

Adenokarsinomun Eşlik Ettiği Vulvanın Paget Hastalığı

Vulvar Adenocarcinoma Associated with Extramammary Paget's Disease: Case Report

Dr. Ayşe Seyhan ATA,^a
Dr. Barış ATA,^a
Dr. Serpil ORTAKUZ TELCİ,^a
Dr. Ergin BENGİSU^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü,
Bezmi-Alem Valide Sultan
Vakıf Gureba Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 26.02.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 27.04.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Barış ATA
McGill University, Department of
Obstetrics and Gynecology,
Montreal,
KANADA/CANADA
barisata@hotmail.com

ÖZET Elli üç yaşındaki hastanın bilateral labium majör, vulvanın sol laterali ve klitoris tutan 18 x 7 cm boyutlarında kırmızı egzamatoid lezyonundan alınan "punch" biyopsi materyalinin patolojik incelemesi sonucunda adenokarsinomla beraber Paget hastalığı tanısı koyuldu. Sekonder malignansi varlığı sistemik tarama ile ekarte edildi. Vulva dışında odak saptanmayan hastaya radikal vulvektomi ve bilateral lenfadenektomi uygulandı. Cerrahi materyalinin patolojik incelemesi sonucunda Paget ile beraber adenokarsinom, eksizyon sınırına 5 mm mesafede bir mikroskobik Paget odağı ve lenf nodu metastazı tespit edildi. Nüks riskini azaltmak amacıyla postoperatif toplam doz 55 gray olacak şekilde radyoterapi verilen hasta 5 yıldır hastaliksiz dönemdedir. Prognozda Paget hastalığının lokasyonu, dermal invazyon derinliği, tümör boyutları lenf nodu metastazı önemlidir. Radikal vulvektomi ve bilateral inguinofemoral lenfadenektomi tercih edilen tedavidir ve cerrahi sınırlı pozitif olan olgularda rekürrens riskini azaltmak için postoperatif radyoterapi uygulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Paget hastalığı, meme dışı; vulvar tümörler

ABSTRACT A 53-year-old woman presented with an 18 x 7cm sized eczematoid red lesion involving bilateral labia major, vulva and clitoris. Pathologic examination of biopsy material revealed vulvar adenocarcinoma associated with Paget's disease. Secondary malignancies were ruled out after a systemic evaluation. Radical vulvectomy with bilateral lymphadenectomy was performed. Histopathological examination confirmed Paget's disease with underlying adenocarcinoma. Lymph node metastasis was present and there was a microscopic focus of Paget's located at 5 mm distance from the excisional margin. A total dose of 55 gray radiotherapy was administered postoperatively to reduce the risk of recurrence. The patient has been disease-free for 5 years. Location, depth of dermal invasion, tumor size and lymph node metastasis are important prognostic factors in Paget's disease. Current standart of care is radical vulvectomy with bilateral lymphadenectomy. Postoperative radiotherapy is indicated to reduce the risk of recurrence in cases with positive surgical margins.

Key Words: Paget's disease, extramammary; vulvar neoplasms

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2010;20(6):411-14

Paget hastalığı vulvar neoplazilerinin %1'inden azını oluşturan nadir bir intraepitelyal lezyondur.¹ Vulvar hastalığın benign formları ile sıklıkla karıştırıldığından gerçek insidansı aslında tam olarak bilinmemektedir. Vulvada Paget hastalığı saptananların %10-20'sinde adenokarsinomun eşlik ettiği bildirilmiştir.¹ Vulvar Paget hastalığı saptanan kişilerde vulva dışı maligniteler de eş zamanlı olarak bulunabileceğinden kolorektal karsinom, serviks adenokarsinomu ve mesane kanseri varlığı araştırılmalıdır.²

Paget'in farklı alt tipleri için optimal tedavi rejimi üzerinde uzlaşma yoktur. Adenokarsinomun eşlik ettiği Paget hastalığında cerrahi eksizyon genel kabul gören tedavidir. Cerrahi için uygun olmayan hastalara radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanmaktadır. Hastalık rekürrensi yüksek olarak bildirilmektedir (%8-50) ve hastaların uzun süre yakın takibi gerekmektedir.^{1,2}

Bu raporda, kliniğimizde tanı ve tedavisi gerçekleştirilen bir olgu nedeniyle adenokarsinomla beraber olan vulvar Paget hastalığının tanı ve yönetimi ile ilgili güncel literatürü tartışmayı amaçlıyoruz.

