

โรคพาเจที่ปากช่องคลอด Vulvar Paget Disease

ภคนันท์ ด่านคัมภัก, พ.บ., กุลิสรา นันทมงคลกุล, พ.บ., อิงพร เจียมเศรษฐ์, พ.บ.,
ธิติ อัจจิมากุล, พ.บ., อธิษฐาน รัตนบุรี, พ.บ.

Pakanan Dankamak, M.D., Kulisara Nanthamongkolkul, M.D., Ingporn Jiamset, M.D.,
Thiti Atjimakul, M.D., Athithan Rattanaburi, M.D.

สาขาวิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90110
ประเทศไทย

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla
90110, Thailand.

บทคัดย่อ

โรคพาเจที่ปากช่องคลอดเป็นโรคที่พบน้อยและวินิจฉัยได้ยาก อีกทั้งอาจเกี่ยวข้องกับมะเร็งชนิดอื่น ๆ ได้ เช่น มะเร็งระบบทางเดินปัสสาวะ มะเร็งระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น จำเป็นต้องใช้การวินิจฉัยอย่างละเอียดรอบคอบ โดยการรักษาหลักของโรคพาเจคือการผ่าตัด และมีการรักษาทางเลือกในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ เช่น การฉายแสง การใช้ยาทา และการให้เคมีบำบัดในโรคระยะแพร่กระจาย เนื่องจากโรคพาเจนั้นมีการกลับเป็นซ้ำได้บ่อย ดังนั้นจึงต้องอาศัยการติดตามอย่างต่อเนื่อง ซึ่งบทความนี้ได้มีการรวบรวมและค้นคว้าข้อมูลเกี่ยวกับโรคพาเจของปากช่องคลอด โดยมีเนื้อหาประกอบด้วยที่มาของโรค ลักษณะโรคทางคลินิก ลักษณะรอยโรค การสืบค้นต่าง ๆ รวมไปถึงแนวทางการรักษาโรคพาเจที่มีข้อมูลอยู่ในปัจจุบัน

คำสำคัญ: เนื้องอกปากช่องคลอด; ปากช่องคลอด; มะเร็งปากช่องคลอด; รอยโรคปากช่องคลอด; โรคพาเจ;
โรคพาเจที่ปากช่องคลอด

ABSTRACT

Vulvar Paget disease (VPD) is a rare and difficult-to-diagnose condition that can be associated with other types of cancer, such as urinary tract cancer and gastrointestinal tract cancer. Accurate and thorough diagnosis is essential. The main treatment for VPD is surgery, although alternative treatments are available in cases for which surgery is not feasible. These alternative treatments include radiation therapy, topical medications, and chemotherapy for advanced and disseminated cases. Due to the recurrent nature of VPD, continuous monitoring and follow-up are necessary. This article aimed to gather and explore information about VPD. The article includes the etiology of the disease, clinical characteristics, pathological features, various investigations, current treatment options for VPD.

Keywords: extramammary Paget disease; Paget disease; vulva; vulvar lesion; vulvar neoplasm; vulvar Paget disease

บทนำ

โรคพาเจท (Paget disease) เป็นโรคมะเร็งของชั้นผิวหนัง โดยแบ่งได้เป็นสองชนิด คือ โรคพาเจทที่เต้านม (mammary Paget disease, MPD) และโรคพาเจทนอกเต้านม (extramammary Paget disease, EMPD) โดยโรคพาเจทที่เต้านมได้ตรวจเจอครั้งแรกในปี ค.ศ. 1874 โดยศาสตราจารย์ เจมส์ พาเจท (Sir James Paget)¹ ในขณะที่โรคพาเจทที่ปากช่องคลอด (vulvar Paget disease, VPD) ได้พบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1901 โดยนักจิตวิทยาชาวฝรั่งเศส William Dubreuilh² ซึ่งโรคพาเจท ร้อยละ 90 พบบริเวณเต้านม (MPD) และอีกร้อยละ 10 จะพบในบริเวณอื่นนอกเหนือจากเต้านม (EMPD)³ โดยโรคพาเจทนอกเต้านมที่พบบ่อยที่สุดคือ โรคพาเจทที่ปากช่องคลอด (VPD)

ในปัจจุบันกลไกในการเกิดโรคพาเจทยังไม่ทราบเป็นที่แน่ชัด แต่อย่างไรก็ตามเชื่อว่าโรคพาเจทเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเซลล์บริเวณผิวหนังชั้นนอกหรือชั้นกำพวด (epidermis) โดยหนึ่งในทฤษฎีของการเกิดโรคพาเจท คือ การเปลี่ยนแปลงของเซลล์บริเวณอวัยวะในผิวหนังชั้นกำพวด เช่น เซลล์ต่อมกลิ่น/ต่อมอโปคราย (apocrine gland) สเต็มเซลล์ของขุมขน (hair follicle) สเต็มเซลล์ของผิวหนังชั้นนอก (basal cell)^{4,5} จากทฤษฎีข้างต้นจึงสังเกตได้ว่าโรคพาเจทมักตรวจพบได้บ่อยในตำแหน่งที่มีต่อมอโปครายมาก เช่น บริเวณรักแร้ หัวหน่าว ปากช่องคลอด รอบๆ ทวารหนัก อิกทฤษฎี

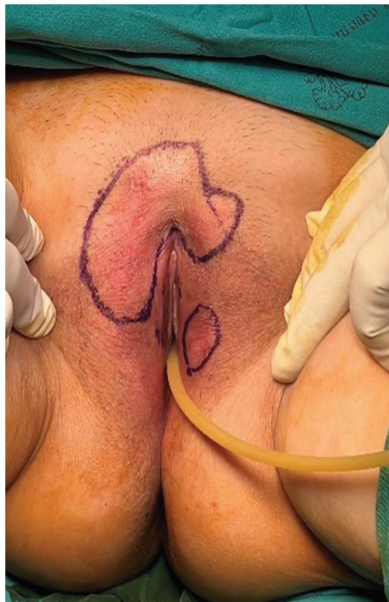
เชื่อว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ Toker ที่ชั้นผิวหนังกำพวด^{4,6} ซึ่งจะพบเซลล์นี้เด่นที่เต้านม

