

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭКСТРАМАММАРНЫМ РАКОМ ПЕДЖЕТА

Е.В. Филоненко¹, В.И. Иванова-Радкевич²

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

Резюме

Экстрамаммарный рак Педжета (ЭМРП) – редко встречающаяся опухоль, которая преимущественно поражает кожу, содержащую апокринные железы. Из-за недостаточности данных об эффективности разных методов лечения отсутствует единый подход к терапии пациентов с ЭМРП и их последующему ведению. Применение хирургических методов, лазерной терапии и местных цитостатических препаратов имеет ряд ограничений. Преимуществами использования при ЭМРП фотодинамической терапии (ФДТ) являются отсутствие системной токсичности, неинвазивность, избирательность действия, отсутствие канцерогенного потенциала, возможность проведения нескольких курсов лечения и хорошие косметические результаты. В обзоре проанализированы опубликованные в 2000–2022 гг. данные о результатах лечения методом ФДТ 114 пациентов с ЭМРП. В результате лечения полная регрессия опухолевых очагов была достигнута у 40% пациентов. Большинство авторов отмечают, что ФДТ эффективнее при очагах небольшой, до 4 см², площади.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, экстрамаммарный рак Педжета, 5-аминолевулиновая кислота, фотофрин, метиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия в лечении пациентов с экстрамаммарным раком Педжета // *Biomedical Photonics*. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 24–34. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-3-24-34.

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF EXTRAMAMMARY PAGET DISEASE

Filonenko E.V.¹, Ivanova-Radkevich V.I.²

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Extramammary Paget's disease (EMPD) is a rare tumor that predominantly affects the skin containing apocrine glands. Due to insufficient data on the effectiveness of different methods, there is no single therapeutic approach to the treatment of patients with EMPD and their subsequent management. The use of surgical methods, laser therapy and local cytotoxic drugs has a number of limitations. The advantages of using photodynamic therapy (PDT) in EMPD are the absence of systemic toxicity, non-invasiveness, selectivity of action, the absence of carcinogenic potential, the possibility of conducting several courses of treatment, and good cosmetic results. In our review, we analyzed those published in 2000–2022 data on the results of PDT treatment of 114 patients with EMPD. As a result of treatment, complete regression of tumor foci was achieved in 40% of patients. Most authors note that PDT is more effective for small areas (up to 4 cm²).

Key words: photodynamic therapy, extramammary Paget's disease, 5-aminolevulinic acid, photofrin, 5-aminolevulinic acid methyl ester.

For citations: Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy in the treatment of extramammary Paget disease, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 3, pp. 24–34 doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-3-24-34.

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

Эпидемиология

Экстрамаммарный рак Педжета (ЭМРП) – редко встречающаяся, медленно растущая интраэпителиальная аденокарцинома, преимущественно поражающая кожу, содержащую апокринные железы, перианальной, генитальной и подмышечной областей тела. ЭМРП чаще диагностируется у пожилых людей и характеризуется медленным развитием и прогрессированием [1–3]. ЭМРП чаще встречается у женщин, чем

у мужчин (3–4,5 : 1) [4]. В случае неэффективного лечения болезнь прогрессирует в инвазивные и метастатические формы.

Частота и распространенность ЭМРП точно не определены, хотя заболевание, как правило, считается редким. Большинство сообщений об ЭМРП в дерматологической литературе за последние десятилетия были представлены отчетами об отдельных клинических наблюдениях. В связи с редкой встреча-

емостью ЭМРП, проведение полноценных проспективных многоцентровых клинических исследований затруднено, в литературе отсутствуют отчеты о подобных исследованиях [5]. В среднем заболеваемость ЭМРП оценивается всего как 0,12 на 100 тыс. человек и составляет 21% первичных случаев рака мошонки, 1–2% первичных случаев рака вульвы [2, 6]. При этом маммарный рак Педжета составляет 0,7–4,3% среди всех случаев рака молочной железы [7]. На долю ЭМРП приходится всего 6,5% всех форм болезни Педжета [8]. В Германии количество новых случаев ЭМРП оценивается на уровне 20–126 случаев в год [5], в Голландии – 17 случаев в год [9].

Клиника

ЭМРП поражает участки кожи, содержащие апокринные потовые железы. Места предрасположенности включают аногенитальную область и, реже, подмышечные впадины. Исследование, проведенное J.J. Chanda и соавт. с участием 197 пациентов с ЭМРП, показало, что у 128 (65%) пациентов была поражена вульва, у 29 (15%) – перианальные области, у еще 27 (14%) больных были вовлечены пенис, мошонка или паховая область [10]. При проявлениях, затрагивающих вульву, у большинства пациентов опухоль возникает на больших половых губах [9].

Клинически поражения ЭМРП часто проявляются инфильтративной эритемой с корочками и чешуйками, иногда напоминающей другие кожные заболевания, такие как экзема [1].

Выделяют первичную и вторичную формы ЭМРП. В то время как первичная ЭМРП возникает как интраэпителиальное новообразование эпидермиса, вторичная ЭМРП развивается в результате эпидермотропного или прямого распространения злокачественного клеток из основного первичного очага новообразования обычно нижних отделов желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей. Поскольку стратегия лечения и прогноз при первичной и вторичной форме ЭМРП различаются, требуется точный диагноз, основанный на детальной гистопатологической оценке множества иммуногистохимических маркеров. В большинстве случаев ЭМРП диагностируют как карциному *in situ*, которая обычно демонстрирует медленное прогрессирование заболевания. Однако, как только клетки Педжета проникают глубоко в дерму, повышается риск развития метастазов в регионарных лимфатических узлах [1, 3].

Несмотря на медленное прогрессирование, ЭМРП плохо поддается терапии. Общая 10-летняя выживаемость при ЭМРП составляет около 60% после постановки диагноза [11].

В зависимости от площади и локализации пораженного участка и продолжительности заболевания клинические проявления ЭМРП могут значительно раз-

личаться. Первичное поражение обычно представляет собой красное пятно с резкими границами. Возможно появление пятен с депигментацией или гиперпигментацией. Цвет может варьировать от розового, светлого или темно-красного до красно-коричневого. Крупные поражения могут иметь смешанный цвет. Крупные, более распространенные поражения могут быть неправильной формы с плохо очерченными границами. Центробежный характер роста приводит к образованию неровных границ, появление которых является характерной особенностью ЭМРП. В зависимости от пораженного участка поверхность поражения может иметь грубый пластинчатый налет [5].