OLGU SUNUMU

Elli üç yaşında gravida 4, partus 4 olan hasta, vulvada 2 yıldır bulunan kaşıntı ve kırmızı kabuklu lezyonların varlığı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Tıbbi hikâyesinde oral antidiyabetik ile regüle olan tip II Diabetes mellitus olması dışında bir özellik yoktu. Hasta 7 yıldır menopozdaydı. Başvuru öncesinde hastaya daha önce birçok kez antifungal tedavi verilmiş ancak şikâyetleri geçmemişti.

Fizik muayenede bilateral labium majör ve minörleri içeren, klitoriste irregüler keratotik alanlarla beraber pembe-kırmızı egzamatöz lezyonlar izlendi. Pelvik muayenesinde uterus atrofikti ve palpabl adneksiyel kitle yoktu.

Vulvar "punch" biyopsi yapıldı ve sonuç Paget hastalığı ile birlikte adenokarsinom olarak geldi. Paget hastalığının meme, kolorektal, üriner sistem ve serviks adenokarsinomu ile birlikte olma olasılığı bulunduğundan hastaya mamografi, batin tomografisi, rektosigmoidoskopi, sistoskopi ve kolposkopi altında servikal biyopsi yapıldı. Eşlik eden patoloji saptanmadı.

Hastanın tümör belirteçleri normal seviyelerdeydi (CA125= 6.50 U/mL, CA19.9= 7.69 U/mL, CEA= 2.29 ng/mL, AFP= 1.16).

Paget hastalığına adenokarsinom eşlik ettiği için radikal vulvektomi ve bilateral inguinal lenfadenektomi yapıldı. Tüm kenarlarda lezyon ile sağlam doku arasındaki mesafe en az 2 cm olacak şekilde cerrahi sınır oluşturuldu.

Patoloji sonucu invaziv adenokarsinomlu Paget hastalığı, bir yan cerrahi sınırda rezeksiyon sı-

nırına 5 mm mesafede Paget hastalığı ve bilateral inguinal lenf nodlarında metastaz olarak geldi. Yapılan histokimyasal çalışmada epidermal ve dermal infiltrasyonu oluşturan tümör hücreleri pankreatin, EMA, CEA ile pozitif, S-100 ve HMB 45 ile negatif boyanmıştı. Alcian Blue ile pH: 2.5'da Paget hücrelerinde ve adenokarsinom hücrelerinde intrastoplazmik boyanma görülmüştür. Operasyon materyalinin 15 cm'inde Paget hastalığı tespit edilmiştir. Tümör çapı ise 1.5 x 1.5 cm boyutlarında ve epidermis granüler tabakadan tümörün en derin olduğu yere kadar invazyon derinliği 9 mm olarak belirlenmiştir.

Hasta FIGO evrelemesine göre Evre 4a olarak değerlendirildi. Total doz 55 gray ve 30 fraksiyon olacak şekilde primer tümör alanı ve bilateral inguinal lenf nodlarına adjuvan radyoterapi yapıldı. Radyoterapi sırasında erken dönem yan etki olarak vulvada ıslak deskuamasyon oldu fakat radyoterapi sonrası 4 hafta içinde lezyon tamamen geriledi. Geç dönem yan etki olarak da vulva ve vajende atrofi gelişti. Tedaviyi takiben 1 yıl sonra hasta, eski insizyon alanından "punch" biyopsiler alınarak, abdominopelvik bilgisayarlı tımoğrafi (BT) ve kemik sintigrafisi ile tekrar değerlendirildi. Tümör progresyonu, disseminasyonuna veya rekürrensine dair bulgu saptanmadı. Hasta yıllık takibe alındı ve bu rapor yazıldığı sırada 5 yıldır hastaliksiz dönemdedir.

