

Pozasutkowa choroba Pageta — możliwości zastosowania terapii fotodynamicznej

Extramammary Paget's disease: the utility of photodynamic therapy

Ewelina Mazur¹, Robert Kijowski², Adam Reich^{1,2}

¹Zakład Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego

²Klinika Dermatologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 w Rzeszowie

STRESZCZENIE

Choroba Pageta o lokalizacji pozasutkowej jest rzadko występującym nowotworem śródskórnym i stanowi około 1% guzów okolicy anogenitalnej. Często ma charakter wielogniskowy. W badaniu przedmiotowym stwierdza się odgraniczoną rumieniową blaszkę z typową białą łuską i nadżerkami. Z uwagi na niecharakterystyczny obraz kliniczny rozpoznanie to powinno być zawsze brane pod uwagę w przypadkach zmian skórnych z towarzyszącym świadem zlokalizowanych w okolicach bogatych w gruczoły apokrynowe i opornych na stosowane leczenie miejscowe. Złotym standardem w leczeniu EMPD jest całkowita resekcja chorobowo zmienionej skóry wraz z marginesem zdrowej tkanki. Jednak w przypadku dużych zmian, w których interwencja chirurgiczna byłaby dla pacjenta zbyt okaleczająca, terapia fotodynamiczna, zwłaszcza w połączeniu z miejscowo stosowanym imikwimodem, stanowi dobrą alternatywę i poprawia jakość życia pacjentów.

Forum Derm. 2021; 7, 2: 50–55

Słowa kluczowe: choroba Pageta, rak gruczołowy, terapia fotodynamiczna, imikwimod

ABSTRACT

Extramammary Paget's disease (EMPD) is a rare intraepithelial neoplasm which accounts for about 1% of malignant tumors in the anogenital region. It is often multifocal. Clinically it presents as a delineated erythematous plaque with typical white scales and erosions. Due to the non-specific clinical picture, the EMPD should always be considered as the differential diagnosis of pruritic lesions located in areas rich in apocrine glands and resistant to topical therapy. The golden standard in the EMPD treatment is the complete removal of the lesion with a safety margin. However, in patients with large tumors, when the surgical intervention would be mutilating for the patient, photodynamic therapy, especially in combination with imiquimod, is a good alternative and improves the patient's quality of life.

Forum Derm. 2021; 7, 2: 50–55

Key words: Paget's disease, adenocarcinoma, photodynamic therapy, imiquimod

WPROWADZENIE

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) Choroba Pageta o lokalizacji pozasutkowej (EMPD, *extramammary Paget's disease*) jest rzadkim śródskórnym nowotworem charakteryzującym się histopatologicznie zaznaczonym wzrostem dużych komórek z apokrynowym lub ekrynowym wzorcem, wywodzącym się ze skóry (pierwotny EMPD) lub będącym śródskórnym naciekiem niezdiagnozowanego nowotworu wisceralnego (wtórny EMPD) [1]. Klinicznie EMPD ma charakter odgraniczonej, rumieniowej blaszki, często z łuszczeniem i nadżer-

kami, które dają typowy obraz „truskawek i śmietany” czy „lukru do ciasta” [2–4]. Blaszkę ta klinicznie i histologicznie przypomina klasyczną chorobę Pageta, lecz zajmuje okolice bogate w gruczoły apokrynowe, takie jak: srom, okolica anogenitalna, dół pachowy, ale także moszna, penis, dolna powierzchnia brzucha czy pachwiny [1]. Choroba Pageta o lokalizacji pozasutkowej częściej występuje u kobiet (M:F = 1:1,4) rasy kaukaskiej w okresie pomenopauzalnym oraz u mężczyzn rasy azjatyckiej [1, 5–8].