Диагностика

Из-за сходства клинической картины со многими доброкачественными состояниями диагноз ЭМРП часто откладывается на годы, и только каждому пятому пациенту верный диагноз ставится при первом обращении [12]. Чаще всего ЭМРП проявляется в виде хорошо очерченных или плохо очерченных эритематозных и чешуйчатых бляшек, которые могут покрываться коркой, изъязвляться или приобретать пигментацию [2]. На ранней стадии наиболее распространенными симптомами являются зуд, сыпь или эритема, которые обычно не вызывают особых подозрений на злокачественную этиологию. Первоначальными дифференциальными диагнозами являются контактный дерматит, себорейная экзема и грибковые инфекции. Пациентов с ЭМРП часто на протяжении нескольких лет лечат от указанных заболеваний, назначают консервативное лечение местными смягчающими средствами или кортикостероидами, противогрибковыми кремами, предпринимают другие пероральные методы лечения. И только после длительного периода безрезультатного лечения проводится дополнительная диагностика. Как результат, постановка верного диагноза откладывается на несколько лет [2].

Окончательный диагноз помогает установить биопсия очага поражения. Характерными признаками ЭМРП являются утолщенный эпидермис с папилломатозом, увеличением межпапиллярных борозд, гиперкератозом или паракератозом на поверхности и характерными клетками Педжета с прозрачной обильной цитоплазмой. Цитоплазма этих клеток положительна на кислотное окрашивание Шиффа и устойчива к диастазе, что указывает на присутствие нейтральных полисахаридов и подтверждает железистое происхождение клеток. Маркерами железистого эпителия также являются положительная реакция на окрашивание антителами к карциноэмбриональному антигену (CEA), низкомолекулярному цитокератину (Cm 5.2) и цитокератину 7 (CK7). При гистологическом исследовании очага ЭМРП обычно обнаруживают эпидермальную инфильтрацию клеток Педжета, которые выглядят как

большие круглые клетки с обильной бледно-розовой цитоплазмой, окружающей гипохроматические ядра, иногда с выступающим ядрышком [13, 14].

Лечение

Из-за редкой встречаемости ЭМРП существуют разногласия относительно терапевтических подходов к лечению пациентов с ЭМРП и их последующего ведения. В настоящее время рекомендации по лечению ЭМРП основаны только на опубликованных результатах нескольких серий клинических наблюдений отдельных учреждений и небольших отчетах о единичных клинических наблюдениях, с множеством различных вариантов терапии, эффективность которых сложно сравнивать и оценивать [2].

Для лечения ЭМРП применяют несколько инвазивных и неинвазивных вариантов лечения ЭМРП с ограниченными сравнительными данными.

Хирургическое лечение

Хотя не существует установленных рекомендаций по лечению ЭМРП, общепринятым стандартом практики является хирургическая резекция. В частности, широко используется широкая локальная эксцизия с краями от 1 до 5 см, однако ее применение может быть связано с высокой частотой рецидивов. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что микрографическая хирургия Мооса обеспечивает высокую эффективность лечения с меньшей вероятностью рецидивов [2, 3, 15]. При использовании микрографической хирургии Мооса происходит иссечение новообразования с одновременным гистологическим исследованием послойных срезов. Пораженная ткань удаляется слой за слоем, и удаленные слои отправляются на срочный гистологический анализ. При обнаружении в препарате злокачественных клеток, иссечение тканей продолжается. Так происходит до тех пор, пока вся очередная резецированная область не будет состоять из здоровых тканей. Микрографическая хирургия Мооса обеспечивает интраоперационную микроскопическую оценку 100% краев поражения, что позволяет удалить только пораженную ткань и снизить частоту рецидивов [16].

Проблема применения микрографической хирургии Мооса, как и любого другого варианта хирургического лечения ЭМРП, состоит в том, что большинство случаев ЭМРП представлены обширными поражениями значительной площади. Кроме того, заболевание в первую очередь поражает пожилых людей, не все из которых могут перенести операцию. Необходимые процедуры при хирургическом лечении аногенитальных заболеваний (например, вульвэктомия, установка кожно-мышечного лоскута или искусственного заднего прохода) часто приводят к значительному снижению качества жизни [5]. Многие исследователи отмеча-

ют довольно высокий риск рецидивирования после хирургического лечения ЭМРП. По данным J.D. Zollo и соавт. [17] средняя частота рецидивов после хирургического лечения для всех локализаций ЭМРП составляет от 35 до 44%. Таким образом, учитывая потенциальное медленное прогрессирование заболевания и ограничения в применении хирургических методов лечения, существует значительный интерес к менее инвазивным терапевтическим подходам [15].

Местная терапия

Одной из альтернатив оперативному вмешательству является применение местных цитостатических и других лекарственных препаратов. В исследованиях H.F. Haberman и соавт. [18], Kawatsu T. и соавт. [19] было показано, что применение 5-фторурацила при генитальной форме ЭМРП позволяет устранить клинические проявления заболевания. При этом результаты биопсии показали сохранность патологических клеток, что свидетельствует о низкой эффективности лечения. W.G. Watring и соавт. [20] сообщили о полном терапевтическом ответе на местное лечение блеомицином у 4 из 7 пациенток с рецидивирующей вульварной ЭМРП. У одной из 4 пациенток через 30 мес развился рецидив заболевания, потребовавший повторного лечения.

Еще один лекарственный препарат для местного применения при ЭМРП – имиквимод, иммуномодулятор и модификатор иммунного ответа, который усиливает как врожденный, так и приобретенный иммунитет за счет стимуляции продукции таких цитокинов, как интерферон- α и фактор некроза опухоли α (кахексин). Эти цитокины активируют противоопухолевую иммунную систему, увеличивая гибель и разрушение опухолевых клеток [2]. Согласно данным H. Machida и соавт. [21] терапевтическая эффективность имиквимода в лечении ЭМРП достигает 52–80% при частоте рецидивов 19%.

Лазерная терапия

К преимуществам использования CO₂ и Nd:YAG лазеров для лечения ЭМРП относят неинвазивность и сокращение сроков госпитализации по сравнению с оперативным вмешательством. Однако отсутствие гистологических данных для анализа, послеоперационная боль и требования к анестезии снижают терапевтическую ценность этого метода лечения [2]. Часть исследователей отмечают высокую частоту рецидивов, достигающую 67–100% при использовании этого метода в лечении мультифокальных, обширных и инвазивных поражений ЭМРП [22, 23].