TARTIŞMA

Vulvar kaşıntının en sık sebebi kandidiyazis olmakla beraber vulva kanserlerinin ilk belirtisi de vulvar kaşıntıdır.^{2,3} Özellikle risk altında olan ileri yaş hastalarda antifungal tedaviye yönelmeden önce dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Mevcut bir lezyonunun yeri ve tipi dikkatle değerlendirilmelidir. Tedaviye dirençli ve nedeni saptanamayan kaşıntısı olan tüm olgularda mutlaka vulva biyopsisi yapılması gerekmektedir.⁴ Paget hastalığı nadir fakat adenokarsinomla birlikte olabilen bir hastalık olduğundan vulvar kaşıntısı olan hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Sunulan olguda olduğu gibi bu hastalar uzun süre antimikotik tedavi ile zaman kaybedebilmekte ve tanı ancak ileri evrede akla gelebilmektedir.

Tanının gecikmesinin yanında prognostik faktörlerin ve optimal tedavi protokolünün de tam olarak açıklığa kavuşmamış olması diğer olumsuzluklardır. İntraepitelyal, invaziv Paget veya adenokarsinomla beraber Paget gibi farklı formların aynı hastalığın farklı gelişim evreleri mi yoksa farklı antiteler mi olduğu konusunda uzlaşma yoktur.⁵ Tedavi edilmemiş intraepitelyal Paget hastalığının karsinoma ilerleyip ilerlemeyeceği veya cerrahi sınırdaki Paget'in kanser nüksü açısından prediktif olup olmadığı da bilinmemektedir. Açıklığa kavuşmamış noktaların çokluğu hastalığın yönetimi ve tedavisinde farklılıklara neden olmaktadır.

Histolojik olarak değerlendirildiğinde prognoz lezyonun intraepitelyal, invaziv veya adenokarsinomla birlikte olmasına bağlıdır. Parker ve ark. intraepitelyal Paget hastalığı olan olguların hiçbirinin hastalık nedeniyle ölmediğini ancak invaziv veya adenokarsinomla birlikte Paget hastalığı olan olgularda prognozun kötü olduğunu ve hastalığa bağlı mortalite gerçekleştiğini bildirmişlerdir.⁵

İnvazyon derinliği ile lenf nodu pozitifliği arasında pozitif korelasyon vardır. Crawford ve ark. dermal invazyonun 1 mm ve altında olduğu 7 hastada lenf nodu metastazına rastlamazken, 1 mm üstünde invazyonu olan 3 hastanın tümünde lenf nodu metastazı tespit etmişlerdir. Tümör çapı arttıkça inguinal lenf nodu tutulumu ihtimali de artmaktadır.⁶

Lezyonun lokalizasyonu bir diğer prognostik faktördür. Bilateral lezyonların varlığı veya klitoriste hastalık bulunması negatif prognostik bulgulardır.⁵ Bu hastalarda tanının hızla doğrulanması ve tedaviye bir an önce başlanması önemlidir.

Paget hastalığı ile birlikte sekonder malignansiler görülebilmektedir. Meme dışı Paget hastalığı tanısı konulan hastalara mamografi, kolonoskopi, sistoskopi, tüm batın BT, kolposkopi yapılarak uzak sekonder malignansilerin dışlanması önerilmektedir.²

Basit vulvektomi sonrası Paget hastalığı rekürrensi insidansı yüksektir ve altta yatan adenokarsinomun bulunmadığı minimal invaziv Paget hastalığında bile lenfatik metastaz olabilmektedir.⁷ Vulvar Paget hastalığının optimal tedavisinin radikal vulvektomi ve bilateral inguinofemoral lenf adenektomi olduğu görüşündeyiz.

Meme dışı Paget hastalığı bulunanlarda sağkalm uzun olmakla beraber hastalık multifokal olduğundan cerrahi sınır pozitifliği ve lokal nüks oranları yüksektir.¹ Molinie ve ark. intraoperatif patolojik inceleme ile cerrahi sınırların negatifliğinin doğrulanmasının rekürrens üzerine etkisi olmadığını ve klinik lezyondan daha büyük alana cerrahi eksizyon yapılmasının yararsız olduğunu bildirmişlerdir.⁸ Rekürrens tedavisi için yapılan sekonder cerrahinin morbiditesi yüksektir.⁹ Cerrahi sınırların pozitif olduğu durumlarda 50 gray ve üzeri dozlarda uygulanan radyoterapi efektif bir tedavi seçeneğidir.⁹ Sunulan olgumuzda da eksizyon sınırında makroskobik Paget hastalığı bulunmamasına rağmen sınıra 5 mm mesafede mikroskobik odak tespit edildiğinden hastalığın multifokal natürü nedeniyle ilave mikroskobik odaklar bulunabileceği düşünülerek adjuvan radyoterapi uygulanmıştır. Multipl uzak metastazı olan Paget hastalarında primer radyoterapi veya farklı ajanlarla kemoradyoterapi uygulamaları bildirilmiştir.^{10,11} Fakat optimum tedavi rejimi belirlenememiştir.

Sonuç olarak vulvar kaşıntı basit bir şikâyet olarak görülmemelidir. Ayırıcı tanıda vulva kanseri ve Paget hastalığı gibi malign lezyonlar olduğu unutulmamalı ve hastalar dikkatle değerlendirilmelidir. Paget hastalığı alt tipleri, lokalizasyonu, invazyon derinliği, tümör çapı prognoz için önemli faktörlerdir. Cerrahi tedavisi inguinal lenfadenektomiyi kapsamalıdır. Yüksek rekürrens oranı nedeniyle uzun süreli takip önerilmektedir. Sekonder cerrahi tedaviye ihtiyaç duyan veya opere edilemeyecek hastalarda alternatif olarak radyoterapi efektif bir tedavi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

1. Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. 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):24-7.
2. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Finkelshtein DM, Ott MJ. Prognosis and management of extramammary Paget's disease and the association with secondary malignancies. *J Am Coll Surg* 2003;196(1):45-50.
3. Awtrey CS, Marshall DS, Soslow RA, Chi DS. Clinically inapparent invasive vulvar carcinoma in an area of persistent Paget's disease: a case report. *Gynecol Oncol* 2003;88(3):440-3.
4. Spiliopoulos D, Spiliopoulos M, Dandolu V, Mastrogiannis D. Vulvar and breast Paget's disease with synchronous underlying cancer: a unique association. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(2):313-5.
5. Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D, Deavers M, Bevers MW, Shen-Gunther J, et al. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol* 2000;77(1):183-9.
6. Crawford D, Nimmo M, Clement PB, Thomson T, Benedet JL, Miller D, et al. Prognostic factors in Paget's disease of the vulva: a study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18(4):351-9.
7. Fine BA, Fowler LJ, Valente PT, Gaudet T. Minimally invasive Paget's disease of the vulva with extensive lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 1995;57(2):262-5.
8. Molinie V, Paniel BJ, Lessana-Leibowitch M, Moyal-Barracco M, Pelisse M, Escande JP. [Paget disease of the vulva. 36 cases]. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120(8):522-7.
9. Besa P, Rich TA, Delclos L, Edwards CL, Ota DM, Wharton JT. Extramammary Paget's disease of the perineal skin: role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(1):73-8.
10. Yamamoto R, Sakuragi N, Shirato H, Shimizu M, Fujimoto S. Radiotherapy with concurrent chemotherapy for vulvar adenocarcinoma associated with extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol* 2001;80(2):267-71.
11. Luk NM, Yu KH, Yeung WK, Choi CL, Teo ML. Extramammary Paget's disease: outcome of radiotherapy with curative intent. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(4):360-3.