Patogeneza EMPD jest nieznaną. Według jednej z teorii EMPD jest wynikiem wielogniskowej transformacji zło-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Adam Reich, Klinika i Zakład Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego, ul. Szopena 2, 35-055 Rzeszów, tel. 605-076-722, e-mail: adamandrzejreich@gmail.com

śliwej komórek o wspólnym pochodzeniu embrionalnym. W kolejnej sugeruje się, że jest to wynik przerzutów współistniejącej innej choroby nowotworowej do naskórka [9, 10]. Niektórzy autorzy uważają, że komórki Pageta mogą wywodzić się lub różnicować w kierunku komórek gruczołów apokrynowych i zewnątrzwydzielniczych, popierając w ten sposób tezę, iż EMPD jest śródskórkowym przerzutem innego raka gruczołowego gruczołu zewnątrzwydzielniczego skóry [9, 10]. Przypadki, w których pierwotny w stosunku do EMPD rak gruczołowy nie może zostać odnaleziony, tłumaczy się dużą liczbą małych gruczołów apokrynowych i ekrynowych zlokalizowanych na skórze okolicy genitalnej, co utrudnia bądź uniemożliwia odszukanie tego jednego, zajętego procesem chorobowym [11].

Komórki Pageta mają bogatą kwasochłonną lub amfophilową cytoplazmę oraz pęcherzykowate jądra z zaznaczonymi jąderkami. Zazwyczaj są one rozmieszczone pojedynczo, ale mogą też tworzyć struktury gruczołopodobne lub wyraźnie odgraniczone gniazda. Zajęcie przydatków (przewodów ekrynowych, mieszków włosowych) zdarza się często, z kolei obecność komórek Pageta w skórze właściwej uważa się za mikroinwazję. Jest to zjawisko rzadkie w EMPD sromu, częstsze w lokalizacji okołoodbytniczej [1].

Komórki Pageta w immunohistochemii wybarwiają się kwasem nadjodowym, żelazem koloidalnym i błękitem alcjaju (dzięki wewnątrzcytoplazmatycznej zawartości sialomucyn) [8]. W badaniu immunohistochemicznym patognomiczne dla komórek Pageta są dodatnie wyniki dla cytokeratyny 7 (CK7) i nabłonkowego antygenu błonowego (EMA, *epithelial membrane antigen*). Wykazują też obecność glikoproteiny GDCFP 15 (*gross cystic disease fluid protein*), receptora dla kinazy tyrozynowej 2 (ERBB2, *Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2*), antygenu karcynoembrionalnego (CEA, *carcinoembryonic antigen*), antygenu nowotworowego 125 (CA125, *cancer antigen 125*) oraz receptora androgenowego (AR, *androgen receptor*) [12]. W pierwotnym EMPD stwierdzamy dodatnią ekspresję CK7, EMA, CEA, GDCFP 15, ale bez ekspresji CD20; we wtórnym: CK7+, EMA+, CEA+, CD20+, ale bez ekspresji GDCFP [13–15]. W diagnostyce różnicowej z czerniakiem naciekałym powierzchownie (SSM, *superficial spreading melanoma*) wykonuje się badanie w kierunku obecności białka S100 oraz antygenu HMB45, które w SSM są dodatnie. Warto nadmienić, iż badanie w kierunku białka Melan-A przez wielu autorów nie jest zalecane, gdyż może dawać wyniki fałszywie dodatnie [13].

Choroba Pageta o lokalizacji pozasutkowej może imitować różne dermatozy skórne, dlatego każda zmiana skórna diagnozowana jako infekcyjna czy zapalna, która nie odpowiada na stosowane 4–6-tygodniowe leczenie miejscowe, powinna być poddawana biopsji [15, 16]. W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę między innymi infekcje grzybicze, kontaktowe i łojotokowe zapalenie skóry czy

choroby grudkowo-złuszczające [5, 6, 9, 10, 14]. Pełna lista chorób przebiegających ze zmianami na skórze okolicy anogenitalnej, które mogą imitować EMPD, została zamieszczona w tabeli 1.

POZASUTKOWA CHOROBA PAGETA A NOWOTWORY

Uważa się, iż EMPD w 75% jest chorobą pierwotną — guzem śródskórkowym wywodzącym się najprawdopodobniej z komórek przewodowych gruczołów apokrynowych, komórek macierzystych keratynocytów lub pochodzącym z komórek Tokera [18, 19]. Pięcioletni wskaźnik przeżyć w tej grupie chorych (poddawanych leczeniu) wynosi ponad 95% [20].