Фотодинамическая терапия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – малоинвазивный метод противоопухолевой терапии, представляет со-

бой процедуру, включающую местное или системное введение фотосенсибилизатора, который избирательно локализуется в опухолевых тканях. Последующая активация лекарства источником света приводит к образованию активных форм кислорода, что вызывает гибель опухолевых клеток. Преимущества ФДТ включают низкую токсичность, возможность проведения повторных курсов без развития резистентности к лечению, сохранение функции органов и хорошие косметические результаты, а также возможность использования в сочетании с другими методами лечения [3, 24–26]. Опыт применения ФДТ в лечении ЭМРП насчитывает более 30 лет. Однако большинство сообщений в литературе по данной тематике представляют собой отчеты о единичных клинических наблюдениях с проведением ФДТ в различных режимах, часто с использованием разных фотосенсибилизаторов у одного пациента. В доступной литературе отсутствуют систематические обзоры, метаанализы эффективности применения разных схем ФДТ в лечении ЭМБР или отчеты по результатам полномасштабных проспективных клинических исследований эффективности ФДТ при ЭМРП. Перечисленные причины существенно осложняют выработку единой тактики эффективного лечения ЭМРП методом ФДТ.

В данном обзоре систематизированы результаты лечения ЭМРП методом ФДТ в монорежиме по публикациям на pubmed.com за 2000 – 2022 гг. Нами проанализированы результаты ФДТ 114 пациентов с ЭМРП. Число очагов было указано только в части публикаций, поэтому оценить их суммарное количество не представляется возможным. Для проведения ФДТ чаще всего использовали мази с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) (29 пациентов) и метиловым эфиром 5-АЛК (67 пациентов), также применяли фотофрин (4 пациента) и производное гематопорфирина (11 пациентов). У 3 пациентов лечение проводили с использованием 5-АЛК и фотофрина на разные очаги ЭМРП или последовательно на один очаг.

Сравнительные данные по эффективности разных фотосенсибилизаторов при ЭМРП отсутствуют. Часть авторов указывает на более высокую эффективность ФДТ с использованием фотофрина по сравнению с местным применением мази на основе 5-АЛК. V. Madan и соавт. [27] сообщили о результатах лечения 80-летнего пациента с обширным инвазивным очагом ЭМРП мошонки площадью 100 см², вторичным по отношению к аденокарциноме предстательной железы, методом ФДТ. Через 9 мес после 5 курсов ФДТ с местным применением 20% мази 5-АЛК у пациента развился рецидив заболевания. Была проведена ФДТ с фотофрином. В течение 1 года после лечения пациента наблюдали без рецидива. На основании полученных результатов авторы исследования указывают на высокую эффективность ФДТ с использованием фотофрина.

В исследовании S. Shieh и соавт. [28] после ФДТ 16 очагов ЭМРП с 20% мазью 5-АЛК установлена полная регрессия 8 очагов. Один очаг с частичной регрессией опухоли был дополнительно подвергнут ФДТ с фотофрином в дозе 1 мг/кг, результат был оценен как полная регрессия с продолжительностью эффекта в течение 71 мес. Несмотря на эти единичные сообщения о высокой эффективности фотофрина, небольшое количество данных не позволяет сделать обоснованные выводы о преимуществах его использования для лечения ЭМРП.

У многих пациентов, пролеченных методом ФДТ, очаги ЭМРП были большой площади. В исследовании X.L. Wang и соавт. [29] площадь поражения у одного из пациентов превышала 75 см², а у пациента, описанного в исследовании V. Madan и соавт. [27], площадь поражения составила около 100 см². В обоих случаях после проведения ФДТ была достигнута только частичная регрессия опухоли. Многие авторы отмечают, что непосредственный эффект ФДТ напрямую зависит от площади обрабатываемого очага. В работе R. Fontanelli и соавт. [30] у пациентов с небольшими образованиями, до 5 см², полная регрессия установлена у 50% пациентов, при размере очагов от 5 до 10 см² – у 10%, более 10 см² – не отмечена.

Отдаленные эффекты ФДТ также зависят от площади очага ЭМРП. Q. Li и соавт. [31] отмечают связь между частотой рецидивов и площадью очага, подвергнутого ФДТ. В исследовании участвовали 13 пациентов с площадью поражения более 4 см² и 8 больных с площадью очага менее 4 см². В течение 12 мес после проведения ФДТ были зарегистрированы два рецидива, выявленные у пациентов с большей площадью поражения. Ни у одного пациента с площадью очага менее 4 см² рецидива заболевания на эти сроки не отмечено. В исследовании M. Magnano и соавт. [32] после лечения методом ФДТ пациента с очагом ЭМРП площадью 15 см² была получена полная регрессия опухоли, однако через 2 мес возник рецидив.

Основным осложнением ФДТ у пациентов с ЭМРП являлись сильные болевые ощущения во время проведения ФДТ. Q. Li и соавт. [31] сообщают, что 12 из 16 пациентов, участвовавших в исследовании, не выдержали острой боли, вызванной светодиодным облучением, и им была сделана анестезия. Средняя интенсивность боли по шкале от 1 до 10 составила 5,4, в том числе при перианальной локализации очага ЭМРП – 9,1, вульварной – 6,5, подмышечной – 4,5 и мошоночной – 3,2. В исследовании F. Raspagliesi и соавт. [33] болевые ощущения были отмечены только у 1 из 7 пациенток с вульварной локализацией очагов ЭМРП.

В табл. представлены сводные данные о 15 публикациях за 2000–2022 гг., индексируемых в Pubmed, в которых были представлены результаты исследования эффективности ФДТ суммарно у 114 пациентах с ЭМРП.

