



Surgical & Cosmetic Dermatology

ISSN: 1984-8773

Sociedade Brasileira de Dermatologia

Veasey, John Verrinder; Fraletti Miguel, Barbara Arruda;
Bittencourt Campaner, Adriana; Manzione, Thiago da Silveira
Uso do imiquimode para tratamento da doença de Paget extramamária: série de quatro casos
Surgical & Cosmetic Dermatology, vol. 10, núm. 4, 2018, Outubro-Dezembro, pp. 309-313
Sociedade Brasileira de Dermatologia

DOI: 10.5935/scd1984-8773.20181041238

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265562421004>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais informações do artigo
- Site da revista em redalyc.org

redalyc.org
UAEM

Sistema de Informação Científica Redalyc

Rede de Revistas Científicas da América Latina e do Caribe, Espanha e Portugal

Sem fins lucrativos acadêmica projeto, desenvolvido no âmbito da iniciativa
acesso aberto

Uso do imiquimode para tratamento da doença de Paget extramamária: série de quatro casos

Imiquimod use for the treatment of extramammary Paget disease: series of four cases

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181041238>

RESUMO

Introdução: A doença de Paget extramamária é constituída por adenocarcinoma da pele em áreas de glândulas apócrinas. Trata-se de neoplasia rara cujo tratamento cirúrgico apresenta resultados satisfatórios. Devido às altas taxas de recorrência, entretanto, as cirurgias são potencialmente mutilantes. O imiquimode é imunoestimulador tópico utilizado no tratamento de verrugas anogenitais e carcinomas *in situ*. Seu uso tem sido descrito na literatura científica para terapia da doença de Paget extramamária com resultados satisfatórios.

Objetivo: Descrever a evolução de quatro casos de doença de Paget extramamária tratados com imiquimode, para avaliação da evolução e resposta terapêutica.

Métodos: Foi realizado estudo retrospectivo em serviço de dermatologia da cidade de São Paulo com revisão de prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de doença de Paget extramamária e tratados com imiquimode de janeiro de 2011 a julho de 2018.

Resultados: Foram incluídos quatro pacientes, três com lesão vulvar e um com lesão em bolsa escrotal. Duas mulheres evoluíram com resolução total da doença, uma não apresentou alteração, e o homem evolui com regressão de 70% da lesão, sendo submetido à exérese cirúrgica de área consideravelmente menor do que a da lesão inicial.

Conclusões: O imiquimode se apresenta como método terapêutico válido no tratamento da doença de Paget extramamária.

Palavras-Chave: Doença de Paget extramamária; Neoplasias urogenitais; Neoplasias cutâneas; Neoplasias dos genitais femininos; Neoplasias dos genitais masculinos; Neoplasias vulvares; Recidiva local de neoplasia; Terapêutica; Terapia neoadjuvante; Ginecologia

ABSTRACT

Introduction: Extramammary Paget disease consists of a cutaneous adenocarcinoma in areas of apocrine glands. It is a rare neoplasm, and its surgical treatment yields satisfactory results. However, due to the high recurrence rates, surgeries are potentially disfiguring. Imiquimod is a topical immune-stimulant used for the treatment of anogenital warts and *in situ* carcinomas. Its use has been described in the scientific literature for the treatment of Extramammary Paget disease with satisfactory results.

Objective: Describe the course of four cases of Extramammary Paget disease treated with imiquimod, to evaluate evolution and therapeutic response.

Methods: A retrospective study was performed in a service of dermatology in the city of São Paulo, with the review of medical records of all patients diagnosed with Extramammary Paget disease and treated with imiquimod from January 2011 to July 2018.

Results: Four patients were included, three with vulvar lesion and one with scrotal lesion. Two women presented completed resolution of the disease, one did not respond and the man progressed with 70% regression of the lesion, having undergone surgical excision of a considerably smaller area than the initial lesion.

Conclusions: Imiquimod presents as a valid therapeutic modality for the treatment of Extramammary Paget disease.