โรคพาเจท เป็นโรคที่พบน้อย โดยอุบัติการณ์ของโรคพาเจทคือ 7 ในหนึ่งล้านคนและส่วนใหญ่จะพบในผู้สูงอายุวัย 60-80 ปี โดยพบว่าในทวีปยุโรปและทวีปอเมริกา มีการพบโรคพาเจทในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย ในอัตราส่วน 2-7 ต่อ 1⁷ แต่ในทวีปเอเชียมีความแตกต่างกัน คือ มีการตรวจพบโรคพาเจทในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ในอัตราส่วน 3.5 ต่อ 1⁸

ลักษณะทางคลินิก

อาการแสดงที่พบบ่อยจากโรคพาเจทที่ปากช่องคลอด คือ อาการคัน ปวดแสบปวดร้อนบริเวณปากช่องคลอด หรือมีผื่นผดผื่นบริเวณปากช่องคลอด⁹ โดยลักษณะผื่นที่พบบ่อยและเข้าได้กับโรคพาเจทจะเป็นผื่นผิวหนังอักเสบ ลักษณะเป็นปื้นนูนแดง และอาจพบขุยหรือสะเก็ดสีขาวบนผื่นอักเสบ คล้ายกับลักษณะน้ำตาลไอซิ่งซึ่งบนขนมเค้ก (cake-icing scaling) นอกจากนี้สามารถพบรอยโรคทุติยภูมิ (secondary skin lesion) เช่น ผื่นถลอกตื้นๆ (erosion) หรือมีอาการแตกเป็นแผลลึก (ulceration) หรือเป็นสะเก็ด (crust) จากการเกา¹⁰ แต่อย่างไรก็ตามมีกลุ่มคนร้อยละ 10-15 ของโรคพาเจท ที่ไม่มีอาการใด ๆ⁹ และตรวจพบลักษณะรอยโรคได้โดยบังเอิญ จากการมาตรวจภายในประจำปี

ผู้ป่วยโรคพาเจทที่ปากช่องคลอดโดยส่วนใหญ่จะมีอาการมาเป็นช่วงระยะเวลาหนึ่งก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัยโรคพาเจท เนื่องจากรอยโรคเกิดขึ้นบริเวณที่ปากช่องคลอดทำให้ผู้ป่วยไม่กล้าที่จะมาตรวจกับแพทย์ รวมถึงโรคพาเจทเป็นโรคที่พบได้น้อย ลักษณะของตัวโรคคล้ายคลึงกับโรคอื่นๆ ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาโรคอื่นๆ มาก่อน และไม่ตอบสนองต่อการรักษา จนท้ายที่สุดจึงต้องอาศัยการนำชิ้นเนื้อบริเวณรอยโรคมาตรวจทางพยาธิวิทยา ทำให้ได้รับการวินิจฉัยที่ล่าช้า โดยระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนได้รับการวินิจฉัยเฉลี่ยอยู่ที่ 2 ปี⁹



รูปที่ 1 ลักษณะของผื่นโรคพาเจทที่ปากช่องคลอดที่ไม่เด่นชัด ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยโรคอื่นมาก่อน

การวินิจฉัย

โรคพาเจทที่ปากช่องคลอด มีลักษณะผื่นที่คล้ายคลึงกับโรคอื่นที่พบได้บ่อย (รูปที่ 1) ทำให้มีการวินิจฉัยแยกโรคได้หลากหลาย เช่น โรคผื่นแพ้อักเสบเรื้อรังที่ปากช่องคลอด (chronic eczema, dermatitis) โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) โรคมะเร็งปากช่องคลอด (vulvar cancer) โรคระยะก่อนเป็นมะเร็งปากช่องคลอด (vulvar intraepithelial neoplasia) โรค lichen planus โรค lichen sclerosus^{4,11} เป็นต้น

ในส่วนการวินิจฉัยโรคพาเจทที่ปากช่องคลอดสามารถทำได้โดย การซักประวัติอย่างละเอียด โดยเฉพาะอาการบริเวณอวัยวะเพศ ระบบทางเดินปัสสาวะและระบบทางเดินอาหาร รวมทั้งต้องตรวจร่างกายอย่างละเอียดครบถ้วน โดยเฉพาะระบบผิวหนังบริเวณที่มีต่อมอโปครายจำนวนมาก ได้แก่ บริเวณรักแร้ หัวหน้าอก ปากช่องคลอด และรอบๆ รูทวาร รวมถึงการตรวจเต้านม การตรวจภายในและการตรวจทางทวารหนัก¹²

ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมที่จำเป็นเพื่อแยกโรคมะเร็งที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ mammography, computed tomography (CT) scan อัลตราซาวด์ช่องคลอด (transvaginal ultrasound) และการตรวจคัดกรองเซลล์มะเร็งปากมดลูก (cervical cytology) นอกจากนี้หากรอยโรคกระจายไปยังท่อปัสสาวะ (urethra) และรูทวาร (anus) ก็ควรทำ cystoscopy และ colonoscopy ด้วยตามลำดับ¹²

อย่างไรก็ดี การวินิจฉัยมาตรฐานสำหรับโรคพาเจท คือ การเก็บชิ้นเนื้อจากรอยโรคที่สงสัยเพื่อส่งตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยา

การตัดชิ้นเนื้อรอยโรคที่ปากช่องคลอด (vulvar biopsy)

การตัดชิ้นเนื้อรอยโรคที่ผิวหนังเพื่อนำไปตรวจทางพยาธิวิทยา เป็นวิธีการตรวจมาตรฐานสำหรับการวินิจฉัยโรคพาเจท โดยจะต้องตัดชิ้นเนื้อให้ได้ทั้งชั้นผิวหนังและชั้นใต้ผิวหนัง (full-thickness sample)^{13,14} เพื่อสามารถวินิจฉัยรอยโรคชนิดลุกลามได้ (invasiveness)

ข้อบ่งชี้สำหรับการตัดชิ้นเนื้อส่งในรอยโรคที่ปากช่องคลอด มีดังต่อไปนี้¹³

1. รอยโรคที่มีลักษณะเป็นแผลเลือดออก
2. รอยโรคที่มีลักษณะมีผิวหนังที่ผิดปกติที่เกิดขึ้นใหม่
3. สงสัยมะเร็ง
4. มีรอยแผลยกนูน
5. รอยโรคที่เกิดในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง
6. รอยโรคที่ไม่ดีขึ้นจากการรักษา

Keyes biopsy (รูปที่ 2) เป็นอุปกรณ์ที่ใช้ช่วยในการตัดชิ้นเนื้อที่ปากช่องคลอดแบบ punch biopsy ซึ่งจะตัดชิ้นเนื้อแบบ full thickness โดยลักษณะของอุปกรณ์มีลักษณะคล้ายปากกา การตัดชิ้นเนื้อด้วย Keyes biopsy สามารถทำได้ทั้งห้องตรวจ