Jednak w 25% przypadków EMPD towarzyszy pierwotnemu guzowi gruczołowemu (wtórna EMPD) [13] i wiąże się z gorszym rokowaniem [20]. Lokalizacja okołoodbytnicza (PPD, *perianal Paget's disease*) stanowi mniej niż 20% wszystkich przypadków EMPD [21]. Pierwotna PPD jest bardzo rzadka. Jest chorobą łagodną, lecz o dużym odsetku nawrotów (ok. 44–60%) [22, 23]. Nawet 60% PPD związanych jest z innymi chorobami nowotworowymi [21], w których komórki Pageta stanowią śródskórkowy naciek raka gruczołowego przydatków lub nowotworu trzewnego [21, 25–27]. Dlatego w przypadku zdiagnozowania EMPD, zwłaszcza PPD, należy aktywnie poszukiwać innego nowotworu — w zależności od płci należy wykonać mammografię, cytologię, badanie ultrasonograficzne miednicy mniejszej, cystoskopię, kolonoskopię oraz tomografię komputerową brzucha i miednicy (ryc. 1) [21, 25–27].

Ryzyko rozwoju nowotworów proksymalnych, lokalnych, synchronicznych i metachronicznych szacowane jest jako największe w grupie pacjentów z chorobą Pageta w lokalizacji anogenitalnej. Wynosiło ono 18,5% dla nowotworów kolorektalnych oraz 9,3% dla śródobłonkowych nowotworów odbytu. [28, 29]

LECZENIE POZASUTKOWEJ CHOROBY PAGETA

Nie istnieją wytyczne leczenia EMPD. Szerokie wycięcie chirurgiczne (WLE, *wide local excision*) oraz chirurgia mikrograficzna metodą Mohsa stanowią szeroko rozumiany złoty standard terapii [2, 3]. Wycięcie może mieć charakter radykalnego usunięcia, np. sromu, lub być ograniczone do wycięcia zmian z marginesem bocznym wynoszącym 2 cm oraz głębokim na 0,5 cm. Jednak z uwagi na wieloogniskowy charakter i wzrost siatkowaty zmian w EMPD metody te są obciążone ryzykiem nawrotów sięgającym 30–60% oraz 8–26% odpowiednio w zmianach pierwotnych i wtórnych, co prowadzi do powtórnych i okaleczających operacji mających negatywny wpływ na jakość życia pacjenta [30–32]. Biopsja węzła wartowniczego jest zalecana w przypadku pierwotnego EMPD z potwierdzoną w badaniu histopatologicznym inwazją warstwy brodawkowej lub siateczko-

Tabela 1. Diagnostyka różnicowa choroby Pageta o lokalizacji pozasutkowej [za: 17 z modyfikacjami]

