

Malattia di Paget

cenni storici

- (1874) Sir James Paget: ipotizza localizzazioni extramammarie
- (1888) Crocker: lesioni simili del pene e dello scroto
- (1893) Darier e Couillaud: localizzazioni perineale e anale
- (1901) **Dubreuilh**: prima descrizione della localizzazione vulvare
“alterazioni eritematose della cute con isole bianche e ponti di epitelio ipercheratocitico (cake-icing effect)”

Malattia di Paget

localizzazioni extramammarie (80% dei casi donne)

Regioni ad alta densità di ghiandole apocrine

- vulva
- ascella
- pene
- ano
- scroto
- regione perianale

Sedi più rare

- Ghiandole di Moll delle palpebre
- Ghiandole ceruminose dell'orecchio esterno

MP extramammaria ectopica

- dorso
- torace

Malattia di Paget vulvare

incidenza e prevalenza

- Malattia rara (poco più di 600 casi nella letteratura mondiale)
- Costituisce dall'1% al 5% di tutte le neoplasie vulvari
- Più frequente nelle donne di razza caucasica (92%)
nullipare
post-menopausa
- Età media 60-72 anni
- Associazione familiare estremamente rara

Malattia di Paget vulvare – aspetti clinici

sintomatologia

asintomatica (10%)

prurito cronico (70%)

bruciore

irritazione

dolore

senso di tensione

sanguinamento

sintomi aspecifici

RITARDO DIAGNOSTICO

in media 2 anni

Malattia di Paget vulvare – aspetti clinici

aspetto macroscopico

lesione elementare



*placca unica,
di colore raramente uniforme,
rosso scuro sulla cute e
rosso vivo sulle mucose,
disseminata di piccole aree bianche,
isolate e squamose,
o di erosioni di colore rosso carminio
a volte sanguinanti*

Malattia di Paget vulvare – aspetti clinici

aspetto macroscopico

La placca appare rilevata
con bordi irregolari
e **limiti netti**
circondata da cute e mucosa sane



Manifestazione iniziale spesso
su un grande labbro.
Da qui può estendersi al pube,
al solco genitocrurale, al perineo,
alla regione perianale



**Limite netto arciforme:
caratteristica patognomonica**

MA...

Malattia di Paget vulvare – aspetti clinici

...MA

Le cellule di Paget tendono ad avanzare,
con foci multicentrici,
lungo lo strato basale della cute
apparentemente sana



**Limiti macroscopici
non corrispondenti all'estensione istologica**

Malattia di Paget vulvare – aspetti clinici

Diagnosi differenziale

psoriasi

VIC/VAC

Lichen Sclerosus

Lichen Ruber Planus

Melanoma amelanico

Morbo di Crohn

VIN

basalioma

Malattia di Paget vulvare *Istogenesi*

Ipotesi

- 1960 Woodruff e Kaufman

Origine dalle cellule basali indifferenziate dello strato germinativo (cellule staminali)

- 1990 Urabe

Origine da ghiandole mammarie soprannumerarie o ghiandole anogenitali

- 1994 Van der Putte

Origine da cellule secretorie delle ghiandole apocrine

Malattia di Paget vulvare

Istologia

Segno patognomonico

Cellule di Paget: cellule ghiandolari atipiche, rotondeggianti o poligonali, ampie con abbondante citoplasma vacuolato e nucleo ipercromico, spesso decentrato, e con nucleoli evidenti.

Malattia di Paget vulvare

Istologia

- Fase iniziale: piccoli gruppi di cellule pagetoidi negli spazi basali
- Stati tardivi: interessamento a tutto spessore dell'epitelio, anche attorno ai bulbi piliferi e in strutture ghiandolari
- Malattia invasiva: invasione dello stroma con cellule più anaplastiche

Malattia di Paget vulvare

Immunohistochimica

+ Citokeratina 7 e 19

Citokeratina 7 miglior marker

+ Antigene carcinoembrionario (CEA)

+ Cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15)

- Proteina S100 e Ca 125

Malattia di Paget vulvare

Immunohistochimica

MPV secondario ad un carcinoma non vulvare



profilo immunohistochimico differente

- Adenocarcinoma rettale: GCDPF-15 -; CK7 +; CK20 +
- Carcinoma uroteliale: uroplakina III +

Malattia di Paget vulvare

Microscopia elettronica

- 1** Cellule secretorie (MPV intraepiteliale): abbondanti granuli secretori e Complesso di Golgi
- 2** Cellule non secretorie (MPV invasiva)

Malattia di Paget vulvare

Classificazione (Wilkinson e Brown)

1	MPV PRIMARIA (origine cutanea)
1a	MP intraepiteliale
1b	MP intraepiteliale con invasione stromale
1c	MP come manifestazione di un adenoca. sottostante della cute o suoi annessi
2	MPV SECONDARIA (da una neoplasia non cutanea)
2a	MP secondaria a adenoca. anorettale
2b	MP secondaria a neoplasia uroteliale
2c	MP secondaria a neoplasia di altri siti

Malattia di Paget vulvare e neoplasie associate

- 1 Invasione del derma
- 2 Associazione con un adenocarcinoma invasivo sottostante
- 3 Associazione con un carcinoma delle strutture adiacenti, degli organi interni regionali o non regionali, di siti distanti, verificatosi prima, contemporaneamente o dopo

Malattia di Paget vulvare e neoplasie associate

Invasione del derma

1. Si può verificare in qualsiasi momento dell'evoluzione della malattia
2. Sviluppo possibile anche dopo 10-15 anni dalla diagnosi iniziale
3. Definita mininvasiva se ≤ 1 mm.
4. Variabilità dallo 0% al 40% di frequenza nei diversi studi