ผู้ป่วยนอกและทำได้ง่าย โดยการฉีดยาชาและใช้อุปกรณ์กดลง ไปบนรอยโรคที่ต้องการจะส่งตรวจแล้วตัดชิ้นเนื้อออกตรงฐาน ด้วยใบมีดผ่าตัดหรือด้วยกรรไกรผ่าตัด โดยจะได้ชิ้นเนื้อขนาด 2-3 มิลลิเมตร และนำไปส่งตรวจทางพยาธิวิทยา แนะนำให้ เก็บตรวจอย่างน้อย 2-3 ตำแหน่ง โดยตัดชิ้นเนื้อบริเวณขอบ ของรอยโรคที่ติดกับผิวหนังที่ปกติ และควรหลีกเลี่ยงการตัดชิ้น เนื้อในตำแหน่งที่มีลักษณะเนื้อเน่าตาย (necrosis) เนื่องจาก เซลล์อาจจะตายแล้วทำให้อ่านแปลผลทางพยาธิวิทยาได้ยาก



รูปที่ 2 Keyes biopsy

การจำแนกประเภทโรคพาเจทที่ปากช่องคลอด

(Classification)

ปัจจุบันยังไม่มี การจำแนกโรคพาเจทที่ปากช่องคลอด ที่เป็นเกณฑ์ใช้อย่างเป็นเอกฉันท์ จึงทำให้มีการเสนอการ จำแนกโรคพาเจทออกเป็นหลากหลายวิธีแตกต่างกันไป โดย Wilkinson และคณะ ได้จำแนกโรคพาเจทที่ปากช่องคลอด ตามการดูแลรักษาและการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน โดย จำแนกออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มปฐมภูมิ (primary vulvar Paget disease) และกลุ่มทุติยภูมิ (secondary vulvar Paget disease)¹⁵ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การจำแนกโรคพาเจทที่ปากช่องคลอดโดยวิธี Wilkinson¹⁵

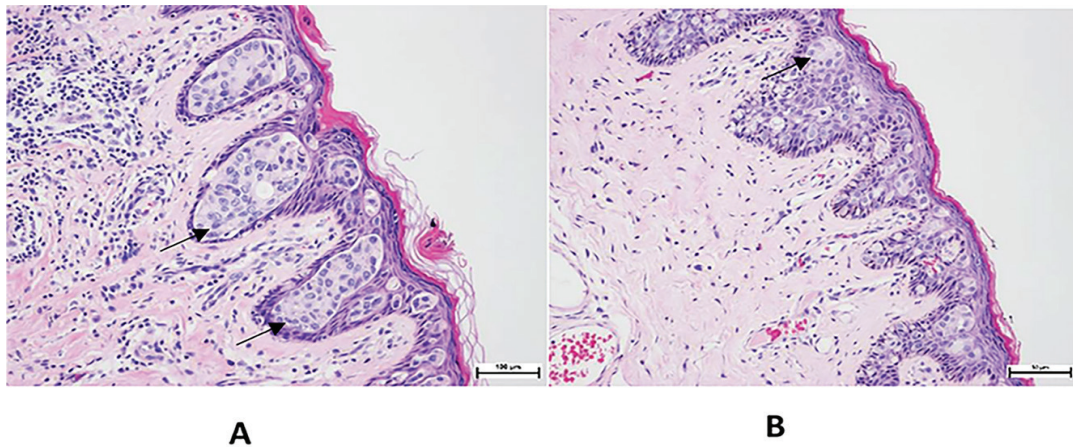
Primary vulvar Paget disease	Secondary vulvar Paget disease
- Cutaneous vulvar non-invasive Paget disease (carcinoma in situ) - Cutaneous vulvar invasive disease: dermal invasion >1 mm - Cutaneous vulvar disease as a manifestation of an underlying vulvar adenocarcinoma	- Vulvar Paget disease originates from rectal or anal adenocarcinoma - Vulvar Paget disease originates from urogenital neoplasia

1. โรคพาเจทที่ปากช่องคลอดแบบปฐมภูมิ (primary VPD) เกิดจากรอยโรคพาเจทที่เริ่มต้นที่ชั้นผิวหนังชั้นนอกหรือ ชั้นกำพำร้า หากรอยโรคอยู่เฉพาะในชั้นหนังกำพำร้าจะจำแนก ย่อยว่าเป็นกลุ่มที่ไม่ลุกลาม (cutaneous non-invasive vulvar Paget disease) แต่หากรอยโรคโตขึ้นและกินลึก ลงเข้าไปในผิวหนังชั้นหนังแท้ (dermis) เกิน 1 มิลลิเมตร จะบ่งบอกถึงธรรมชาติของโรคพาเจทที่มีความรุนแรงลุกลามมาก ขึ้น (cutaneous invasive vulvar Paget disease) หากโรค พาเจทที่ปากช่องคลอดเกิดขึ้นบนมะเร็งโรคผิวหนังชั้นกำพำร้า เช่น มะเร็งต่อมเหงื่อ โรคพาเจทก็ถือว่าอยู่ในกลุ่มปฐมภูมิ (cutaneous vulvar disease as a manifestation of an underlying vulvar adenocarcinoma) เช่นกัน

2. โรคพาเจทที่ปากช่องคลอดแบบทุติยภูมิ (secondary VPD) เกิดจากการมีมะเร็งอื่นลุกลามมายังชั้น ผิวหนังกำพำร้าและทำให้ลักษณะเหมือนโรคพาเจท โดยมะเร็ง ที่ลุกลามมาที่พบบ่อย คือ มะเร็งทางเดินปัสสาวะ มะเร็งทางเดินอาหารโดยเฉพาะมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย และมะเร็ง ทวารหนัก

โรคมะเร็งที่เกี่ยวข้อง

โรคพาเจท เป็นโรคที่พบค่อนข้างน้อย ทำให้มีข้อมูล เกี่ยวกับตัวโรคน้อยจำกัด ก่อนหน้านี้ได้มีข้อมูลผู้ป่วยโรค พาเจทที่ตรวจเจอพร้อมกับมะเร็งอื่นร่วมด้วย เช่น มะเร็งเต้าน ม มะเร็งลำไส้ มะเร็งทางเดินปัสสาวะ มะเร็งตับ มะเร็งปาก มดลูก เป็นต้น ดังนั้นผู้ป่วยที่พบโรคพาเจทอาจมีความเสี่ยงใน การพบมะเร็งที่กล่าวมาข้างต้น มากกว่าคนทั่วไป 1.39 เท่า^{4,7} แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาวิจัยใดที่นำข้อมูลดังกล่าว มาผ่านการวิเคราะห์ทางสถิติโดยการตัดปัจจัยกวนอื่น ๆ เช่น ปัจจัยด้านอายุ ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ



รูปที่ 3 A และ B แสดงพยาธิวิทยาของโรคพาเจที่ปากช่องคลอดแบบไม่ลุกลาม ลูกศรที่ชี้คือเซลล์พาเจที่อยู่เป็นกลุ่ม

ปัจจุบันตามแนวทางการดูแลรักษาโรคพาเจที่ปากช่องคลอด ได้ระบุว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบโรคพาเจ ควรได้รับการซักประวัติและตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการโดยมุ่งเน้นไปที่ระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบทางเดินอาหาร การตรวจเต้านม และการตรวจคัดกรองมะเร็งต่าง ๆ ตามช่วงอายุ^{4,16} ดังได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น

พยาธิวิทยา

โรคพาเจสามารถวินิจฉัยโดยการตรวจพบเซลล์พาเจ ซึ่งลักษณะของเซลล์พาเจจะมีไซโตพลาซึมที่กว้างติดสีแดงจางโดยการย้อมสี Hematoxylin และ Eosin (H&E) เซลล์พาเจสามารถอยู่รวมกันเป็นกลุ่มก้อนหรือสามารถอยู่แยกเป็นเซลล์เดี่ยว ๆ ได้¹⁷ (รูปที่ 3) รอยโรคทางกล้องจุลทรรศน์หรือทางพยาธิวิทยาของโรคพาเจส่วนใหญ่จะกว้างกว่ารอยโรคที่เห็นด้วยสายตาทำให้การรักษามีความลำบากซึ่งจะกล่าวในภายหลัง โรคพาเจสามารถทำให้ผิวหนังชั้นนอกหรือชั้นกำพรางมีการเปลี่ยนแปลง เช่น การมีชั้นผิวหนังกำพรางที่หนาขึ้น (acanthosis) มีการสร้างเคราตินมากขึ้น (hyperkeratin) หรือมีรอยที่ผิวหนังที่ยกขึ้นยุบลงสลับไปมา (papillomatosis) โดยลักษณะที่กล่าวมาอาจจะไม่เฉพาะสำหรับโรคพาเจเพียงโรคเดียว แต่อาจจะตรวจพบได้ในโรคอื่น ๆ และการตรวจพบเซลล์พาเจที่กลายไปในชั้นผิวหนังชั้นหนังแท้ (dermis) บ่งบอกถึงรอยโรคชนิดลุกลาม (invasive VPD)¹⁸

การตรวจเพิ่มเติมทางพยาธิวิทยาด้วยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมี (Immunohistochemistry)

การแยกโรคพาเจแบบปฐมภูมิและแบบทุติยภูมิด้วยการดูลักษณะทางจุลทรรศน์เพียงอย่างเดียวนั้นทำได้ยากในปัจจุบันจึงได้้นำการตรวจเพิ่มเติมทางพยาธิวิทยาด้วยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมี มาช่วยในการจำแนกโรคพาเจทั้งสองชนิด โดยโรคพาเจปฐมภูมิร้อยละ 84-98.9 จะให้ผลบวกต่อ carcinoembryonic antigen (CEA)^{19,20} ในขณะที่ส่วนน้อยของโรคพาเจทุติยภูมิจะให้ผลบวกต่อ CEA

นอกจากนี้การตรวจ Gross Cystic-disease Fluid Protein-15 (GCDFP-15) พบว่ามีความจำเพาะสูงสุดในการจำแนกโรคพาเจแบบปฐมภูมิและแบบทุติยภูมิ โดยหากการตรวจให้ผลบวกต่อ GCDFP-15 จะวินิจฉัยเป็นโรคพาเจแบบปฐมภูมิ เนื่องจากโรคพาเจแบบทุติยภูมินั้นจะให้ผลลบต่อ GCDFP-15 แต่อย่างไรก็ตามความไวของการตรวจย้อมวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมีด้วย GCDFP-15 ในโรคพาเจแบบปฐมภูมินั้นค่อนข้างต่ำ คือร้อยละ 30-52.6 แต่มีความจำเพาะสูง¹⁰

ส่วนการตรวจ Cytokeratin (CK) 7/CK20/CDX-2 เป็นการย้อมเพิ่มเติมทางพยาธิวิทยาด้วยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมีที่ใช้บ่อยในโรคทางนรีเวชวิทยา ซึ่งสามารถนำมาจำแนกโรคพาเจได้ แต่อาจมีความแม่นยำไม่สูง ต้องอาศัยการตรวจอิมมูโนฮิสโตเคมีหลายตัวมาวิเคราะห์ร่วมกัน โดยโรคพาเจแบบปฐมภูมิส่วนใหญ่จะให้ผลบวกต่อ CK7 ให้ผลลบต่อ CK20¹⁹⁻²¹ และ CDX-2 ตามลำดับ ส่วนโรคพาเจแบบทุติยภูมิ

จากระบบทางเดินอาหารจะให้ผลบวกต่อ CK20, CDX-2 และ Mucin 2 (MUC2) แต่ให้ผลลบต่อ CK7^{22,23} แต่อย่างไรก็ตามอาจมีส่วนน้อยที่ให้ผลบวกหรือให้ผลลบได้ทั้งสามตัว ดังนั้นจึงควรใช้การตรวจเพิ่มเติมทางพยาธิวิทยาด้วยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมีที่หลากหลายในการประกอบการวินิจฉัย ส่วนโรคพิกเก็ตแบบทุติยภูมิจากระบบทางเดินปัสสาวะส่วนใหญ่จะให้ผลบวกต่อ CK20, Uroplakin III, GATA-3 และ CK7^{10,24} (ตารางที่ 2)

การรักษาโรคมะเร็งที่ปากช่องคลอด

การรักษาโรคมะเร็งที่ปากช่องคลอดมีหลากหลายวิธี ซึ่งแนวทางการรักษาขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง คือ ชนิดของโรคมะเร็ง ลักษณะรอยโรค ความพร้อมและความต้องการของผู้ป่วย ซึ่งได้สรุปแนวทางการรักษาโรคมะเร็งที่ปากช่องคลอดไว้ดังรูปที่ 4