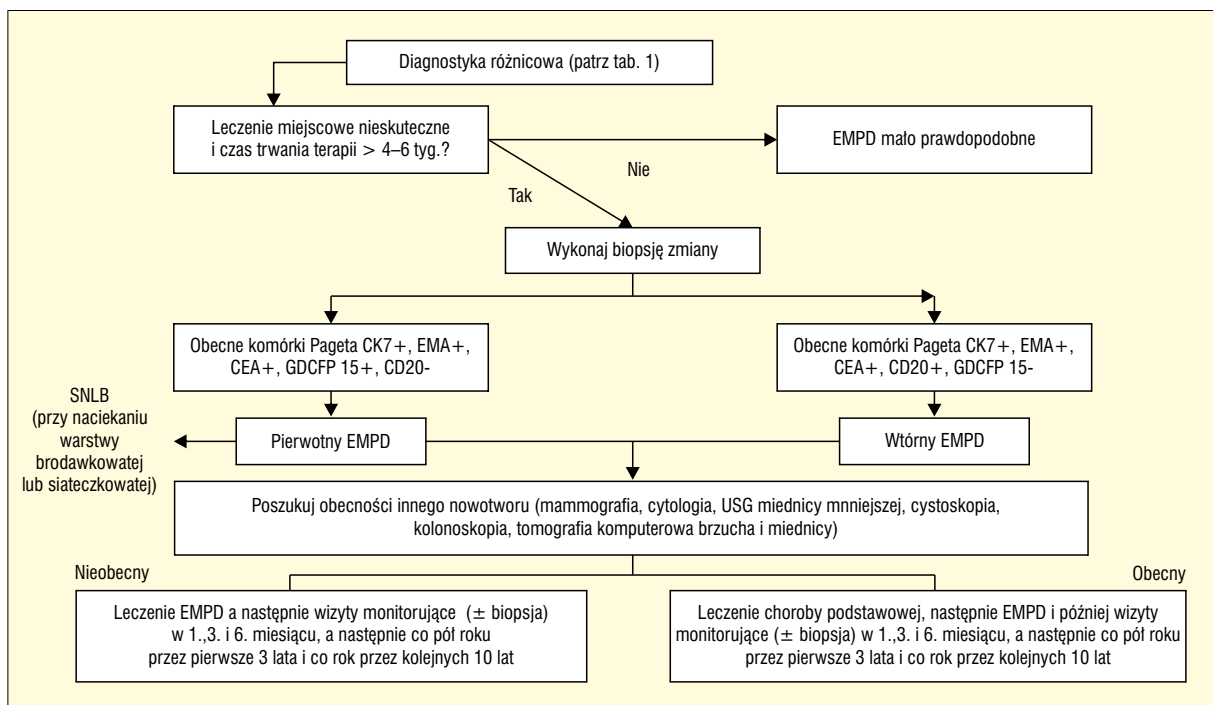
Choroby infekcyjne/ /pasożytnicze	Jednostka chorobowa	Badanie
	Paciorkowcowe zapalenie skóry	Wymaz
	Zakażenie gronkowcowe (liszajec)	Wymaz
	Łupież rumieniowy (<i>erythrasma</i>)	Lampa Wooda (koralowa lub łososiowa fluorescencja) Wymaz
	Kłykciny płaskie (<i>condylomata lata</i>)	Badanie serologiczne w kierunku zakażenia kiłą
	Kandydoza	Wymaz: hodowla grzybów, mikroskopia
	Grzybica skóry	Zeskrobiny: hodowla grzybów, mikroskopia
	Opryszczka (<i>Herpes simplex</i>)	Obraz kliniczny, ew. PCR lub immunofluorescencja
	Półpasiec (<i>Herpes zoster</i>)	Obraz kliniczny, ew. PCR lub immunofluorescencja
	Lamblioza	Badanie stolca
	Enterobioza (<i>Enterobius vermicularis</i>)	Wymaz z odbytu na obecność jaj pasożytów
Choroby zapalne	Łuszczyca odwrócona	Obraz kliniczny, ewentualnie badanie histopatologiczne
	Liszaj prosty przewlekły	Badanie histopatologiczne
	Liszaj płaski	Badanie histopatologiczne
	Liszaj twardzinowy	Badanie histopatologiczne
	Choroby zapalne jelit	Badanie histopatologiczne Endoskopia
	Trądzik odwrócony	Obraz kliniczny
	Łojotokowe zapalenie skóry	Obraz kliniczny
	Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia	Obraz kliniczny
	Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry	Testy płatkowe
Choroby nowotworowe/ /stany przed- nowotworowe	Kłykciny kończyste (<i>condylomata acuminata</i>)	Obraz kliniczny Badanie histopatologiczne
	Choroba Bowena	
	<i>Bowenoid papulosis</i>	
	Śródnabłonkowy nowotwór odbytu (AIN) brodawkowaty/wypryskowy	
	Okoloodbytniczy rak podstawnokomórkowy	
	Nowotwór kanału odbytu/brzegu odbytu	
	Czerniak szerzący się powierzchownie	
Inne	Choroba Hailey-Hailey	Obraz kliniczny Wywiad Badanie histopatologiczne
	Pęcherzyca zwykła	Badanie histopatologiczne
	Histiocytoza z komórek Langerhansa	Badanie histopatologiczne

watej skóry właściwej i stanowi złoty standard w wykrywaniu subklinicznych przerzutów do węzłów chłonnych w tej jednostce chorobowej [3].