Таблица
Сводные данные результативности применения фотодинамической терапии у пациентов с ЭМРП
Table
Summary of the effectiveness of photodynamic therapy in patients with extramammary Paget's disease

Авторы Authors	Число пациентов/ количество очагов No. of lesions/ No. of patients	Локализация Localisation	Фотосенсиби- лизатор, доза Photosensitizer, dose	Све- товая доза, Дж/см ² Light dose, J/ cm ²	Количество курсов ФДТ Number of PDT courses	Результат терапии Results of therapy	Рецидив Relapse	Срок наблюдения, мес Follow-up period, month
Runfola и соавт., 2000 [34] Runfola et al., 2000 [34]	1/7	Перианальная область Perianal area	Фотофрин 1 мг/кг Photofrin 1 mg/kg	210 Дж/ см ² 210 J/ cm ²	1 курс 1 course	Пациенты: ПР 100% (1/1) Patients: CR 100% (1/1)	Нет No	Не указано Not specified
Shieh и соавт., 2002 [28] Shieh et al., 2002 [28]	5/17	Пах, мошонка, половой, член, лобок Groin, scrotum, penis, pubis	5-АЛК 20% мазь, экспозиция 18-24 ч (17 очагов) Фотофрин 1 мг/кг (1 очаг) 5-ALA 20% ointment, exposure 18-24 hours (17 foci) Photofrin 1 mg/kg (1 focus)	100-400 Дж/см ² 100-400 J/cm ²	1-5 курсов (интервал 2 нед) 1-5 courses (interval of 2 weeks)	Очаги: ПР 53% (9/17) ЧР 18% (3/17) СТ % (29/17) Lesions: CR 53% (9/17) PR 18% (3/17) NC % (29/17)	После ФДТ с 5-АЛК и фотофрином – через 6 мес ПЭ, без рецидива 71 мес. После 5-АЛК – 3 рецидива через 9-10 мес, 13 без рецидива 6-29 мес. After PDT with 5-ALA and photofrin – after 6 months of PE, without relapse 71 months. After 5-ALA – 3 relapse af- ter 9-10 months, 13 without relapse 6-29 months.	6-71 мес 6-71 months
Madan и соавт., 2005 [27] Madan et al., 2005 [27]	1/1	Мошонка Scrotum	5-АЛК 20% мазь, экспозиция 6 ч Фотофрин 1 мг/кг 5-ALA 20% ointment, exposure 6 hours Photofrin 1 mg/kg	100 Дж/ см ² 100 J/ cm ²	5 курсов ФДТ с 5-АЛК (интервал 1-9 мес), затем 1 курс ФДТ с фото- фрином 5 courses of PDT with 5-ALA (interval of 1-9 months), then 1 course of PDT with photofrin	Пациенты: ПР 100% (1/1) Patients: CR 100% (1/1)	Рецидив через 9 мес по- сле 5 курсов ФДТ с 5-АЛК. После ФДТ с фотофрином без рецидива 12 мес Relapse 9 months after 5 courses of PDT with 5-ALA. After PDT with photofrin without relapse 12 months	12 мес 12 months

Raspagliesi и соавт., 2006 [33] Raspagliesi et al., 2006 [33]	7/11	Вульва * у 2 пациентов также были поражения вне вульвы, у 3 – поражения большой площади (площадь не указана) Vulva * 2 patients also had lesions outside the vulva, 3 had lesions of a large area (area not specified)	Метилловый эфир 5-АЛК 20% мазь, экспозиция 3 ч 5-ALA methyl ester 20% ointment, exposure 3 hours	37 Дж/см ² 37 J/cm ²	2-3 курса (интервал 3 нед) 2-3 courses (interval of 3 weeks)	Очаги: ПР 73% (8/11) ЧР 9% (1/11) СТ 18% (2/11) * 2 ПР не подтверждены гистологически Lesions: CR 73% (8/11) PR 9% (1/11) NC 18% (2/11)	Нет No	1-5 мес 1-5 months
Wang и соавт., 2008 [29] Wang et al., 2008 [29]	3/4	Половой член Penis	5-АЛК 10-20% раствор, экспозиция 3-5 ч 5-ALA 10-20% solution, exposure 3-5 h	80-100 Дж/см ² 80-100 J/cm ²	2 курса (интервал 2 нед) 2 courses (interval of 2 weeks)	Пациенты: ЧР 100% (3/3) Patients: PR 100% (3/3)	2 рецидива в течение 12 мес 2 relapses within 12 months	12 мес 12 months
Tanaka и соавт., 2009 [13] Tanaka et al., 2009 [13]	4/не указано 4/not stated	Вульва, мошонка, подмышечная впадина Vulva, scrotum, armpit	Метилловый эфир 5-АЛК 16% мазь, экспозиция 3 ч 5-ALA methyl ester 16% ointment, exposure 3 hours	37 Дж/см ² 37 J/cm ²	3-8 курсов (интервал не указан) 3-8 courses (interval is not mentioned)	Пациенты: ПР 25% (1/4) ЧР 75% (3/4) Patients: CR 25% (1/4) PR 75% (3/4)	Нет No	6-12 мес 6-12 months
Li и соавт., 2010 [31] Li et al., 2010 [31]	17/21	Мошонка, подмышечная область, перианальная область, вульва Scrotum, axillary region, perianal region, vulva	5-АЛК 20% мазь, экспозиция 6 ч 5-ALA 20% ointment, exposure 6 hours	113 Дж/см ² 113 J/cm ²	3 курса (интервал 1 нед) 3 courses (1 week interval)	Очаги: ПР 52,4% (11/21) Lesions: CR 52,4% (11/21)	2 рецидива через 6-12 мес 2 relapses after 6-12 months	24 мес 24 months
Housel и соавт., 2010 [35] Housel et al., 2010 [35]	8/25	Мошонка, подмышечная область, перианальная область, лобок, ягодица, лобковой член Scrotum, axillary region, perianal region, pubis, buttock, penis	5-АЛК 20% мазь (16 очагов) Фототрофин 1-2 мг/кг (9 очагов) 3 пациента: фототрофин, 4 пациента: 5-АЛК, 1 пациент – 5-АЛК + фототрофин 5-ALA 20% ointment (16 foci) Photofrin 1-2 mg/kg (9 foci) 3 Patient: Photofrin, 4 patient: 5-ALA + photofrin	5-АЛК: 100-250 Дж/см ² Фототрофин: 215 Дж/см ² 5-ALA: 100-250 J/cm ² Photofrin: 215 J/cm ²	5-АЛК: 1-5 курсов Фототрофин: 1 курс 5-ALA: 1-5 courses Photofrin: 1 course	Очаги, пролеченные 5-АЛК: ПР 50% (8/16) ЧР 19% (3/16) СТ 31% (5/16) Очаги, пролеченные фототрофином: ПР 78% (7/9) ЧР 22% (2/9) Foci treated with 5-ALA: PR 50% (8/16) CR 19% (3/16) NC 31% (5/16) Foci treated with photofrin: PR 78% (7/9) CR 22% (2/9)	3 рецидива через 9-10 мес 3 relapses after 9-10 months	3-96 мес 3-96 months

