - ✓ U/S νεφρών- ουροδόχου κύστεως- έσω γενν. οργάνων
  - ✓ Κολονοσκόπηση
  - ✓ Αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας και θώρακος.,
- → Διάγνωση πρωτοπαθούς EMPD.
- → Παρακολούθηση με επαναληπτικές κυστεοσκοπήσεις και απεικονίσεις ανά 6μηνο: ελεύθερη νόσου για 1 έτος

Συζήτηση

Εξωμαστική νόσος Paget:
- ❖ Σπάνια κλινική οντότητα, με 23.500 καταγεγραμμένα περιστατικά παγκοσμίως το διάστημα 1990 – 2020.(4)
- ❖ Μόνο σειρές περιστατικών και αναδρομικές μελέτες, χωρίς τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες.
- ❖ Η μόνη δημοσιευμένη σειρά προτάσεων βασίζεται στην κλινική εμπειρία από αναδρομικές καταγραφές.(4)

Διαφορική διάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς EMPD:
- ❖ Ανοσοιστοχημεία: μπορεί να προσανατολίσει υπέρ της μίας ή της άλλης, αλλά δεν μπορεί να τις διαχωρίσει με ασφάλεια.
- ❖ Αναζήτηση έτερης νεοπλασματικής εστίας με τον κατάλληλο εργαστηριακό, ενδοσκοπικό και απεικονιστικό έλεγχο.
- ❖ Διερεύνηση δεν έχει προτυποποιηθεί αλλά εξατομικεύεται αναλόγως των κλινικών χαρακτηριστικών.(3)
- ❖ Kibbi et al (2022): μεγαλύτερη μετα-ανάλυση των δημοσιευμένων περιστατικών:
  - ➢ Δευτεροπαθής EMPD → 18% των περιστατικών, προηγείται χρονικά 5 έτη από την εμφάνιση της πρωτοπαθούς εστίας,
  - ➢ Απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση σε κάθε περιστατικο EMPD.(4)

Χειρουργική θεραπεία: κεντρικό ρόλο στην πρωτοπαθή EMPD.
- ❖ **Ευρεία τοπική εκτομή** (wide local excision, WLE): η βλάβη συναφαιρείται μαζί με τους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς, με στόχο τα αρνητικά εγχειρητικά όρια.
- ❖ Η προτεινόμενη ασφαλής απόσταση από τα μακροσκοπικά όρια ποικίλλει μεταξύ 1 και 5cm (5), ενώ στα περιστατικά της κλινικής μας τηρήθηκε μία απόσταση περίπου 1,5cm.
- ❖ Hatta et al (2007): αναδρομική μελέτη → η εγχειρητική απόσταση δεν έχει προγνωστική αξία για την τοπική υποτροπή.(6)
- ❖ Μελέτες με περιστατικά EMPD του αιδοίο → τα θετικά χειρουργικά όρια δεν έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την τοπική υποτροπή ή τη συνολική επιβίωση.(7,8)
- ❖ Μικροχειρουργικές μέθοδοι αφαίρεσης που βασίζονται στο μικροσκοπικό έλεγχο των ορίων εκτομής:
  - ➢ Mohs Micrographic Surgery (MMS)
  - ➢ Complete Circumferential Peripheral and Deep Margin Assessment (CCPDMA)
  - ✓ Πλεονέκτημα ενός λιγότερο ακρωτηριαστικού χειρουργείου σε σχέση με την WLE.
  - ✓ Χαμηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής, (αναδρομικά δεδομένα, χωρίς τυχαιοποίηση)(4)

Μη χειρουργικές τοπικές θεραπείες → σε ασθενείς, που δεν είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για χειρουργείο λόγω συννοσηρότητας, ή δεν επιθυμούν χειρουργείο λόγω ανατομικής θέσης της βλάβης.
- ➢ τοπική εφαρμογή ιμικουιμόδης,
- ➢ φωτοδυναμική θεραπεία
- ➢ laser διοξιδίου του άνθρακα.
- → κατώτερες της χειρουργικής, λόγω χαμηλότερων ποσοστών ανταπόκρισης και υψηλότερων ποσοστών υποτροπής.(4,5)

Ακτινοθεραπεία : Σειρές περιστατικών έχουν δείξει υψηλά ποσοστά τοπικής ελέγχου της νόσου, υποστηρίζοντας το ρόλο της:
- ➢ ως εναλλακτικής θεραπευτικής επιλογής πρώτης γραμμής αντί του χειρουργείου,
- ➢ ως θεραπευτικής επιλογής για την αντιμετώπιση μιας τοπικής υποτροπής.(10,11)
- ➢ ως επικουρική θεραπεία μετά το χειρουργείο, με στόχο τη μείωση των τοπικών υποτροπών. Οι παράγοντες που έθεσαν τους ασθενείς ως υψηλού κινδύνου για υποτροπή και συνεπώς ως υποψήφιους για επικουρική ακτινοθεραπεία, δεν ήταν σαφώς ορισμένοι, αλλά σε μεγάλο ποσοστό επρόκειτο για ασθενείς με θετικά χειρουργικά όρια.(12) Αντίστοιχα, στο πρώτο περιστατικό της κλινικής μας, κρίθηκε σκόπιμη η επικουρική ακτινοθεραπεία λόγω διηθημένων χειρουργικών ορίων.

Χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία
- ➢ Θέση στην μεταστατική πρωτοπαθή EMPD.
- ➢ 30-40% των βλαβών είναι θετικές σε HER-2 υποδοχείς → χρήση anti-HER2 μονοκλωνικών αντισωμάτων (trastuzumab).(5)
- ➢ Δεν έχει αναφερθεί η εφαρμογή της anti-HER2 ανοσοθεραπείας και γενικότερα των συστηματικών θεραπειών ως επικουρικών παραγόντων μετά τη χειρουργική εκτομή.

Ο πρώτος ασθενής μας έλαβε επικουρική ανοσοθεραπεία, με στόχο τον έλεγχο μιας πιθανής τοπικής υποτροπής, λόγω των θετικών εγχειρητικών ορίων. Αποτελεί έτσι το πρώτο καταγεγραμμένο περιστατικό επιτυχούς επικουρικής anti-HER2 θεραπείας για πρωτοπαθή EMPD.

Συμπέρασμα

Η EMPD αποτελεί σπάνια νόσο που πρέπει να έχει ένας ουρολόγος κατά νου στη διαφορική διάγνωση δερματικών βλαβών της ουρογεννητικής περιοχής. Λόγω των περιορισμένων δεδομένων και της απουσίας τυχαιοποιημένων μελετών, η προτυποποίηση της κλινικής διαχείρησης των ασθενών αυτών είναι δύσκολη. Παρ'όλα αυτά, απαραίτητα σημεία είναι ο αποκλεισμός έτερης νεοπλασματικής εστίας, και ο τοπικός έλεγχος της νόσου μέσα από τις κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές. Τα δύο κλινικά περιστατικά μας αποτελούν παραδείγματα αυτής της εξατομικευμένης προσέγγισης.

Βιβλιογραφία

1. Ishizuki, S. and Nakamura, Y. (2021) 'Extramammary Paget's Disease: Diagnosis, pathogenesis, and treatment with focus on recent developments', *Current Oncology*, 28(4), pp. 2969–2986. doi:10.3390/curroncol28040260. **2.** Ortuz Lessa, C. *et al.* (2025) 'Insights into mammary and extramammary Paget's disease: Diagnosis, management, and recent advances', *Cureus* [Preprint]. doi:10.7759/cureus.80531. **3.** Shah, R.R. *et al.* (2024) 'Extramammary Paget Disease. part I. Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 91(3), pp. 409–418. doi:10.1016/j.jaad.2023.07.1051. **4.** Kibbi, N. *et al.* (2022) 'Evidence-based clinical practice guidelines for extramammary paget disease', *JAMA Oncology*, 8(4), p. 618. doi:10.1001/jamaoncol.2021.7148. **5.** Shah, R.R., Shah, K., Wilson, B.N., Leitao, M.M., *et al.* (2024) 'Extramammary Paget Disease. part II. evidence-based approach to management', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 91(3), pp. 421–430. doi:10.1016/j.jaad.2023.07.1052. **6.** Hatta, N. *et al.* (2007) 'Extramammary Paget's Disease: Treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients', *British Journal of Dermatology*, 0(0). doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08314.x. **7.** Black, D. *et al.* (2007) 'The outcomes of patients with positive margins after excision for intraepithelial Paget's disease of the Vulva', *Gynecologic Oncology*, 104(3), pp. 547–550. doi:10.1016/j.ygyno.2006.09.017. **8.** Nasioudis, D., Bhadra, M. and Ko, E.M. (2020) 'Extramammary Paget Disease of the vulva: Management and prognosis', *Gynecologic Oncology*, 157(1), pp. 146–150. doi:10.1016/j.ygyno.2019.11.009. **9.** Mayo-Martínez, F. *et al.* (2023) 'Topical imiquimod in primary cutaneous extramammary paget's disease: A systematic review', *Cancers*, 15(23), p. 5665. doi:10.3390/cancers15235665. **10.** Hata, M. *et al.* (2014) 'Radiation therapy for extramammary paget's disease: Treatment outcomes and prognostic factors', *Annals of Oncology*, 25(1), pp. 291–297. doi:10.1093/annonc/mdt478. **11.** Shaco-Levy, R. *et al.* (2010) 'Paget disease of the Vulva: A study of 56 cases', *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 149(1), pp. 86–91. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.11.003. **12.** Hata, M. *et al.* (2015) 'Postoperative radiation therapy for Extramammary Paget's disease', *British Journal of Dermatology*, 172(4), pp. 1014–1020. doi:10.1111/bjd.13357.