การรักษาโรคมะเร็งที่ปากช่องคลอดแบบปฐมภูมิ (Primary vulvar Paget disease)

การรักษาโรคมะเร็งที่ปากช่องคลอดด้วยการผ่าตัด

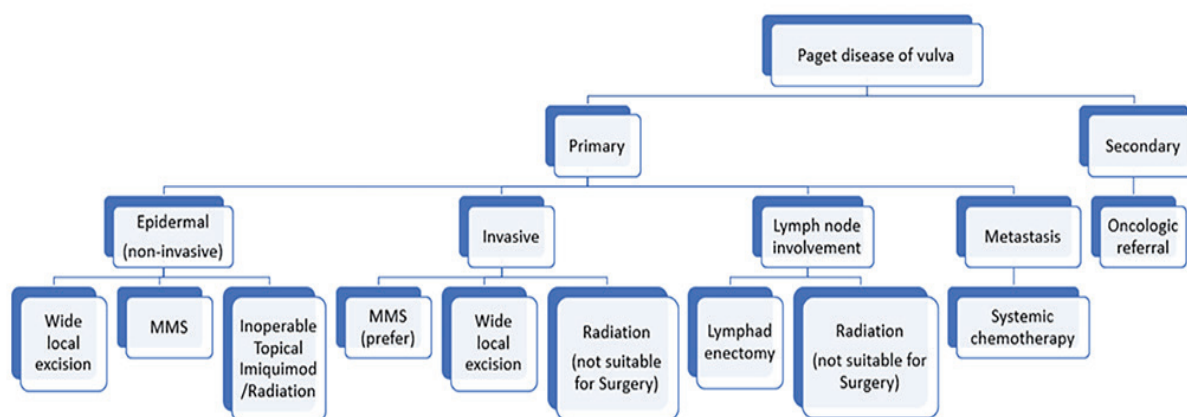
การผ่าตัด ถือเป็นการรักษามาตรฐานและแนะนำสำหรับโรคมะเร็งที่ปากช่องคลอด²⁵ เนื่องจากรอยโรคมะเร็งนั้นสามารถระบุตำแหน่งขอบเขตได้ยาก เพราะขอบรอยโรคทางพยาธิวิทยาจะกว้างกว่ารอยโรคที่เห็นจริง ทำให้การรักษาผ่าตัดรอยโรคให้หมดทำได้ลำบาก โดยวิธีการผ่าตัดในปัจจุบันแบ่งออกเป็น 2 วิธีคือ 1. การผ่าตัดรอยโรคเป็นบริเวณกว้าง (wide local excision) และ 2. การผ่าตัดแบบ Mohs micrographic surgery

โดยความแตกต่างระหว่างการผ่าตัดสองวิธี คือ wide local excision เป็นการผ่าตัดนำรอยโรคที่เห็นออกรวมถึงผิวหนังส่วนปกติที่เกินขอบรอยโรคระยะ 2 เซนติเมตร^{9,25,26}

ตารางที่ 2 การตรวจเพิ่มเติมทางพยาธิวิทยาด้วยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมี (Immunohistochemistry) ของโรคมะเร็งที่ปากช่องคลอดประเภทต่าง ๆ⁴

	CEA	P63	CK7	CK20	Uro-III	GATA-3	CDX2	MUC2	GCDFP-15
Primary vulva paget disease	+	-	+	-	-	-	-	-	+
Secondary Paget disease to intestinal malignancy	+	-	-	+	-	-	+	+	-
Secondary Paget disease to urological malignancy	+	+	+/-	+	+	+	-	-	-

CEA=carcinoembryonic antigen; CK=cytokeratin; Uro-III=uroplakin-III; MUC2=mucin 2; GCDFP-15=Gross cystic disease fluid protein



รูปที่ 4 แนวทางการรักษาโรคมะเร็งที่ปากช่องคลอด

ส่วนการผ่าตัดแบบ Mohs micrographic surgery คือการผ่าตัดเฉพาะบริเวณตรงรอยโรคผิวหนังผิดปกติที่สังเกตเห็นและนำไปส่งตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อดูว่าตำแหน่งขอบของชิ้นเนื้อที่ตัดไปยังมีรอยโรคที่ยังเหลือเซลล์ผิดปกติหรือไม่ หากยังพบรอยโรคหรือเซลล์ผิดปกติที่ขอบชิ้นเนื้อก็จะทำการผ่าตัดเพิ่มเติมจนได้รอยโรคผิดปกติครบทั้งหมดจนไม่พบรอยโรคที่ขอบชิ้นเนื้อ (negative margin)²⁷⁻²⁹ ดังนั้นการผ่าตัดด้วยวิธี Mohs micrographic surgery จะต้องใช้ระยะเวลาการผ่าตัดที่นาน ต้องอาศัยการดูแลพยาธิวิทยาระหว่างผ่าตัดและค่าใช้จ่ายสูง แต่ทำให้ตัดรอยโรคออกได้ทั้งหมดโดยที่แผลไม่ใหญ่จนเกินไป²⁸

จากการศึกษาของ Kato และคณะ³⁰ พบว่าหากผ่าตัดแบบ wide local excision ที่ผ่าตัดเอารอยโรคและผิวหนังส่วนปกติจากขอบรอยโรคเพิ่มเติมอีก 2-4 เซนติเมตร แล้วนำชิ้นเนื้อไปตรวจทางพยาธิวิทยาส่วนใหญ่จะไม่พบเห็นเซลล์ผิดปกติบริเวณขอบชิ้นเนื้อหลงเหลือ (negative margin) เพราะฉะนั้นการรักษาโรคพาเจตแบบไม่ลุกลามจึงนิยมการผ่าตัดแบบ wide local excision (รูปที่ 5) แต่โรคพาเจตแบบลุกลามจะนิยมในการผ่าตัดแบบ Mohs micrographic surgery เพราะมีโอกาสเกิดรอยโรคที่หลงเหลือน้อยกว่า

การผ่าตัดทั้งสองวิธีในบางครั้งต้องผ่าตัดรอยโรคขนาดใหญ่อาจจะต้องใช้การผ่าตัดทางด้านศัลยกรรมพลาสติกเข้ามาช่วย เช่น การผ่าตัดปิดบาดแผลโดยใช้เนื้อเยื่อข้างเคียงมาช่วยกรณีรอยโรคมีขนาดใหญ่³¹



รูปที่ 5 การผ่าตัดโรคพาเจตที่ปากช่องคลอดโดยวิธี wide local excision

การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณขาหนีบสองข้างเป็นการประเมินระยะและความรุนแรงของตัวโรคถึงการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองหรือไม่ ซึ่งมีผลต่อการพยากรณ์โรคต่อไป รวมถึงมีผลต่อการรักษาตามหลังการผ่าตัด ดังนั้นการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองจะทำก็ต่อเมื่อรอยโรคหลักมีการลุกลามลงไปในชั้นผิวหนังชั้นหนังแท้มากกว่า 1 มิลลิเมตร (invasive vulvar Paget's disease >1mm) หรือตรวจพบต่อมน้ำเหลืองโตจากการตรวจร่างกาย³² ส่วนการตรวจด้วย sentinel lymph node biopsy ยังมีข้อจำกัด ปัจจุบันยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองในรอยโรคที่ไม่ลุกลาม (non-invasive VPD)

ผลข้างเคียงจากการผ่าตัดรอยโรคพาเจตและผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง คือ ภาวะติดเชื้อหลังผ่าตัด ภาวะแผลแยก ภาวะเลือดคั่ง ภาวะขาบวม น้ำเหลือง และเนื่องจากเป็นการผ่าตัดที่ปากช่องคลอดทำให้ผู้ป่วยอาจมีปัญหาทางด้านเพศสัมพันธ์ตามหลังการผ่าตัดได้

การรักษาโรคพาเจตที่ปากช่องคลอดนอกเหนือการผ่าตัด

ในบางกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดรักษาโรคพาเจตที่ปากช่องคลอดได้ เช่น การที่มีโรคร่วมที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ รอยโรคมีขนาดใหญ่ไม่สามารถเย็บปิดแผลได้ หรือผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัด เป็นต้น ในกรณีเหล่านี้อาจพิจารณาการรักษาทางเลือก เช่น การฉายแสงรังสีรักษา (radiation therapy) การใช้ยาทา imiquimod หรือการรักษาโดยใช้แสงไฟโตไดนามิก (photodynamic therapy) ได้ อย่างไรก็ตามเนื่องจากการรักษาเหล่านี้เป็นการรักษาทางเลือก ทำให้ยังมีข้อมูลการศึกษาที่ค่อนข้างจำกัด ดังนั้นประสิทธิภาพของการรักษาเหล่านี้อาจไม่เทียบเท่าการผ่าตัด

การฉายแสงรังสีรักษาถือเป็นการรักษาทางเลือกแรกในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้โดยเฉพาะในโรคพาเจตแบบลุกลาม โดยการฉายแสงรังสีรักษาจะใช้ปริมาณรังสีอยู่ที่ 60 Gy โดยอัตราการรักษา 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 82 และตรวจพบผลข้างเคียงจากการฉายแสงน้อย เพราะฉะนั้นการฉายแสงจึงถือเป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยในการรักษาโรคพาเจตแบบลุกลาม^{33,34} นอกจากนี้การฉายแสงรังสีรักษายังสามารถนำมาใช้เป็นการรักษาเพิ่มเติมหลังจากการผ่าตัด (adjuvant radiation) โดยสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำได้ในกรณีที่ผ่าตัดแล้วยังพบเซลล์พาเจตที่ขอบชิ้นเนื้อ³⁵

ครีม Imiquimod เป็นครีมที่มีประสิทธิภาพในการต้านเซลล์มะเร็ง โดยออกฤทธิ์ผ่านกลไกการกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกันของร่างกายให้เพิ่มมากขึ้นเพื่อมาสู้กับตัวเซลล์มะเร็ง³⁶ ครีม imiquimod ได้มีการใช้ในการรักษามะเร็งผิวหนัง basal cell และโรค actinic keratosis ได้ ดังนั้นจึงได้มีการศึกษานำครีม imiquimod มาใช้ในการรักษาโรคพาเจ^{4,37} โดยแนะนำให้ทาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 6 เดือน ทาสัปดาห์ละ 3-4 ครั้ง ประสิทธิภาพในการรักษาโรคพาเจด้วยครีม imiquimod อยู่ที่ร้อยละ 56 แต่อย่างไรก็ตามในกลุ่มคนที่รักษาหายนี้พบการกลับเป็นซ้ำอยู่ที่ร้อยละ 60^{4,37} เพราะฉะนั้นการรักษาด้วยครีม imiquimod ควรเป็นยาทางเลือกในโรคพาเจแบบไม่ลุกลามหรือในโรคพาเจแบบลุกลามที่เคยผ่าตัดซ้ำมาหลายครั้งหรือผ่านการฉายแสงมาก่อนแล้วยังมีรอยโรคหลงเหลือ

การใช้แสงโฟโตไดนามิก คือการใช้ยาทา aminolevulinic acid ซึ่งจะดูดซึมโดยเซลล์มะเร็งหรือเซลล์พาเจ หลังจากนั้นจะใช้แสงโฟโตไดนามิกส่องลงบนตำแหน่งรอยโรค สาร aminolevulinic acid ในเซลล์พาเจก็จะสร้างอนุมูลอิสระและทำลายเซลล์พาเจ^{10,38} แต่การรักษาวิธีนี้ใช้เพียงแค่คุมตัวโรคพาเจ แต่ไม่สามารถใช้เพื่อรักษาโรคพาเจให้หายขาดได้ อีกทั้งยังมีผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการปวดหรือผื่นแพ้แสงได้ ดังนั้นการรักษาด้วยแสงโฟโตไดนามิกจะใช้ในกรณีการรักษาประคับประคองเป็นหลัก

การรักษาโรคพาเจที่ต่อน้ำเหลือง

การผ่าตัดต่อน้ำเหลืองถือเป็นการรักษาหลักของการรักษาโรคพาเจที่พบที่ต่อน้ำเหลือง การพยากรณ์โรคพาเจที่สำคัญคือการดูการลุกลามไปที่ต่อน้ำเหลือง โดยหากตรวจพบการลุกลามไปที่ต่อน้ำเหลืองน้อยกว่าสามต่อม้ำเหลือง อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 100³² แต่หากพบการลุกลามไปมากกว่าหรือเท่ากับสามต่อม้ำเหลือง อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 19.1 แต่อย่างไรก็ตามการฉายแสงหลังการผ่าตัดกรณีพบต่อน้ำเหลืองมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ต่อน้ำเหลืองสามารถช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีได้ อีกทั้งยังมีการศึกษาโดยใช้การฉายแสงรังสีรักษาในการรักษาโรคพาเจที่ไม่สามารถผ่าตัดได้โดยเป็นระยะที่มีการลุกลามไปที่ต่อน้ำเหลือง การรักษาโดยการฉายแสงรังสีรักษาสามารถควบคุมตัวโรคที่ 2 ปีได้ร้อยละ 98 อีกทั้งยังมีผู้ป่วยบางรายที่รักษาโรคพาเจหายโดยการฉายแสงรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว³⁹

การรักษาโรคพาเจระยะแพร่กระจาย

การรักษาโรคพาเจระยะแพร่กระจายเป็นการรักษาแบบประคับประคอง โดยสามารถให้เคมีบำบัดแบบประคับประคอง สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาโรคพาเจระยะแพร่กระจายคือ TS-1 (tegafur, gimeracil, oteracil potassium)/docetaxel หรือ 5-FU/Cisplatin หรือ single docetaxel⁴⁰⁻⁴² โดยอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยหลังจากได้เคมีบำบัดประคับประคองอยู่ที่ 1-2 ปี

การย้อมสีอิมูโนฮิสโตเคมีเพื่อดูการทำงานของโปรตีน HER2 มีประโยชน์ในการวางแผนการรักษาโรคพาเจระยะแพร่กระจาย โดยหากตรวจพบการทำงานของโปรตีน HER2 จะมียาต้าน HER2 เรียกว่า Trastuzumab ซึ่งอาจสามารถนำมาใช้รักษาประคับประคองได้⁴³ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่ได้มีการศึกษาที่แน่ชัดถึงประสิทธิภาพและความคุ้มค่าของการรักษาด้วยยา Trastuzumab

การรักษาโรคพาเจที่ปากช่องคลอดแบบทุติยภูมิ (Secondary vulvar Paget disease)

การรักษาโรคพาเจที่ปากช่องคลอดแบบทุติยภูมิขึ้นกับมะเร็งที่เป็นสาเหตุของโรคพาเจ โดยให้รักษาตามระยะโรคของมะเร็งที่เป็นสาเหตุตามปกติ เช่น หากเป็นมะเร็งที่ทวารหนักก็รักษารอยโรคตามการรักษามะเร็งทวารหนัก หากเป็นมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell ก็สามารถรักษาตามแนวทางการรักษาของ squamous cell vulvar cancer

การตรวจติดตาม

แนะนำการตรวจติดตามทุก 3-6 เดือนเป็นระยะเวลา 3 ปี หลังจากนั้นสามารถติดตามอาการทุก 6-12 เดือน^{4,16} โดยการติดตามจะเน้นการตรวจร่างกายผิวหนังบริเวณรอยโรคที่เคยเป็น การตรวจต่อน้ำเหลือง รวมถึงการตรวจคัดกรองมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับโรคพาเจ

สรุป

โรคพาเจที่ปากช่องคลอดเป็นโรคเนื้องอกของชั้นผิวหนัง มักตรวจพบในผู้สูงอายุ มีอาการแสดงและรอยโรคไม่แน่ชัด ลักษณะคล้ายคลึงกับโรคอื่นๆ ทางผิวหนัง ทำให้วินิจฉัยยากและเกิดความล่าช้าในการรักษา ส่วนการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยานอกจากการวินิจฉัยด้วยการย้อม H&E แล้วนั้น จำเป็นต้องมีการตรวจเพิ่มเติมทางพยาธิวิทยาด้วยวิธี

อิมมูโนฮิสโตเคมีร่วมด้วยหลายตัว เพื่อแยกชนิดของโรคพาเจท นอกจากนี้โรคพาเจทยังสามารถพบร่วมกับมะเร็งอื่นๆ ได้ เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ มะเร็งทางเดินปัสสาวะและมะเร็งปากมดลูก ดังนั้นจึงแนะนำให้มีการตรวจคัดกรองมะเร็งต่างๆ ข้างต้นด้วย เพื่อหามะเร็งที่อาจพบร่วมกันได้ และในของส่วนการรักษาโรคพาเจทที่ปากช่องคลอดนั้นมีหลากหลายวิธี โดยแนวทางการรักษาขึ้นอยู่กับชนิดและความรุนแรงของโรค ซึ่งการรักษาหลักของโรคพาเจทที่ปากช่องคลอดแบบปฐมภูมิคือการผ่าตัดรอยโรคออกทั้งหมด ร่วมกับการพิจารณาเลาะต่อมน้ำเหลืองที่ขาหนีบในกรณีโรคพาเจทแบบลุกลาม ซึ่งในปัจจุบันยังขาดข้อมูลเกี่ยวกับการทำ sentinel lymph node biopsy ในโรคกลุ่มนี้รวมถึงการตรวจ genetic profile เพื่อเพิ่มประโยชน์ทางการรักษาของผู้ป่วยในอนาคต ส่วนการรักษาทางเลือกสามารถทำได้ในกรณีรอยโรคใหญ่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ได้แก่ การทายา imiquimod การฉายแสงรังสีรักษา การรักษาโดยใช้แสงโฟโตไดนามิก และการให้เคมีบำบัดเป็นารักษาทางเลือกแบบประคับประคองในกรณีรอยโรคแพร่กระจาย ส่วนการรักษาโรคพาเจทที่ปากช่องคลอดแบบทุติยภูมินั้นขึ้นกับชนิดของมะเร็งที่เป็นสาเหตุของโรคพาเจท

REFERENCES

1. Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Bartholomew Hosp Res London* 1874;10:87-9.
2. Dubreuilh W. Paget's disease of the vulva. *Br J Dermatol* 1901;13:407-13.
3. Fardal RW, Kierland RR, Clagett OT, Woolner LB. Prognosis in cutaneous Paget's disease. *Postgrade Med* 1964;36:584-93.
4. Van der Linden M, Meeuwis KA, Bulten J, Bosse T, van Poelgeest MIE, de Hullu JA. Paget disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;101:60-74.
5. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:581-90.
6. Willman JH, Golitz LE, Fitzpatrick JE. Vulvar clear cells of toker: precursors of extramammary Paget's disease. *Am J Dermatopathol* 2005;27:185-8.
7. Van der Zwan JM, Siesling S, Blokx WA, Pierie JP, Capocaccia R. Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:214-21.
8. Heng PS, Lu CL, Cheng CL, Lai FJ. Significant male predisposition in extramammary Paget disease: a nationwide population-based study in Taiwan. *Br J Dermatol* 2014;171:191-3.
9. De Magnis A, Checcucci V, Catalano C, Corazzesi A, Pieralli A, Taddei G, et al. Vulvar Paget disease: a large single-centre experience on clinical presentation, surgical treatment, and long-term outcomes. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:104-10.
10. Ishizuki S, Nakamura Y. Extramammary Paget's disease: diagnosis, pathogenesis, and treatment with focus on recent developments. *Curr Oncol* 2021;28:2969-86.
11. Delport ES. Extramammary Paget's disease of the vulva: an annotated review of the current literature. *Australas J Dermatol* 2013;54:9-21.
12. Berek JS, Hacker NF. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2021;p505-6.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of vulvar skin disorders: ACOG practice bulletin summary, number 224. *Obstet Gynecol* 2020;136:222-5.
14. Bornstein J. Benign disorders of the vulva & vagina. In: Alan H. DeCherney ea, editor. *Current diagnosis & treatment. Obstetrics & gynecology*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2013;620-45.
15. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol* 2002;33:549-54.
16. Kibbi N, Owen JL, Worley B, Wang JX, Hari Kumar V, Downing MB, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for extramammary Paget disease. *JAMA Oncol* 2022;8:618-28.
17. Chiba H, Kazama T, Takenouchi T, Nomoto S, Yamada S, Tago O, et al. Two cases of vulval pigmented extramammary Paget's disease: histochemical and immunohistochemical studies. *Br J Dermatol* 2000;142:1190-4.
18. Ito Y, Igawa S, Ohishi Y, Uehara J, Yamamoto AI, Iizuka H. Prognostic indicators in 35 patients with extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg* 2012;38:1938-44.
19. Zhao Y, Gong X, Li N, Zhu Q, Yu D, Jin X. Primary extramammary Paget's disease: a clinicopathological study of 28 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12:3426-32.
20. Kang Z, Zhang Q, Zhang Q, Li X, Hu T, Xu X, et al. Clinical and pathological characteristics of extramammary Paget's disease: report of 246 Chinese male patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:13233-40.
21. Ohnishi T, Watanabe S. The use of cytokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2000;142:243-7.
22. Liao X, Liu X, Fan X, Lai J, Zhang D. Perianal Paget's disease: a clinicopathological and immunohistochemical study of 13 cases. *Diagn Pathol* 2020;15:29.
23. Saad RS, Ghorab Z, Khalifa MA, Xu M. CDX2 as a marker for intestinal differentiation: its utility and limitations. *World J Gastrointest Surg* 2011;3:159-66.

24. Perrotto J, Abbott JJ, Ceilley RI, Ahmed I. The role of immunohistochemistry in discriminating primary from secondary extramammary Paget disease. *Am J Dermatopathol* 2010;32:137-43.
25. Edey KA, Allan E, Murdoch JB, Cooper S, Bryant A. Interventions for the treatment of Paget's disease of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD009245.
26. Chung PH, Leong JY, Voelzke BB. Surgical experience with genital and perineal extramammary Paget's Disease. *Urology* 2019;128:90-5.
27. Mohs FE, Blanchard L. Microscopically controlled surgery for extramammary Paget's disease. *Arch Dermatol* 1979;115:706-8.
28. Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA. Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:767-73.
29. Chang MS, Mulvaney PM, Danesh MJ, Feltmate CM, Schmults CD. Modified peripheral and central Mohs micrographic surgery for improved margin control in extramammary Paget disease. *JAAD Case Rep* 2020;7:71-3.
30. Kato T, Fujimoto N, Fujii N, Tanaka T. Mapping biopsy with punch biopsies to determine surgical margin in extramammary Paget's disease. *J Dermatol* 2013;40:968-72.
31. Nakamura Y, Ishitsuka Y, Nakamura Y, Xu X, Hori-Yamada E, Ito M, et al. Modified gluteal-fold flap for the reconstruction of vulvovaginal defects. *Int J Dermatol* 2010;49:1182-7.
32. Tsutsui K, Takahashi A, Muto Y, Mizuta H, Jinnai S, Nakama K, et al. Outcomes of lymph node dissection in the treatment of extramammary Paget's disease: a single-institution study. *J Dermatol* 2020;47:512-7.
33. Burrows NP, Jones DH, Hudson PM, Pye RJ. Treatment of extramammary Paget's disease by radiotherapy. *Br J Dermatol* 1995;132:970-2.
34. Hata M, Koike I, Wada H, Miyagi E, Kasuya T, Kaizu H, et al. Radiation therapy for extramammary Paget's disease: treatment outcomes and prognostic factors. *Ann Oncol* 2014;25:291-7.
35. Hata M, Koike I, Wada H, Miyagi E, Kasuya T, Kaizu H, et al. Postoperative radiation therapy for extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2015;172:1014-20.
36. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:1-14.
37. Marchitelli C, Peremateu MS, Sluga MC, Berasategui MT, Lopez DG, Wernicke A, et al. Treatment of primary vulvar Paget disease with 5% imiquimod cream. *J Low Genit Tract Dis* 2014;18:347-50.
38. Fontanelli R, Papadia A, Martinelli F, Lorusso D, Grijuela B, Merola M, et al. Photodynamic therapy with M-ALA as non surgical treatment option in patients with primary extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol* 2013;130:90-4.
39. Hata M, Koike I, Wada H, Minagawa Y, Kasuya T, Matsui T, et al. Radiation therapy for lymph node metastasis from extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:873-7.
40. Yoshino K, Fujisawa Y, Kiyohara Y, Kadono T, Murata Y, Uhara H, et al. Usefulness of docetaxel as first-line chemotherapy for metastatic extramammary Paget's disease. *J Dermatol* 2016;43:633-7.
41. Kato H, Watanabe S, Kariya K, Nakamura M, Morita A. Efficacy of low-dose 5-fluorouracil/cisplatin therapy for invasive extramammary Paget's disease. *J Dermatol* 2018;45:560-3.
42. Kato J, Hida T, Yamashita T, Kamiya S, Horimoto K, Sato S, et al. Successful TS-1 monotherapy as the second-line treatment for advanced extramammary Paget's disease: a report of two cases. *J Dermatol* 2018;45:80-2.
43. Ichiyama T, Gomi D, Fukushima T, Kobayashi T, Sekiguchi N, Sakamoto A, et al. Successful and long-term response to trastuzumab plus paclitaxel combination therapy in human epidermal growth factor receptor 2-positive extramammary Paget's disease: a case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol* 2017;7:763-6.