Keywords: Paget disease, extramammary; Neoadjuvant therapy; Gynecology; Urogenital neoplasms, female; Genital neoplasms, male; Neoplasm recurrence, local; Skin neoplasms; Therapeutics; Vulvar neoplasms;

Artigo Original

Autores:

John Verrinder Veasey¹
Barbara Arruda Fraletti Miguel¹
Adriana Bittencourt Campaner²
Thiago da Silveira Manzione³

¹ Clínica de Dermatologia, Hospital da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

² Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

³ Departamento de Cirurgia, Hospital da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

John Verrinder Veasey
Hospital da Santa Casa de São Paulo
Rua Dr Cesário Mota Jr, 112
Edifício Conde de Lara – 5º andar
Vila Buarque
01221-020, São Paulo, SP
Brasil
E-mail: johnveasey@uol.com.br

Data de recebimento: 22/08/2018

Data de aprovação: 08/12/18

Trabalho realizado na Instituição: Hospital da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



INTRODUÇÃO

A doença de Paget extramamária (DPEM) é representada por adenocarcinoma cutâneo histologicamente semelhante à doença de Paget mamária. Afeta as áreas cutâneas com glândulas apócrinas, mais frequentemente a vulva, seguida pela região perianal, bolsa escrotal e axila. É classificada em primária, quando acomete exclusivamente a pele, e secundária, quando há carcinoma subjacente ou a distância.¹

Seu aspecto clínico pode assemelhar-se ao de outras doenças, como dermatomicoses, dermatite de contato, dermatite seborreica, psoríase e doença de Bowen, dificultando o diagnóstico clínico. A confirmação diagnóstica é obtida com o exame histopatológico, sendo mais recentemente empregada também a microscopia de reflectância confocal como ferramenta diagnóstica *in vivo*.² Após a confirmação diagnóstica é crucial definir se a DPEM é exclusivamente cutânea (primária) ou se há doença subjacente (secundária), investigando neoplasias em órgãos intra-pélvicos, mamas e intra-abdominais, como vesícula biliar, fígado e colôn.¹

O tratamento é um desafio devido a diversos fatores. A característica de crescimento centrífugo da neoplasia com lesões subclínicas na periferia é um deles, podendo mascarar a área correta a ser tratada. O atraso no diagnóstico pela semelhança a outras dermatoses permite o crescimento progressivo da doença, além da localização da neoplasia em áreas de difícil abordagem.³

Diversas terapêuticas são descritas para a DPEM: exérese cirúrgica, radioterapias,⁴ terapia fotodinâmica e terapêuticas tópicas,⁵ sendo que de todas, a cirurgia micrográfica de Mohs apresenta os melhores resultados. A taxa de recidiva, entretanto, se apresenta em cerca de 30%, podendo ocasionar resultados cirúrgicos mutilantes.⁶

O imiquimode (IQM) é substância que ativa a resposta imune do epitélio em que é aplicado. Nesse processo o IQM induz os queratinócitos a liberar citocinas, que iniciam a resposta inata do epitélio, ao mesmo tempo que estimula a migração de células de Langerhans, que por sua vez iniciam o processo de resposta adquirida ao identificar o agente estranho a ser combatido. Mediante esse estímulo imunológico combinado, o IQM apresenta ação antiviral e antitumoral.⁷ Estudos recentes têm demonstrado boa resposta terapêutica da DPEM com o IQM.

OBJETIVO

Apresentamos neste estudo a experiência da clínica dermatológica do único serviço público da cidade de São Paulo no uso do IQM como monoterapia para DPEM.

MÉTODO

Foi realizado estudo retrospectivo de prontuários de todos os pacientes atendidos na clínica de dermatologia da Santa Casa de São Paulo, SP, Brasil, com diagnóstico de DPEM e tratados com IQM de janeiro de 2011 a julho de 2018.

As características analisadas de cada caso foram: perfil clínico do paciente (sexo, idade, comorbidades), localização da lesão, tempo de doença antes do início do tratamento com IQM, terapias prévias, tempo de tratamento com IQM, resposta ao tratamento (melhora total, parcial ou sem melhora) e tempo de seguimento após tratamento para análise de recidivas.