Malattia di Paget vulvare e neoplasie associate

Manifestazione di una adenoca. sottostante

1. Frequenza < 10%
2. Sviluppo da ghiandola del Bartholin, ghiandole para- e peri-uretrali, ghiandole minori accessorie

Malattia di Paget vulvare e neoplasie associate

Associazione con altre neoplasie

- ✓ Adenocarcinoma colon, retto, ano, endometrio, cervice, ovaio, stomaco
- ✓ Carcinoma squamoso vulvare e vaginale
- ✓ Carcinoma a cellule transizionali della pelvi renale, uretere, vescica e uretra
- ✓ Carcinoma a cellule basali della cute, polmone, mammella e tiroide

Frequenza 0-50% (media 20%)

Il valore statistico di tali associazioni è posta in dubbio da alcuni Autori (Fishman)

Malattia di Paget vulvare

Decorso

85-90% dei casi intraepiteliale, decorso stabile come malattia *in situ*

10-15% associata con un adenocarcinoma primario vulvare sottostante

20% carcinoma invasivo in altre sedi (ca mammella, colo-rettale, tratto genito-urinario)

Malattia di Paget vulvare

Trattamento

- Chirurgico (raccomandato)
- RT/CT (esperienze singole)
- Fotodinamico (recente)
- Nessun trattamento (opinioni)

Malattia di Paget vulvare

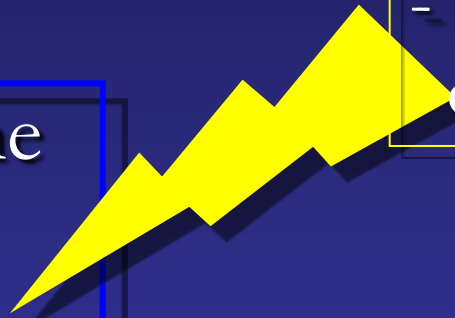
Trattamento chirurgico

Terapia ideale



Minima mutilazione
+
Basso tasso di persistenza
e recidiva

- Multicentricità
- Margini irregolari
- Tendenza a infiltrare
cute apparentemente sana



Alto tasso di recidiva

Malattia di Paget vulvare

Trattamento chirurgico

Non accuratezza della valutazione dei margini
né all'ispezione, né all'esame istologico estemporaneo



Ispezione 35% FN



Esame ist. estempor. 37,5% FN

Malattia di Paget vulvare

Trattamento chirurgico

Stato dei margini



Non predittivo rispetto alle ricadute

Fishman: 33% dei casi con margini negativi
40% dei casi con margini positivi




ricaduta

Malattia di Paget vulvare

Trattamento chirurgico della malattia intraepiteliale

Escissione ampia e profonda
(emivulvectomy per lesioni ampie)
includendo margini di 1,5-2 cm



difficile preservare i rapporti anatomici,
la funzione sessuale e l'aspetto estetico
specie nelle lesioni periuretrali
e periclitoridee



skinning vulvectomy
non praticabile

Malattia di Paget vulvare

Trattamento chirurgico della malattia mininvasiva

Trattamento conservativo
analogamente
alla malattia intraepiteliale

Malattia di Paget vulvare

Trattamento chirurgico della MPV invasiva

Vulvectomy radicale con
linfadenectomia inguino-femorale

Spesso già presenti micrometastasi
Ricadute frequenti e precoci
Integrazione con terapia sistemica (?)

Malattia di Paget vulvare

Trattamento chirurgico

Fattore critico:
valutazione dei margini su cui eseguire l'incisione

ma

stato dei margini non correlato
a frequenza di recidiva

Fishman: *“considerando il livello di ricorrenza e visto che la stessa non sembra correlata allo stato dei margini, forse sarebbe meglio limitare l'estensione della chirurgia primaria, eseguendo uno stretto follow-up”*

Malattia di Paget vulvare

Trattamento fotodinamico

- Riduce la morbidità chirurgica
- Riduce le conseguenze cosmetiche-funzionali
- Ripetibile nel tempo (% di recidiva sovrapponibile)

Malattia di Paget vulvare

Prognosi quoad vitam

MPV intraepiteliale non associato
a neoplasia maligna



molto favorevole

MPV invasiva



Sopravvivenza a 5 anni 29%

se linfonodi inguinali positivi,
sopravvivenza nulla a 5 anni

Malattia di Paget vulvare

Prognosi relativa alla qualità di vita

Spesso non favorevole per:

- frequenti recidive con necessità di interventi ripetuti
- necessità, in alcuni casi, di interventi mutilanti
- necessità di stretto e prolungato follow-up
- necessità di ripetuti esami, anche invasivi, per il depistage di neoplasie correlate

Discussione e conclusioni

Non è ancora definita l'origine delle cellule neoplastiche:
-malattia intraepiteliale?
-spia di neoplasie in altre sedi?

Nessuna correlazione tra grado istologico del Paget e presenza di neoplasie associate

Nessuna correlazione tra stato dei margini e presenza di neoplasie associate

Discussione e conclusioni

Sopravvivenza a 5 anni correlata sostanzialmente alla presenza di neoplasie associate

Positività dei margini al pezzo operatorio non correlata né con tipo istologico, né con tipo di intervento

Difficoltà del chirurgo e dell'anatomopatologo all'esame istologico estemporaneo di valutare correttamente i margini (falsi negativi in oltre un terzo dei casi)

Elevato tasso di ricadute, non correlato né al tipo istologico né al tipo di intervento