Kitagawa и соавт., 2011 [36] Kitagawa et al., 2011 [36]	1/1	Надлобковая зона Suprapubic zone	Метиловый эфир 5-АЛК 16% мазь, экспозиция 3 ч 5-ALA methyl ester 16% ointment, exposure 3 hours	37 Дж/см ² 37 J/cm ²	2 курса (интервал 1 нед) 2 courses (1 week interval)	Пациенты: ПР 100% (1/1) Patients: CR 100% (1/1)	Нет No	2 мес 2 months
Yousef и соавт., 2012 [37] Yousef et al., 2012 [37]	2/не указано 2/not stated	Вульва, лобок, мошонка Vulva, pubis, scrotum	Метиловый эфир 5-АЛК 16% мазь, экспозиция 3 ч 5-ALA methyl ester 16% ointment, exposure 3 hours	37 Дж/см ² 37 J/cm ²	3 и 9 курсов (интервал 2-4 нед) 3 and 9 courses (interval of 2-4 weeks)	Пациенты: ЧР 50% (1/2) CT 50% (1/2) Patients: PR 50% (1/2) NC 50% (1/2)	Нет No	12 мес 12 months
Fontanelli и соавт., 2013 [30] Fontanelli et al., 2013 [30]	32/не указано 32/not stated	Вульва, перианальная область Vulva, perianal area	Метиловый эфир 5-АЛК 16% мазь, экспозиция 3 ч 5-ALA methyl ester 16% ointment, exposure 3 hours	37 Дж/см ² 37 J/cm ²	3 курса (интервал 3 нед) 3 courses (interval of 3 weeks)	После 3 курсов: Пациенты: ПР 9% (3/32) ЧР 78% (25/32) CT 13% (4/32) After 3 courses: Patients: CR 9% (3/32) PR 78% (25/32) NC 13% (4/32)	Рецидивы у 3/3 пациентов с ПР через 6, 8 и 18 мес Relapses in 3/3 of patients with CR after 6, 8 and 18 months	6-18 мес после ПР 6-18 months after CR
Magnano и соавт., 2013 [32] Magnano et al., 2013 [32]	1/1	Вульва Vulva	Метиловый эфир 5-АЛК 16% мазь, экспозиция 3 ч 5-ALA methyl ester 16% ointment, exposure 3 hours	37 Дж/см ² 37 J/cm ²	3 курса (интервал 3 нед) После рецидива 3 курса (интервал 3 нед) 3 courses (interval of 3 weeks) After relapse of the 3rd course (interval of 3 weeks)	После 6 курсов ФДТ: Пациенты: ПР 100% (1/1) After 6 courses: Patients: CR 100% (1/1)	Рецидив через 2 мес после 3 курсов Relapse in 2 months after 3 courses	Не указано Not specified
Calzavara-Pinton и соавт., 2013 [38] Calzavara-Pinton et al., 2013 [38]	8/не указано 8/not stated		Метиловый эфир 5-АЛК 16% мазь, экспозиция 3-4 ч 5-ALA methyl ester 16% ointment, exposure 3-4 hours	37 Дж/см ² 37 J/cm ²	В среднем 2,4 курса (интервал 3 нед) On average, 2,4 courses (interval of 3 weeks)	Пациенты: ПР 13% (3/8) ЧР 50% (4/8) CT 37% (1/8) Patients: CR 13% (3/8) PR 50% (4/8) NC 37% (1/8)	Не указано Not specified	8,5 мес 8,5 months

Rioli и соавт., 2018 [6] Rioli et al., 2018 [6]	13/не указано 13/not stated	Вульва Vulva	Метиловый эфир 5-АЛК 16% мазь, экспозиция 3 ч 5-ALA methyl ester 16% ointment, exposure 3 hours	37 Дж/ см ² 37 J/cm ²	1-3 курса (интервал не указан) 1-3 courses (interval is not mentioned)	После 1 курса ФДТ: Пациенты: ПР 38% (2/13) ЧР 38% (5/13) СТ 16% (5/13) РО 8% (1/13) После 2 курса ФДТ: Пациенты: ПР 17% (1/6) СТ 66% (4/6) РО 17% (1/6) После 3 курса ФДТ: Пациенты: СТ 100% (2/2) After the 1st course of PDT: Patients: CR 38% (2/13) PR 38% (5/13) NC 16% (5/13) RO 8% (1/13) After the 2nd course of PDT: Patients: CR 17% (1/6) NC 66% (4/6) RO 17% (1/6) After the 3rd course of PDT: Patients: NC 100% (2/2)	7 рецидивов у 7/7 пациентов с ПР и ЧР после 1 курса ФДТ 7 relapses in 7/7 patients with CR and PR after 1 course of PDT	4-75 мес 4-75 months
Wang и соавт., 2022 [39] Wang et al., 2022 [39]	11/не указано 11/not stated	Вульва, половой член, мошонка, перинальная область Vulva, penis, scrotum, perianal area	Производное гематопорфирина 3-5 мг/кг Hematoporphyrin derivative 3-5 mg/kg	150-200 Дж/см ² 150-200 J/cm ²		Пациенты: ПР 91% (10/11) ЧР 9% (1/11) Пациенты: CR 91% (10/11) PR 9% (1/11)	2 рецидива у 2/10 пациентов с ПР через 12 мес 2 relapses in the case of 2/10 patients with CR after 12 months	12-27 мес 12-27 months

Примечания: ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия, СТ – стабилизация, РО – рост опухоли.
Note: CR – complete regression, PR – partial regression, NC – no change, TG – tumor growth.

Заключение

Поскольку ЭМРП встречается довольно редко, в литературе отсутствуют четкие рекомендации по лечению этого заболевания, которые были бы основаны на масштабных многоцентровых исследованиях сравнительной эффективности разных методов терапии. ФДТ показывает хорошие результаты лечения, как непосредственные (до 40% пациентов с полной регрессией очагов ЭМРП), так и долгосрочные (рецидивы

у 21% пациентов на сроках наблюдения от 2 до 29 мес, возникшие в большинстве случаев при большой площади поражения). Преимуществами ФДТ являются отсутствие системной токсичности, неинвазивность, избирательность действия, отсутствие канцерогенного потенциала, возможность проведения нескольких курсов лечения и хорошие косметические результаты. Наибольшая эффективность ФДТ отмечена при очагах небольшого размера (до 4 см²).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ishizuki S., Nakamura Y. Extramammary Paget's Disease: Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment with Focus on Recent Developments // *Curr Oncol.* – 2021. – Vol. 28(4). – P. 2969-2986. doi: 10.3390/curroncol28040260.
2. Leong J.Y., Chung P.H. A primer on extramammary Paget's disease for the urologist // *Transl Androl Urol.* – 2020. – Vol. 9(1). – P. 93-105. doi: 10.21037/tau.2019.07.14.
3. Shim P.J., Zeitouni N.C. Photodynamic therapy for extramammary Paget's disease: A systematic review of the literature // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2020. – Vol. 31. – 101911. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101911.
4. Jones R.E., Austin C., Ackerman A.B. Extramammary Paget's disease. A critical reexamination // *Am J Dermatopathol.* – 1979. – Vol. 1(2). – P. 101-132. doi: 10.1097/0000372-197900120-00002.
5. Wagner G., Sachse M.M. Extramammary Paget disease - clinical appearance, pathogenesis, management // *Journal der Deutschen Dermatologischen Ges.* – 2011. – Vol. 9(6). – P. 448-454. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07581.x.
6. Rioli D.I., Samimi M., Beneton N., Hainaut E., Martin L., Misery L., Quereux G. Efficacy and tolerance of photodynamic therapy for vulvar Paget's disease: a multicentric retrospective study // *Eur J Dermatol.* – 2018. – Vol. 28(3). – P. 351-355. doi: 10.1684/ejd.2018.3289.
7. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease // *J Euro Acad Dermatol Venereol.* – 2007. – Vol. 21(5). – P. 581-90. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02154.x.
8. Fardal R.W., Kierland R.R., Clagett O.T., Woolner L.B. Prognosis in cutaneous Paget's disease // *Postgrad Med.* – 1964. – Vol. 36. – P. 584-93. doi: 10.1080/00325481.1964.11695362.
9. Siesling S., Elferink M.A.G., van Dijck J.A., Pierie J.P., Blokx W.A. Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands // *Eur J Surg Oncol.* – 2007. – Vol. 33. – P. 951-955. doi: 10.1016/j.ejso.2006.11.028.
10. Chanda J.J. Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship of internal malignancy // *J Am Acad Dermatol.* – 1985. – Vol. 13. – P. 1009-14.
11. Herrel L.A., Weiss A.D., Goodman M., et al. Extramammary Paget's disease in males: survival outcomes in 495 patients // *Ann Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 22(5). – P. 1625-30. doi: 10.1245/s10434-014-4139-y.
12. Chung P.H., Kampp J.T., Voelzke B.B. Patients' Experiences with Extramammary Paget Disease: An Online Pilot Study Querying a Patient Support Group // *Urology.* – 2018. – Vol. 111. – P. 214-219. doi: 10.1016/j.urology.2017.08.045.
13. Tanaka V.D., Sanches J.A., Torezan L., Niwa A.B., Festa Neto C. Mammary and extramammary Paget's disease: a study of 14 cases and the associated therapeutic difficulties // *Clinics (Sao Paulo, Brazil).* – 2009. – Vol. 64(6). – P. 599-606. doi: 10.1590/s1807-59322009000600018.
14. Park S., Grossfeld G.D., McAninch J.W., et al. Extramammary Paget's disease of the penis and scrotum: excision, reconstruction and evaluation of occult malignancy // *J Urol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 2112-6; discussion 2117. doi: 10.1016/S0022-5347(05)65516-4.

REFERENCES

1. Ishizuki S., Nakamura Y. Extramammary Paget's Disease: Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment with Focus on Recent Developments, *Curr Oncol*, 2021, vol. 28(4), pp. 2969-2986. doi: 10.3390/curroncol28040260.
2. Leong J.Y., Chung P.H. A primer on extramammary Paget's disease for the urologist, *Transl Androl Urol*, 2020, vol. 9(1), pp. 93-105. doi: 10.21037/tau.2019.07.14.
3. Shim P.J., Zeitouni N.C. Photodynamic therapy for extramammary Paget's disease: A systematic review of the literature, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, vol. 31, 101911. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101911.
4. Jones R.E., Austin C., Ackerman A.B. Extramammary Paget's disease. A critical reexamination, *Am J Dermatopathol*, 1979, vol. 1(2), pp. 101-132. doi: 10.1097/0000372-197900120-00002.
5. Wagner G., Sachse M.M. Extramammary Paget disease - clinical appearance, pathogenesis, management, *Journal der Deutschen Dermatologischen Ges*, 2011, vol. 9(6), pp. 448-454. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07581.x.
6. Rioli D.I., Samimi M., Beneton N., Hainaut E., Martin L., Misery L., Quereux G. Efficacy and tolerance of photodynamic therapy for vulvar Paget's disease: a multicentric retrospective study, *Eur J Dermatol*, 2018, vol. 28(3), pp. 351-355. doi: 10.1684/ejd.2018.3289.
7. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease, *J Euro Acad Dermatol Venereol*, 2007, vol. 21(5), pp. 581-90. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02154.x.
8. Fardal R.W., Kierland R.R., Clagett O.T., Woolner L.B. Prognosis in cutaneous Paget's disease, *Postgrad Med*, 1964, vol. 36, pp. 584-93. doi: 10.1080/00325481.1964.11695362.
9. Siesling S., Elferink M.A.G., van Dijck J.A., Pierie J.P., Blokx W.A. Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands, *Eur J Surg Oncol*, 2007, vol. 33, pp. 951-955. doi: 10.1016/j.ejso.2006.11.028.
10. Chanda J.J. Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship of internal malignancy, *J Am Acad Dermatol*, 1985, vol. 13, pp. 1009-14.
11. Herrel L.A., Weiss A.D., Goodman M., et al. Extramammary Paget's disease in males: survival outcomes in 495 patients, *Ann Surg Oncol*, 2015, vol. 22(5), pp. 1625-30. doi: 10.1245/s10434-014-4139-y.
12. Chung P.H., Kampp J.T., Voelzke B.B. Patients' Experiences with Extramammary Paget Disease: An Online Pilot Study Querying a Patient Support Group, *Urology*, 2018, vol. 111, pp. 214-219. doi: 10.1016/j.urology.2017.08.045.
13. Tanaka V.D., Sanches J.A., Torezan L., Niwa A.B., Festa Neto C. Mammary and extramammary Paget's disease: a study of 14 cases and the associated therapeutic difficulties, *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 2009, vol. 64(6), pp. 599-606. doi: 10.1590/s1807-59322009000600018.
14. Park S., Grossfeld G.D., McAninch J.W., et al. Extramammary Paget's disease of the penis and scrotum: excision, reconstruction and evaluation of occult malignancy, *J Urol*, 2001, vol. 166, pp. 2112-6; discussion 2117. doi: 10.1016/S0022-5347(05)65516-4.
15. Nardelli A.A., Stafinski T., Menon D. Effectiveness of photodynamic therapy for mammary and extra-mammary Paget's disease: a state