RESULTADOS

Foram incluídos quatro pacientes neste estudo: três mulheres com lesão vulvar e um homem com lesão em bolsa escrotal. Foram investigados quanto à presença de neoplasias concomitantes, porém não apresentaram exames alterados. Os detalhes de cada caso estão relacionados na tabela 1. Todos os pacientes tiveram seu diagnóstico de DPEM realizado por biópsia de pele e análise de exame histopatológico, e investigação de acometimento sistêmico através de exames de imagem: mamografia, tomografia de abdômen e pelve. A aplicação do IQM em todos os casos foi em cinco dias consecutivos da semana à noite, com descanso de dois dias sem uso do produto no final de semana.

A paciente 1, com 68 anos de idade e antecedente de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM), realizou histerectomia em 2011 por adenocarcinoma do endométrio e foi diagnosticada com DPEM em 2016. Apresentava lesão vulvar há seis meses com crescimento progressivo, sem tratamentos prévios. Por ocasião do diagnóstico de DPEM não apresentava acometimento sistêmico da doença, tendo sido indicado uso do IQM durante oito semanas com resposta completa e sem recidiva após 23 meses de seguimento (Figura 1).

A paciente 2, de 85 anos, apresentava antecedente de HAS, em seguimento da DPEM na vulva desde 2009, sem acometimento sistêmico da doença. Realizou cinco abordagens ci-

TABELA 1: Características dos quatro casos de doença de Paget extramamária e suas evoluções com o uso do imiquimode

Paciente	Sexo	Idade	Localização	Acometimento Interno	Tempo de doença	Tratamentos prévios	Tempo de IQM (semanas)	Resposta ao tratamento	Seguimento	Recidiva
Caso 1	Feminino	68	Vulva	Não*	6 meses	Não	8	Melhora total	23 meses	Não
Caso 2	Feminino	85	Vulva	Não	8 anos	Exérese cirúrgica	8	Melhora total	17 meses	Não
Caso 3	Feminino	64	Vulva	Não	3 anos	Exérese cirúrgica	28	Sem resposta	2 meses	...**
Caso 4	Masculino	72	Bolsa escrotal	Não	10 anos	Exérese cirúrgica	8	Melhora parcial	48 meses	Sim

*sem acometimento interno no momento do tratamento com imiquimode, porém com antecedente de adenocarcinoma de útero e histerectomia cinco anos antes. **não houve resposta, impossibilitando análise de recidiva



FIGURA 1: Doença de Paget extramamária do caso 1. **A** - Pré-tratamento, apresentando lesão em região vulvar superior esquerda. **B** - Após oito semanas de tratamento com imiquimode, apresentando melhora completa

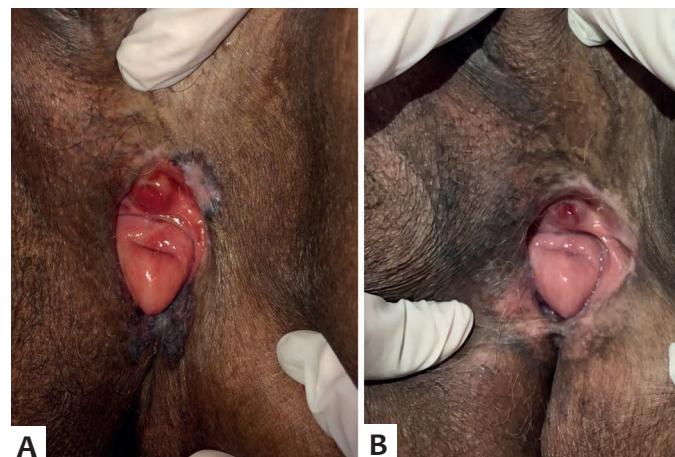


FIGURA 2: Doença de Paget extramamária do caso 2. **A** - Pré-tratamento, com duas lesões em região vulvar, uma superior esquerda e outra inferior próxima à fúrcula. **B** - Após oito semanas de imiquimode, apresentando melhora completa

rúrgicas entre 2009 e 2016, todas com recidivas da lesão. Após esse período iniciou tratamento com IQM, completando oito semanas de aplicação. Evoluiu com melhora total da lesão, sem recidiva 17 meses após término do tratamento (Figura 2).