Ponieważ rokowanie w grupie pacjentów z pierwotnym EMPD jest dobre, poszukuje się niechirurgicznych metod terapii [32]. W tym przypadku najczęściej stosowane są imikwimod, terapia fotodynamiczna (PDT, *photodynamic therapy*), radioterapia, techniki laserowe, 5-fluorouracyl (5-FU) z kalcypotriolem [32], bleomycyna [8], miltefozyna [31] lub chemioterapia schematem FP (małe dawki 5-FU i cisplatyny), FECOM (5-FU, epirubicyna, karboplatyna, wikrystyna i mitimycyna C), PET (cisplatyna,

epirubicyna i paklitaksel) lub paklitaksel miejscowo czy transtuzumab [33–35].

W metaanalizie z 2020 roku Snast i wsp. [32] oceniali skuteczność metod niechirurgicznych w leczeniu EMPD. Do analizy włączono 43 badania (z łączną liczbą 341 pacjentów). Wśród pacjentów poddawanych terapii imikwimodem 84% pacjentów uzyskało częściową remisję ze zmniejszeniem zmian o 50% lub więcej, z czego u 54% była to całkowita remisja, ale nawrót nastąpił po około 29 miesiącach w 39%. Do najczęstszych działań niepożądanych należało miejscowe podrażnienie (33–100% pacjentów), atrofia skóry i objawy grypopodobne.



Rycina 1. Postępowanie diagnostyczne w przypadku podejrzenia pozasutkowej choroby Pageta; EMPD (*extramammary Paget's disease*) — Choroba Pageta o lokalizacji pozasutkowej; SNLB (*sentinel lymph node biopsy*) — biopsja węzła wartowniczego

W grupie pacjentów poddawanych radioterapii wszyscy pacjenci osiągnęli częściową, a 97% całkowitą remisję (34% nawrotów w ciągu ok. 60 miesięcy; najwyższy wskaźnik nawrotów dla brachyterapii — 60%, najniższy dla terapii boronowo-neutronowej — 0%). Używano różnych rodzajów naświetlań (promieniowanie X, radioterapię elektronową, brachyterapię, terapię boronowo-neutronową), a dawka całkowita promieniowania wahała się między 10 Gy a 64 Gy dostarczonych w 1–57 frakcjach. Do najczęstszych działań niepożądanych należały zmiany zapalne skóry i śluzówek, niekiedy również biegunka, zapalenie jelit, pęcherza, cewki czy zaburzenia hematologiczne. Terapia fotodynamiczna osiągnęła wskaźnik remisji całkowitych 36% (nawrót u 58% w ciągu ok. 20 miesięcy) i 80% poprawy częściowej. Pacjenci byli zwykle poddawani 1–6 zabiegom w odstępach od 2 dni do 3 tygodni. Wszyscy chorzy zgłaszali objawy uboczne pod postacią podrażnienia skóry i bólu o różnym stopniu nasilenia [32].

Zgodnie z powyższym sugeruje się, iż radioterapia i stosowanie imikwimodu stanowią najbardziej skuteczne metody niechirurgiczne leczenia EMPD [32]. Badanie Snast i wsp. nie oceniało jednak leczenia skojarzonego, np. użycia PDT w połączeniu z innymi metodami (imikwimodem, miejscowymi retinoidami, bleomycyną czy 5-FU), w których osiąga się znacząco lepsze wyniki [36–38]. Przykładowo, połączenie PDT i imikwimodu dawało 100-procentowy wskaźnik remisji i 0% nawrotów w ciągu 6–36 miesięcy po leczeniu; należy jednak zaznaczyć, że badania, w których wykorzystywano



Przed rozpoczęciem terapii

4 tygodnie po siódmym zabiegu terapii fotodynamicznej

Rycina 2. Efekty terapeutyczne leczenia pozasutkowej choroby Pageta terapią fotodynamiczną w połączeniu z miejscowo stosowanym imikwimodem

ww. terapię łączone prowadzone były na bardzo małych populacjach pacjentów [39].