15. Nardelli A.A., Stafinski T., Menon D. Effectiveness of photodynamic therapy for mammary and extra-mammary Paget's disease: a state of the science review // *BMC Dermatol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 13. doi: 10.1186/1471-5945-11-13.
16. Morris C.R., Hurst E.A. Extramammary Paget's Disease: A Review of the Literature Part II: Treatment and Prognosis // *Dermatol Surg.* – 2020. – Vol. 46(3). – P. 305-311. doi: 10.1097/DSS.0000000000002240.
17. Zollo J.D., Zeitouni N.C. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease, *Br J Dermatol.* 2000, vol. 142(1), pp. 59-65.
18. Haberman H.F., Goodall J., Llewellyn M. Extramammary Paget's disease // *Can Med Assoc J.* – 1978. – Vol. 118. – P. 161-162.
19. Kawatsu T., Miki Y. Triple extramammary Paget's disease // *Arch Dermatol.* – 1971. – Vol. 104. – P. 316-9. doi: 10.1001/archderm.1971.04000210090018.
20. Watring W.G., Roberts J.A., Lagasse L.D., et al. Treatment of recurrent Paget's disease of the vulva with topical bleomycin // *Cancer.* – 1978. – Vol. 41. – P. 10-1. doi: 10.1002/1097-0142(197801)41:1<10::AID-CNCR2820410103>3.0.CO;2-G.
21. Machida H., Moeini A., Roman L.D., et al. Effects of imiquimod on vulvar Paget's disease: a systematic review of literature // *Gynecol Oncol.* – 2015. – Vol. 139. – P. 165-71. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.097.
22. Louis-Sylvestre C., Haddad B., Paniel B.J. Paget's disease of the vulva: results of different conservative treatments // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2001. – Vol. 99. – P. 253-5. doi: 10.1016/S0301-2115(01)00394-3.
23. Choi J.B., Yoon E.S., Yoon D.K., et al. Failure of carbon dioxide laser treatment in three patients with penoscrotal extramammary Paget's disease // *BJU Int.* – 2001. – Vol. 88. – P. 297-8. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02326.x.
24. Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия в лечении больных грибковым микозом // *Biomedical Photonics.* – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 27-36. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-27-36
25. Панасейкин Ю.А., Филоненко Е.В., Севрюков Ф.Е., В.Н. Капинус, Полькин В.В., Исаев П.А., Каприн А.Д., Иванов С.А. Возможности фотодинамической терапии при лечении злокачественных опухолей полости рта // *Biomedical Photonics.* – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 32-38. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-3-32-38
26. Гилядова А.В., Романко Ю.С., Ищенко А.А., Самойлова С.В., Ширяев А.А., Алексеева П.М., Эфендиев К.Т., Решетов И.В. Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки (обзор литературы) // *Biomedical Photonics.* – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 59-67. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-59-67
27. Madan V., Lancaster J., Allan D., Lear J., Sheridan L., Leach C., et al. Extramammary Paget's disease treated with topical and systemic photodynamic therapy // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2005. – Vol. 2(4). – P. 309-311.
28. Shieh S., Dee A.S., Cheney R.T., Frawley N.P., Zeitouni N.C., Oseroff A.R. Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget's disease, *Br. J. Dermatol.* 2002, vol. 146(6), pp. 1000-1005.
29. Wang X.L., Wang H.W., Guo M.X., Xu S.Z. Treatment of skin cancer and pre-cancer using topical ALA-PDT – a single hospital experience // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2008. – Vol. 5(2). – P. 127-133.
30. 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. – Vol. 130(1). – P. 90-94.
31. Li Q., Gao T., Jiao B., Qi X., Long H.A., Qiao H., et al. Long-term follow-up of in situ extramammary Paget's disease in Asian skin types IV/V treated with photodynamic therapy // *Acta Derm. Venereo Andretta.* – 2010. – Vol. 90(2). – P. 159-164.
32. Magnano M., Loi C., Bardazzi F., Burtica E.C., Patrizi A. Methyl - aminolevulinic acid photodynamic therapy and topical tretinoin in a patient with vulvar extramammary Paget's disease // *Dermatol. Ther.* – 2013. – Vol. 26(2). – P. 170-172.
33. of the science review, *BMC Dermatol.* 2011, vol. 11, pp. 13. doi: 10.1186/1471-5945-11-13.
34. Morris C.R., Hurst E.A. Extramammary Paget's Disease: A Review of the Literature Part II: Treatment and Prognosis, *Dermatol Surg.* 2020, vol. 46(3), pp. 305-311. doi: 10.1097/DSS.0000000000002240.
35. Zollo J.D., Zeitouni N.C. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease, *Br J Dermatol.* 2000, vol. 142(1), pp. 59-65.
36. Haberman H.F., Goodall J., Llewellyn M. Extramammary Paget's disease, *Can Med Assoc J.* 1978, vol. 118, pp. 161-162.
37. Kawatsu T., Miki Y. Triple extramammary Paget's disease, *Arch Dermatol.* 1971, vol. 104, pp. 316-319. doi: 10.1001/archderm.1971.04000210090018.
38. Watring W.G., Roberts J.A., Lagasse L.D., et al. Treatment of recurrent Paget's disease of the vulva with topical bleomycin, *Cancer.* 1978, vol. 41, pp. 10-11. doi: 10.1002/1097-0142(197801)41:1<10::AID-CNCR2820410103>3.0.CO;2-G.
39. Machida H., Moeini A., Roman L.D., et al. Effects of imiquimod on vulvar Paget's disease: a systematic review of literature, *Gynecol Oncol.* 2015, vol. 139, pp. 165-171. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.097.
40. Louis-Sylvestre C., Haddad B., Paniel B.J. Paget's disease of the vulva: results of different conservative treatments, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001, vol. 99, pp. 253-255. doi: 10.1016/S0301-2115(01)00394-3.
41. Choi J.B., Yoon E.S., Yoon D.K., et al. Failure of carbon dioxide laser treatment in three patients with penoscrotal extramammary Paget's disease, *BJU Int.* 2001, vol. 88, pp. 297-298. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02326.x.
42. Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy in the treatment of patients with mycosis fungoides, *Biomedical Photonics.* 2022, vol. 11, no. 1, pp. 27-36 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-27-36
43. Panaseykin Y.A., Filonenko E.V., Sevrukov F.E., Kapinus V.N., Polkin V.V., Isaev P.A., Kaprin A.D., Ivanov S.A. Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of malignant tumors of the oral cavity, *Biomedical Photonics.* 2021, T. 10, No. 3, pp. 32-38 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-3-32-38
44. Gilyadova A.V., Romanko Yu.S., Ishchenko A.A., Samoilova S.V., Shiryayev A.A., Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Reshetov I.V. Photodynamic therapy for precancer diseases and cervical cancer (review of literature), *Biomedical Photonics.* 2021, vol. 10, no. 4, pp. 59-67 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-59-67
45. Madan V., Lancaster J., Allan D., Lear J., Sheridan L., Leach C., et al. Extramammary Paget's disease treated with topical and systemic photodynamic therapy, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2005, vol. 2(4), pp. 309-311.
46. Shieh S., Dee A.S., Cheney R.T., Frawley N.P., Zeitouni N.C., Oseroff A.R. Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget's disease, *Br. J. Dermatol.* 2002, vol. 146(6), pp. 1000-1005.
47. Wang X.L., Wang H.W., Guo M.X., Xu S.Z. Treatment of skin cancer and pre-cancer using topical ALA-PDT – a single hospital experience, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2008, vol. 5(2), pp. 127-133.
48. 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, vol. 130(1), pp. 90-94.
49. Li Q., Gao T., Jiao B., Qi X., Long H.A., Qiao H., et al. Long-term follow-up of in situ extramammary Paget's disease in Asian skin types IV/V treated with photodynamic therapy, *Acta Derm. Venereo Andretta.* 2010, vol. 90(2), pp. 159-164.
50. Magnano M., Loi C., Bardazzi F., Burtica E.C., Patrizi A. Methyl - aminolevulinic acid photodynamic therapy and topical tretinoin in a patient with vulvar extramammary Paget's disease, *Dermatol. Ther.* 2013, vol. 26(2), pp. 170-172.
51. Raspagliesi F., Fontanelli R., Rossi G., Ditto A., Solima E., Hanozet F., et al. Photodynamic therapy using a methyl ester of 5-aminolevulinic acid in recurrent Paget's disease of the vulva: a pilot study, *Gynecol. Oncol.* 2006, vol. 103(2), pp. 581-586.