A paciente 3, de 64 anos, com diagnóstico de doença de Paget na vulva sem acometimento sistêmico, realizou abordagem cirúrgica entre 2014 e 2016, com recidiva. Iniciou tratamento com IQM em 2016, completando 28 semanas de aplicação, porém não apresentou resposta satisfatória, tendo sido novamente submetida à exérese da lesão em 2017, com margens cirúrgicas livres. Após dois meses da cirurgia evoluiu com recidiva (Figura 3).

O paciente 4, do sexo masculino e com 72 anos, apresentava antecedente de HAS, infarto agudo do miocárdio prévio com revascularização do miocárdio, insuficiência cardíaca e trombo ventricular em uso de anticoagulante. Teve diagnóstico de DPEM na bolsa escrotal em 2013, sem acometimento sistêmico. Foi submetido inicialmente a duas abordagens cirúrgicas com recidiva da lesão entre 2013 e 2016. Realizou tratamento com IQM durante oito semanas em 2016, com resposta parcial e redução da lesão. Foi submetido a nova abordagem cirúrgica, evoluindo com melhora; em seguimento há dois anos sem sinal de recidiva até o momento (Figura 4).

DISCUSSÃO

A DPEM é uma neoplasia extremamente rara, correspondendo a percentual que varia de 0,7% a 4,3% dos casos de neoplasias mamárias⁸ e menos de 1% das neoplasias vulvares⁹. Estudos sobre essa neoplasia são raros, e relatam anos de atendimentos médicos para agrupar alguns poucos casos, como o aqui apresentado. Em sete anos de atendimento dermatológico em hospital de atendimento público terciário na capital de São Paulo apenas quatro casos foram de DPEM.

Quanto ao uso do IQM como terapêutica dos casos de DPEM, Luyten *et al.* observaram taxa de resposta completa de 80% dos casos tratados com essa substância, e acreditam que o

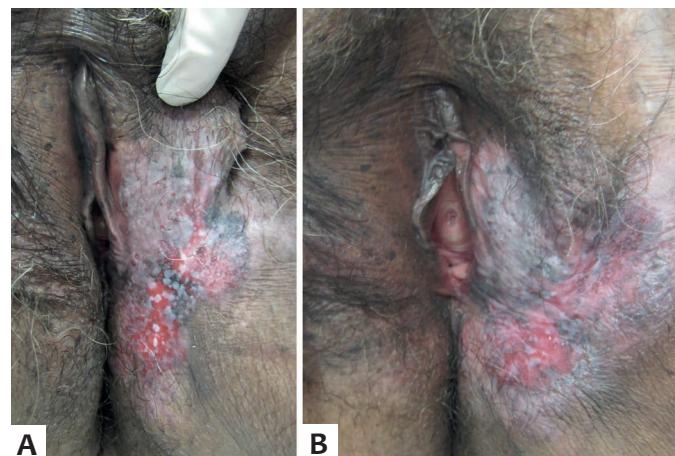


FIGURA 3: Doença de Paget extramamária do caso 3. **A** - Pré-tratamento, com extensa área de comprometimento vulvar esquerdo. **B** - Após 28 semanas de imiquimode, sem resposta ao tratamento

tempo de uso do IQM possa estar relacionado ao resultado final do tratamento.⁶ H. Machida *et al.* realizaram uma revisão sistemática e demonstraram taxa de resposta completa ao tratamento de 52 a 80%, com taxa de recidiva de 19%, porém ressaltaram que além de retrospectivos os estudos eram limitados devido ao pequeno tamanho da amostra. Em sua revisão citou ainda outras formas de tratamento e suas taxas de recidiva: 58% para ressecção cirúrgica, 0-35% para radioterapia, 25% para quimioterapia com 5 fluorouracil e bleomicina, 38% a 56% para terapia fotodinâmica, 67% para tratamento com laser ablativo.¹⁰ A escolha do tratamento adequado para esses pacientes é, portanto, extremamente importante, uma vez que essas terapêuticas podem trazer efeitos colaterais e consequências na qualidade de vida dos pacientes.