Efekty terapeutyczne leczenia EMPD terapią fotodynamiczną w połączeniu z imikwimodem w klinice autorów niniejszej publikacji przedstawione są na rycinie 2. W terapii wykonano siedem zabiegów PDT [pojedyncza dawka naświetlań: 25–40 J/cm², czas aplikacji kremu z 10-procentowym kwasem aminolewulinowym (ALA) — ok. 2–3 h] oraz zastosowano krem z 5-procentowym imikwimodem 3×/tydz. (przed 5. oraz 6. zabiegiem PDT), uzyskując redukcję średnicy zmiany i ustąpienie dolegliwości subiektywnych (świądu pieczenia, bólu).

PODSUMOWANIE

Choroba Pageta w lokalizacji pozasutkowej stanowi wyzwanie diagnostyczne. W przypadku większości pacjentów mamy do czynienia z opóźnieniem rozpoznania (od momentu wystąpienia pierwszych objawów do diagnozy). Z tego względu niezwykle ważna jest czujność diagnostyczna i wykonywanie biopsji w przypadkach przewlekłych wykwitów skórnych, niereagujących na stosowane leczenie, a zlokalizowanych w regionach bogatych w gruczoły apokrynowe. Zastosowanie terapii fotodynamicznej w EMPD jest szczególnie polecane w przypadku pacjentów ze zmianami nawrotowymi o dużych rozmiarach lub jako leczenie pierwszej linii w połączeniu z miejscową terapią, na przykład imikwimodem.

Konflikt interesów

Brak.