33. Raspagliesi F., Fontanelli R., Rossi G., Ditto A., Solima E., Hanozet F., et al. Photodynamic therapy using a methyl ester of 5-aminolevulinic acid in recurrent Paget's disease of the vulva: a pilot study // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 103(2). – P. 581-586.
34. Runfola M.A., Weber T.K., Rodriguez-Bigas M.A., Dougherty T.J., Petrelli N.J. Photodynamic therapy for residual neoplasms of the perianal skin // *Dis. Colon Rectum.* – 2000. – Vol. 43(4). – P. 499-502.
35. Housel J.P., Izikson L., Zeitouni N.C. Noninvasive extramammary Paget's disease treated with photodynamic therapy: case series from the Roswell Park Cancer Institute // *Dermatol. Surg.* – 2010. – Vol. 36(11). – P. 1718-1724.
36. Kitagawa K.H., Bogner P., Zeitouni N.C. Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinate for the treatment of double extramammary Paget's disease // *Dermatol. Surg.* – 2011. – Vol. 37(7). – P. 1043-1046.
37. Al Yousef A., Boccardi O., Moyal-Barracco M., Zimmermann U., Saiag P. Incomplete efficacy of 5-aminolevulinic acid (5 ALA) photodynamic therapy in the treatment of widespread extramammary Paget's disease // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* – 2012. – Vol. 28(1). – P. 53-55.
38. Calzavara-Pinton P.G., Rossi M.T., Sala R. A retrospective analysis of real-life practice of off-label photodynamic therapy using methyl aminolevulinate (MALPDT) in 20 Italian dermatology departments. Part 2: oncologic and infectious indications // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2013. – Vol. 12(1). – P. 158-165.
39. Wang D., Wang P., Li C., Zhou Z., Zhang L., Zhang G., Wang X. Efficacy and safety of HpD-PDT for Extramammary Paget's Disease refractory to conventional therapy: A prospective, open-label and single arm pilot study // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2022. – Vol. 37. – 102670. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102670.
34. Runfola M.A., Weber T.K., Rodriguez-Bigas M.A., Dougherty T.J., Petrelli N.J. Photodynamic therapy for residual neoplasms of the perianal skin, *Dis. Colon Rectum*, 2000, vol. 43(4), pp. 499-502.
35. Housel J.P., Izikson L., Zeitouni N.C. Noninvasive extramammary Paget's disease treated with photodynamic therapy: case series from the Roswell Park Cancer Institute, *Dermatol. Surg.*, 2010, vol. 36(11), pp. 1718-1724.
36. Kitagawa K.H., Bogner P., Zeitouni N.C. Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinate for the treatment of double extramammary Paget's disease, *Dermatol. Surg.*, 2011, vol. 37(7), pp. 1043-1046.
37. Al Yousef A., Boccardi O., Moyal-Barracco M., Zimmermann U., Saiag P. Incomplete efficacy of 5-aminolevulinic acid (5 ALA) photodynamic therapy in the treatment of widespread extramammary Paget's disease, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, 2012, vol. 28(1), pp. 53-55.
38. Calzavara-Pinton P.G., Rossi M.T., Sala R. A retrospective analysis of real-life practice of off-label photodynamic therapy using methyl aminolevulinate (MALPDT) in 20 Italian dermatology departments. Part 2: oncologic and infectious indications, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2013, vol. 12(1), pp. 158-165.
39. Wang D., Wang P., Li C., Zhou Z., Zhang L., Zhang G., Wang X. Efficacy and safety of HpD-PDT for Extramammary Paget's Disease refractory to conventional therapy: A prospective, open-label and single arm pilot study, *Photodiagnosis Photodyn Ther.*, 2022, vol. 37, 102670. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102670.