No presente estudo relatamos apenas quatro casos, o que constitui amostra extremamente escassa e com pouca relevância

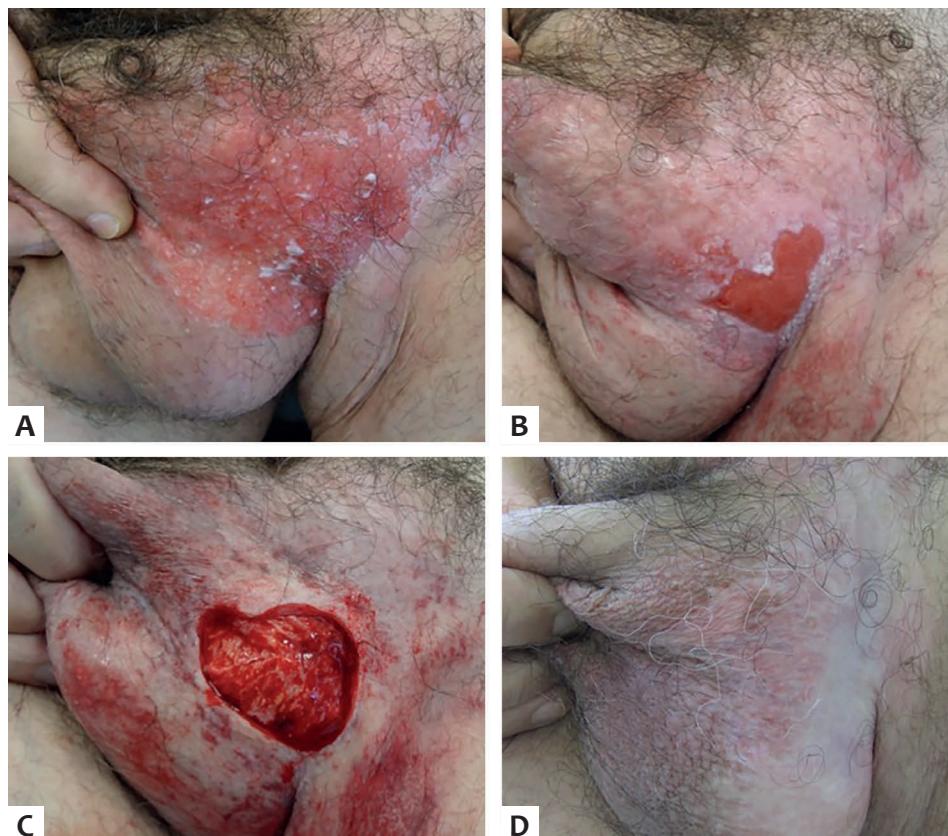


FIGURA 4: Doença de Paget extramamária do caso 4. **A** - Pré-tratamento com uma lesão em região de bolsa escrotal extensa. **B** - Após oito semanas de tratamento com imiquimode, apresentando melhora parcial, com regressão da área de acometimento da lesão. **C** - Após abordagem de exérese cirúrgica. **D** - Seguimento de dois meses, sem recidiva até então

estatística nesses dados quando analisados isoladamente. Desses quatro casos, dois pacientes (50%) evoluíram com resposta completa ao uso do IQM, enquanto um (25%) apresentou resposta parcial, e outro (25%), ausência de resposta. Acreditamos que, apesar de a taxa de resposta completa do nosso estudo ser de 50%, atingir resposta parcial com o uso do imiquimode também trouxe benefícios. O paciente apresentou redução no tamanho da lesão inicial, possibilitando exérese cirúrgica com margens livres de doença de uma lesão consideravelmente menor, reduzindo o tamanho do tumor antes da cirurgia, e proporcionando abordagem mais conservadora, com menores áreas de reconstrução, menor tempo de cicatrização e melhores resultados cosméticos e funcionais. A realização de excisões extensas na região anogenital pode ser mutilante e causar sérios problemas funcionais.