PIŚMIENNICTWO

- Kacerovska D, Prieto VG, Singh R. Extramammary Paget's disease. In: Elder DE. ed. WHO Classification of Skin Tumours. World Health Organization 2018: 217–218.
- St Claire K, Hoover A, Ashack K, et al. Extramammary Paget disease. *Dermatol Online J*. 2019; 25(4), indexed in Pubmed: [31046904](#).
- Merritt BG, Degeys CA, Brodland DG. Extramammary Paget Disease. *Dermatol Clin*. 2019; 37(3): 261–267, doi: [10.1016/j.det.2019.02.002](#), indexed in Pubmed: [31084720](#).
- Benito L, Blanco V, Fernandez R, et al. Sequential use of topical imiquimod and photodynamic therapy in Extramammary Paget's disease: a case report and review of the literature. , doi: [10.22541/au.159060711.15396567](#).
- Diatla B. Etiologic profile of breast dermatoses in Dakar: A prospective study on 125 cas. *Our Dermatology Online*. 2019; 10(3): 244–250, doi: [10.7241/ourd.20193.4](#).
- Qian YT, Ma DL. Extramammary Paget disease of the glans penis. *CMAJ*. 2018; 190(38): E1142, doi: [10.1503/cmaj.180348](#), indexed in Pubmed: [30249761](#).
- Zhao Y, Gong X, Li N, et al. Primary extramammary Paget's disease: a clinicopathological study of 28 cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019; 12(9): 3426–3432, indexed in Pubmed: [31934186](#).
- Leong JY, Chung PH. A primer on extramammary Paget's disease for the urologist. *Transl Androl Urol*. 2020; 9(1): 93–105, doi: [10.21037/tau.2019.07.14](#), indexed in Pubmed: [32055473](#).
- Yamamoto T. Epidermotropic pagetoid spread and squamous cell carcinoma in situ in the overlying epidermis of Merkel cell carcinoma. *Our Dermatology Online*. 2014; 5(2): 210–211, doi: [10.7241/ourd.20142.54](#).
- Li L, Wang C, Wei M, et al. Mohs micrographic surgery combined local flaps in treatment of EMPD: A retrospective case. *Dermatol Ther*. 2018; 31(5): e12663, doi: [10.1111/dth.12663](#), indexed in Pubmed: [30028568](#).
- Stewart CL, Novoa RA, Seykora YT. Tumors of the epidermal appendages. In: Elder DE. ed. *Lever's histopathology of the skin*. Lippincott Williams&Wilkins 2015: 2196–2199.
- Shi L, Liu P, Liu J, et al. Application of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in common skin diseases. *Translational Biophotonics*. 2020; 2(1–2), doi: [10.1002/tbio.201900028](#).
- Eftimie LG, Costache DO, Uscatu CD, et al. Non-melanoma skin cancer (NMSC): Extramammary Paget's disease. *Int J Qual Health Care*. 2020; 3: 184–189.
- Choi J, Zemek A, Lee GK, et al. Perianal Extramammary Paget's Disease: More Than Meets the Eye. *Dig Dis Sci*. 2018; 63(11): 2853–2857, doi: [10.1007/s10620-018-5089-1](#), indexed in Pubmed: [29696480](#).
- Fernandez-Flores A, Eraña I, Cuevas J. „Extramammary-Type” Paget Disease of the Breast. *Am J Dermatopathol*. 2018; 40(10): 711–720, doi: [10.1097/DAD.0000000000001105](#), indexed in Pubmed: [30234560](#).
- Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *BJOG*. 2005; 112(3): 273–279, doi: [10.1111/j.1471-0528.2004.00438.x](#), indexed in Pubmed: [15713139](#).
- Weyandt G, Breitkopf C, Werner RN, et al. German S1 guidelines for the diagnosis and treatment of perianal dermatitis (anal eczema). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020; 18(6): 648–657, doi: [10.1111/ddg.14125](#), indexed in Pubmed: [32469472](#).
- Calonje E. Extramammary Paget disease. In: Griffiths C. ed. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th edition, 2010. John Wiley&Sons 2016: 3838–3839.
- Willman JH, Golitz LE, Fitzpatrick JE. Vulvar clear cells of Tokier: precursors of extramammary Paget's disease. *Am J Dermatopathol*. 2005; 27(3): 185–188, doi: [10.1097/01.dad.00000158291.20440.13](#), indexed in Pubmed: [15900119](#).
- Jones ISC, Crandon A, Sanday K. Paget's disease of the vulva: Diagnosis and follow-up key to management; a retrospective study of 50 cases from Queensland. *Gynecol Oncol*. 2011; 122(1): 42–44, doi: [10.1016/j.ygyno.2011.03.033](#), indexed in Pubmed: [21501860](#).
- Liao X, Liu X, Fan X, et al. Perianal Paget's disease: a clinicopathological and immunohistochemical study of 13 cases. *Diagn Pathol*. 2020; 15(1): 29, doi: [10.1186/s13000-020-00952-w](#), indexed in Pubmed: [32209119](#).
- Zollo JD, Zeitouni NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol*. 2000; 142(1): 59–65, doi: [10.1046/j.1365-2133.2000.03242.x](#), indexed in Pubmed: [10651695](#).
- Weng S, Zhu N, Li D, et al. Clinical Characteristics, Treatment, and Prognostic Factors of Patients With Primary Extramammary Paget's Disease (EMPD): A Retrospective Analysis of 44 Patients From a Single Center and an Analysis of Data From the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database. *Front Oncol*. 2020; 10: 1114, doi: [10.3389/fonc.2020.01114](#), indexed in Pubmed: [32983958](#).
- Lam C, Funaro D. Extramammary Paget's disease: Summary of current knowledge. *Dermatol Clin*. 2010; 28(4): 807–826, doi: [10.1016/j.det.2010.08.002](#), indexed in Pubmed: [20883922](#).
- Morris CR, Hurst EA. Extramammary Paget Disease: A Review of the Literature-Part I: History, Epidemiology, Pathogenesis, Presentation, Histopathology, and Diagnostic Work-up. *Dermatol Surg*. 2020; 46(2): 151–158, doi: [10.1097/DSS.0000000000002064](#), indexed in Pubmed: [31356440](#).
- Karam A, Dorigo O. Increased risk and pattern of secondary malignancies in patients with invasive extramammary Paget disease. *Br J Dermatol*. 2014; 170(3): 661–671, doi: [10.1111/bjd.12635](#), indexed in Pubmed: [24617434](#).
- Karam A, Dorigo O. Treatment outcomes in a large cohort of patients with invasive Extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol*. 2012; 125(2): 346–351, doi: [10.1016/j.ygyno.2012.01.032](#), indexed in Pubmed: [22293043](#).
- Lee GC, Kunitake H, Stafford C, et al. High Risk of Proximal and Local Neoplasms in 2206 Patients With Anogenital Extramammary Paget's Disease. *Dis Colon Rectum*. 2019; 62(11): 1283–1293, doi: [10.1097/DCR.0000000000001487](#), indexed in Pubmed: [31567917](#).
- Hutchings D, Windon A, Assarzagdegan N, et al. Perianal Paget's disease as spread from non-invasive colorectal adenomas. *Histopathology*. 2021; 78(2): 276–280, doi: [10.1111/his.14218](#), indexed in Pubmed: [32705713](#).
- Long B, Schmitt AR, Weaver AL, et al. A matter of margins: Surgical and pathologic risk factors for recurrence in extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol*. 2017; 147(2): 358–363, doi: [10.1016/j.ygyno.2017.09.008](#), indexed in Pubmed: [28935274](#).
- Asel M, LeBoeuf NR. Extramammary Paget's Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019; 33(1): 73–85, doi: [10.1016/j.hoc.2018.09.003](#), indexed in Pubmed: [30497678](#).
- Snast I, Sharon E, Kaftory R, et al. Nonsurgical Treatments for Extramammary Paget Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology*. 2020; 236(6): 493–499, doi: [10.1159/000506832](#), indexed in Pubmed: [32289785](#).
- Phyo AK, Mun KS, Kwan KC, et al. Genitourinary extramammary Paget's disease: review and outcome in a multidisciplinary setting. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020; 13: 2369–2376.
- Yoshihara Y, Itoh M, Nobeyama Y, et al. A Case of Advanced Extramammary Paget's Disease Successfully Controlled by Monthly but Not Weekly Docetaxel Chemotherapy. *Case Rep Oncol*. 2016; 9(1): 6–10, doi: [10.1159/000443234](#), indexed in Pubmed: [26933412](#).

35. Zhang X, Jin W, Zhu H, et al. Extramammary Paget's Disease in Two Brothers. *Indian J Dermatol.* 2015; 60(4): 423, doi: [10.4103/0019-5154.160541](https://doi.org/10.4103/0019-5154.160541), indexed in Pubmed: [26288451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26288451/).
36. Dogan A, Hilal Z, Krentel H, et al. Paget's Disease of the Vulva Treated with Imiquimod: Case Report and Systematic Review of the Literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2017; 82(1): 1–7, doi: [10.1159/000449158](https://doi.org/10.1159/000449158), indexed in Pubmed: [27655036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27655036/).
37. Rioli DI, Samimi M, Beneton N, et al. Efficacy and tolerance of photodynamic therapy for vulvar Paget's disease: a multicentric retrospective study. *Eur J Dermatol.* 2018; 28(3): 351–355, doi: [10.1684/ejd.2018.3289](https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3289), indexed in Pubmed: [29976540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976540/).
38. Apalla Z, Lallas A, Tzorova A, et al. Complete response of extramammary Paget's disease with imiquimod and PDT: Report of two cases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2018; 34(4): 273–275, doi: [10.1111/phpp.12386](https://doi.org/10.1111/phpp.12386), indexed in Pubmed: [29575126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29575126/).
39. Shim PJ, Zeitouni NC. Photodynamic therapy for extramammary Paget's disease: A systematic review of the literature. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020; 31: 101911, doi: [10.1016/j.pdpdt.2020.101911](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101911), indexed in Pubmed: [32645437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32645437/).