Deve-se considerar também que, mesmo após cirurgia bem-sucedida, há alta taxa de recidiva da DPEM devido a sua característica multifocal com presença de tumor em áreas clinicamente indetectáveis. Dos casos aqui apresentados, três foram submetidos a cirurgias prévias e evoluíram com recidiva de

doença. Já os dois pacientes que apresentaram resposta completa total com IQM evoluíram sem recidivas no tempo de seguimento clínico.

Não existe consenso quanto à duração do tratamento, já que a maioria dos estudos é retrospectiva e não padronizada. Machida *et al.* recomendam em sua revisão iniciar o tratamento com IQM três a quatro vezes por semana durante seis meses, uma vez que essa terapia parece ser tempo-dependente. Sugerem que a frequência de aplicações seja reduzida caso surjam efeitos colaterais, até que a posologia terapêutica seja tolerada.¹⁰

O uso do IQM nos casos apresentados foi indicado com posologia de cinco vezes por semana por ser semelhante à orientada para uso de carcinoma basocelular, outra doença neoplásica que tem o IQM como opção terapêutica.¹¹

CONCLUSÕES

Acreditamos que o IQM seja terapia válida no tratamento DPEM, podendo resultar em resolução completa ou parcial da doença e evitar procedimentos mutilantes. ●

REFERÊNCIAS

1. Lopes Filho LL, Lopes IMRS, Lopes LRS, Enokihara MMSS, Michalany AO, Matsunaga N. Mammary and extramammary Paget's disease. An Bras Dermatol. 2015;90(2):225-31.
2. Pan Z-Y, Liang J, Zhang Q-A, Lin J-R, Zheng Z-Z. In vivo reflectance confocal microscopy of extramammary Paget disease: Diagnostic evaluation and surgical management. J Am Acad Dermatol. 2012;66(2):e47-53.
3. Sanderson P, Innamaa A, Palmer J, Tidy J. Imiquimod therapy for extramammary Paget's disease of the vulva: A viable non-surgical alternative. J Obstet Gynaecol. 2013;33(5):479-83.
4. Dilmé-Carreras E, Iglesias-Sancho M, Márquez-Balbás G, Sola-Ortigosa J, Umbert-Millet P. Radiotherapy for extramammary Paget disease of the anogenital region. J Am Acad Dermatol. 2011;65(1):192-4.
5. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. Int J Dermatol. 2016;55(8):831-44.
6. Luyten A, Sörgel P, Clad A, Giesecking F, Maass-Poppenhusen K, Lellé RJ, et al. Treatment of extramammary Paget disease of the vulva with imiquimod: A retrospective, multicenter study by the German Colposcopy Network. J Am Acad Dermatol. 2014;70(4):644-50.
7. Suzuki H, Wang B, Shivji GM, Toto P, Amerio P, Sauder DN, et al. Imiquimod, a Topical Immune Response Modifier, Induces Migration of Langerhans Cells. The authors have declared a conflict of interest. J Invest Dermatol. 2000;114(1):135-41.
8. Wagner G, Sachse MM. Extramammary Paget disease - clinical appearance, pathogenesis, management. J Dtsch Dermatol Ges. 2011;9(6):448-54.
9. Cowan RA, Black DR, Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Backes FJ, et al. A pilot study of topical imiquimod therapy for the treatment of recurrent extramammary Paget's disease. Gynecol Oncol. 2016;142(1):139-43.
10. Machida H, Moeini A, Roman LD, Matsuo K. Effects of imiquimod on vulvar Paget's disease: A systematic review of literature. Gynecol Oncol. 2015;139(1):165-71.
11. Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, Ferraro S, Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer. J Am Acad Dermatol. 2014;70(6):979.e1-979.e12.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

John Verrinder Veasey |  ORCID 0000-0002-4256-5734

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica da literatura, revisão crítica do original

Barbara Arruda Fraletti Miguel |  ORCID 0000-0002-0448-0369

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, obtenção, análise e interpretação dos dados, revisão crítica da literatura, revisão crítica do original

Adriana Bittencourt Campaner |  ORCID 0000-0002-3044-3019

Concepção e planejamento do estudo, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados

Thiago da Silveira Manzione |  ORCID 0000-0003-1914-0129

Concepção e planejamento do estudo, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados