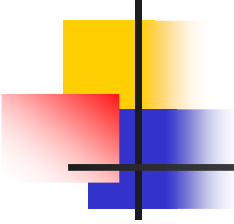


Vulvan Pagetin tauti

23.4.2009 SGY, Jyväskylä

LT M.Hinkula

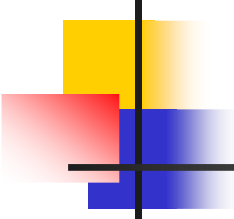
OYS, Naistenklinikka



Ulkosynnytinten malignoomat

- Suomessa 60-80 uutta tapausta/v
- 5% gynekologisista syövistä
- Vanhojen naisten sairaus: 2/3 yli 65v
- Taudinkuva

haavaumat: kirvely, kipu, verinen vuoto
eksofyyttiset kasvaimet
voi olla multifokaalinen



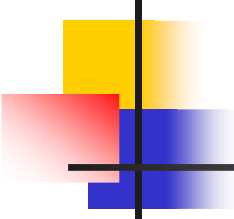
Ulkosynnyttimien syöpä

- Histologia

- levyepiteelistä lähtöisin 90%
- Melanooma 5%
- Sarkooma 2%
- Pagetin tauti n. <1%
- muita mm. Bartholinin rauhasen karsinooma, Basaliooma, angiomyksooma, Bowenin tauti vulvassa, metastaasit

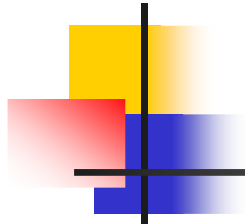
Lähtökohta:

70% labia minor tai major, 10-15% klitoris, 4-5% perineum



Ulkosynnyttimien syöpä

- Riskitekijöitä:
- HPV-infektio; tyypit 16,18,31,33
- Esiasteet: usual VIN –VIN I-III (nuoremmat naiset)
- Muita tekijöitä: tupakointi,lihavuus, Diabetes, verenpainetauti, reumataudit
- Lichen Sclerosus – diff. VIN – Vulvan levyepiteeli ca (vanhempien naisten tauti)



Pagetin tauti

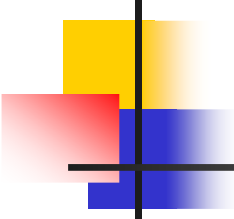
- Vulvassa erittäin harvinainen
- Rintarauhasen Pagetin tauti tunnetumpi
 - Sir James Paget kuvasi; nännin ihottuma tai eroosio (ns. in situ intraduktaalinen karsinooma) – dg varmistetaan koepalasta ja hoidetaan kuten rintasyöpä

Kuva1: Pagetin tauti rinnassa



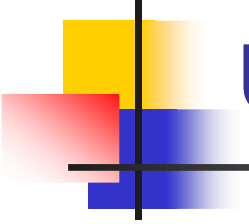
Kuva 2. Pagetin tauti rinnassa





Pagetin tauti ulkosynnyttimissä

- leukoplakian kaltainen muutos ulkosynnyttimissä
- EPD (=Extramammary Paget disease) esiintyy alueilla, joissa on ns. apokriinisiä rauhasia =perineum, vulva, nivustaive, kainalo
- oireena: kutina, arkuus yleensä vuosia – muutos paikallinen/toispuoleinen tai käsittää laajemman vulvan ihoalueen (nivustaive tai vagina esim.)
- harvoin nuorilla (sairastumisikä ka n. 70v)



Pagetin tauti ulkosynnyttimissä

- tyypillistä ns. "cake-icing effect" (= hypereeminen alue + ns. valkea alue peittää/hilseily) ja "violaceous coloring" (= violetti sävy iholla)

Kuva 3. Pagetin tauti ulkosynnyttimissä



Kuva 4. Pagetin tauti ulkosynnyttimissä



Kuva 5. Erotusdg Leukoplakia



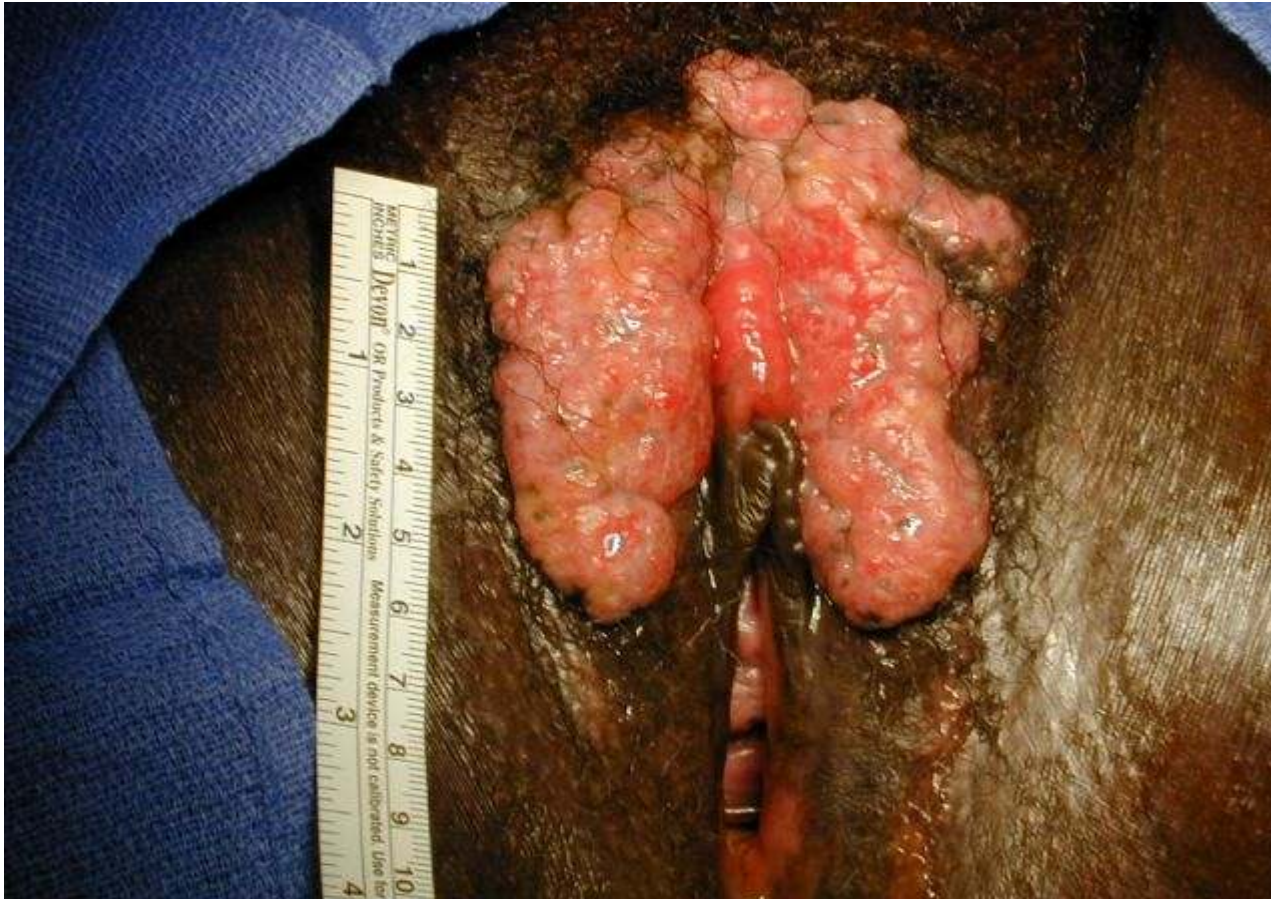
Kuva 6. Erotusdg VIN -muutos



Kuva 7. Erotusdg Melanooma ulkosynnyttimissä

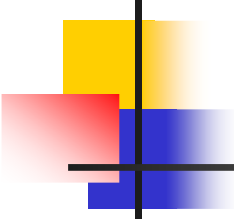


Kuva 8. Bowenin tauti vulvassa



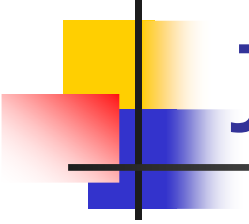
Kuva 9. Erotusdg Vulvan levyepiteelikarsinooma





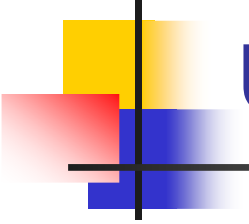
Pagetin tauti ulkosynnyttimissä

- taudissa erotetaan 2 eri tyyppiä:
- 1. ns. intraepiteliaalinen Pagetin tauti (= pinnallinen, hitaasti etenevä) 2. Pagetoidit ihomuutokset, joiden alta paljastuu adenokarsinoma (esim. Bartholin rauhasen adenoca, vulvan levyepiteelica tai rectumin adenoca)
- DG: biopsia - stanssibiopsia riittävän syvältä (stroomainvaasio) tai subcutaaninen neulanäyte kokonaistilanteen varmistamiseksi



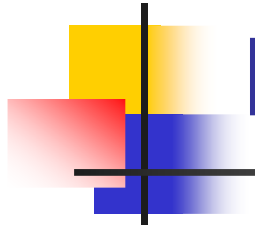
Diagnostiikkaa: jatkotutkimuksia

- vaginan + portion kolposkopia tarv. biopsiat
- levinneisyystutkimukset tarv. dg varmistuttua biopsiasta (Thx-rtg, TT/MRI)
- pitkälle edenneissä taudeissa: kystoskopia, rektoskopia, koko vatsan uä



Pagetin tauti ulkosynnyttimissä

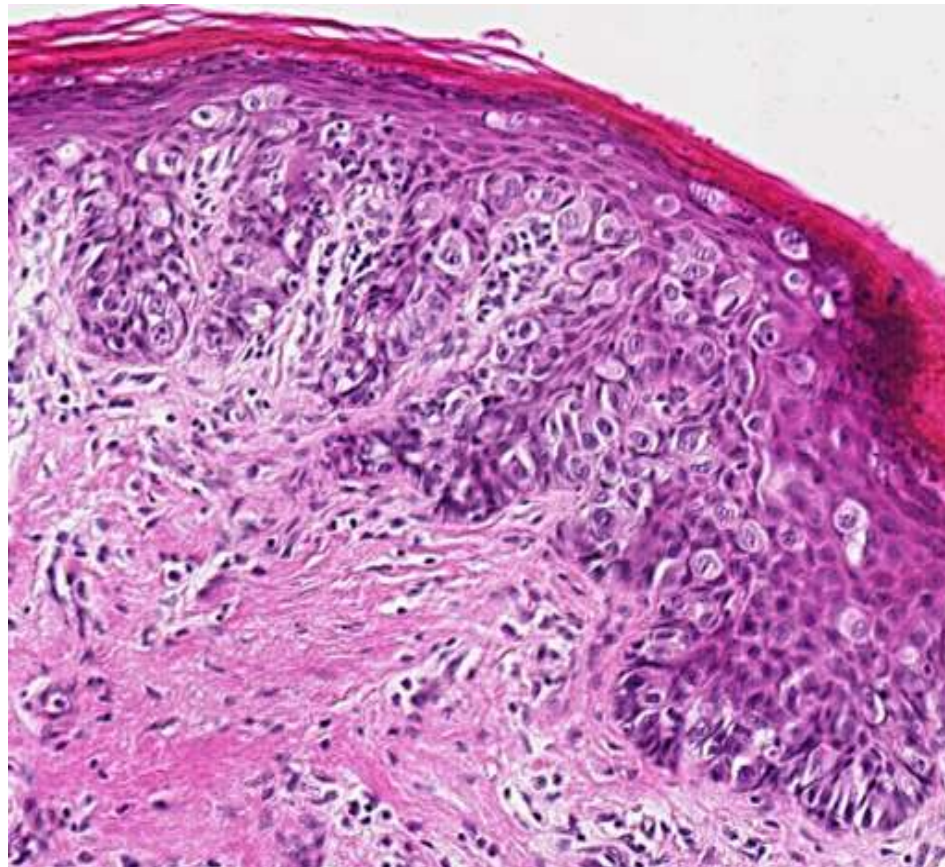
- 4. eri histologista muotoa
 1. Pagetin tauti, jossa tyvikalvo ehjä
 2. Pagetin tauti ja ns. apokriinisen rauhasen adeno ca taustalla
 3. Minimaalisesti invasiivinen tauti, Pagetin tauti menee tyvikalvon läpi dermikseen n. < 1mm
 4. Invasiivinen Pagetin tauti, joka menee > 1mm dermikseen

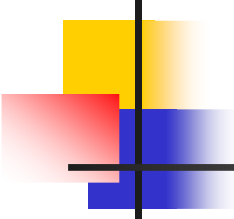


Pagetin taudin histologinen kuva

- histologiassa nähtävänä paksuuntunut epidermis ja suuret kirkassytoplasmaiset solut + lymfosyytti-infiltraatio epidermiksessä
- erotusdg:ssä huomioitava myös vulvan in situ ca tai melanooma

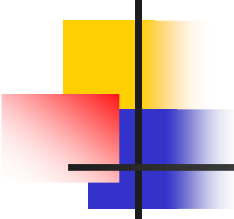
Kuva 10. Pagetin taudin histologisia piirteitä





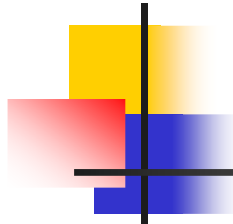
Hoito: 1.Pinnallinen Pagetin tauti

- riittää paikallinen laaja exciisio (marginaalia terveeseen kudokseen n. 2cm + poisto fasciaan saakka)
- ongelmana: neoplastisia soluja esiintyy joskus normaalilla ihoalueilla
- suositeltu ns. jääleikebiopsiaa terveiltä alueilta ja tarv. laajennetaan leikkausta
- taudin uusiutumisriski suuri juuri ko. alueilla, joissa neoplastisia soluja (34% uusiutumisriski 3v sisällä; Fanning J et al v 1999 Am J Obstet Gynecol)



Hoito 2. Invasiivinen tauti

- n. 20 % tapauksista taustalla voi olla aggressiivinen adeno ca – leviäminen paikallisiin imusolmukkeisiin (nivustaive pinnalliset + syvät) tai kauemmaksi lantion imusolmukkeet
- radikaali vulvectomy ja nivusimusolmukkeiden poisto – jos negat. hyvä ennustemerkki jos posit. prognoosi epäselvä (tapauksia vähän) – jatkoon säde+sytostaattihoito
- radioterapia jopa primäärihoidossa, jos ei pystytä operatiiviseen hoitoon (ad 50-55 Gy) tai kemoterapia karbopl+ 5-fluorouracil (foolihappo) tai 5-fluorouracil+mitomycin C
- n. 30% uusii kirurgisista hoidoista huolimatta

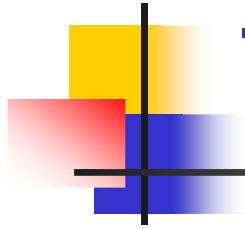


Taudin uusiutuminen?

- ei noudata perinteistä vulva ca:n riskikäyttäytymistä
- Black D et al v 2007 Gynecol Oncol (n=28)
 - leikkauksen jälkeen ns. posit
 - poistomarginaali on usein ja taudin uusiutuminen ei välttämättä korreloi lainkaan marginaalien primääritilanteeseen – kaikkien potilaiden seuranta suotavaa ja esim. 5-fluorouracil, CO2 laserhoidon, radioterapian tai imikimodin käytöstä ei ole saatu hyötyä taudin uusiutuman estoon

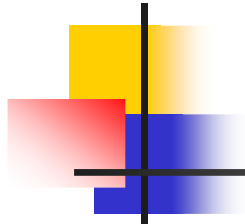
Kuva 10. Pagetin tauti uusiutunut





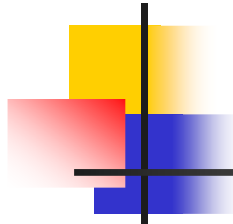
Taudin uusiutumaman hoito

- kirurginen poisto (Tebes S et al v 2002 Am J Obstet Gynecol)
- yksittäisiä hoitokokeiluita, missä käytetty imikimodia yksin tai yhdistettynä 5-FU
- imikimodi+ 5-FU + retinoidihappo
(Y JN et al v 2006 Cutis)



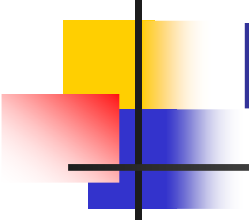
Herceptiinin käyttö?

1. tutkimus: Brummer et al v 2004 Gynecol Oncol: määrittivät HER (human epidermal growth factor receptor)-2/neu reseptorit metastaatitset rintasyöpä (Pagetin tauti, n=9, 5 posit) ja yksi vulvan Pagetin tauti – joka posit.
- ns. Herceptiini (=trastuzumabilla, monoklonaalinen vasta-aine) jo käytössä rintasyövässä – mahdollinen käyttö ulkosynnytinten Pagetin taudin residiiveissä?



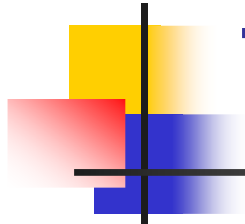
Herceptiinin käyttö?

2. tutkimus: Reich O et al v 2005 Modern Pathology; uusiutuneet vulvan Pagetin tauti potilaat (n=6) ja HER-2/neu onkogeeni positiivisuus tai p185HER2 yliexpressio? 2 tapauksessa FISH(hybridisaatio)-testi vahvasti posit.
- mahdollisesti Pagetin tauti leviää intraepidermaalisesti heregulin-alpha factorin aktivoimana- toimii p185 Her2 receptorin kautta- Herceptiini toimisi näin receptorin salpaajana – ja näin ollen käyttö uusiutuvissa vulvan Pagetin taudissa, jos HER-2 neu vahvasti posit.



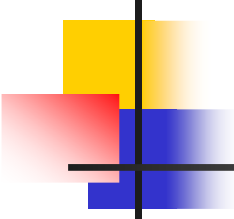
Reseptorimääritykset?

- yksittäinen julkaisu: Diaz de Leon et al v 2000
Am J Clin Pathol: reseptoristatuksen
määrittäminen EPD taudissa (28 potilasta)
- AR (=androgeeni) reseptorit posit. (15/28)
mutta estrogeeni- ja progesteroni-reseptorit
negat.
- Onko merkitystä uusiutuvan taudin hoidossa
tai invasiivisen taudin hoidossa?



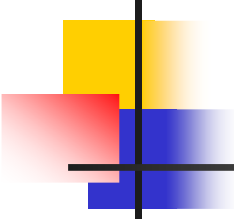
Taudin prognoosi?

- tärkein tekijä ns. muutoksen koko pinnallinen/syvä, mutta
- kirurgisen marginaalin tulos, tuumorin DNA jakautumisaktiiviteetti, estrogeenireseptorimääritys, p53 eivät ole paikallisen uusiutumisen kannalta merkittäviä (Crawford D et al v 1999 Int J Gynecol Pathol)



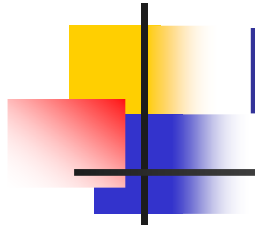
1.potilastapaus

- 72v rouva G2P2 nivelreuma, v-87 struumakyhmy leikattu, v- 86 rinnasta kyhmy poistettu
- muutaman kuukauden aikana oik. ulkosynn. tullut ihottumamuutos – ei hävinnyt ja hakeutui lääkäriin – infektioekseema?
- Oulaskangas biopsia - laaja-alainen muutos oik. labiassa 5-6 cm– PAD Morbus Paget
- OYS Gyn onkologia vulvaresektio 5/2007 – preoperatiivisissa tutkimuksissa (Thx-rtg, nivusten uä ei poikkeavaa) näkyviltä osin muutos poistettu
- lopullinen PAD laaja-alainen Paget, ei invaasioita, hikirauhasissa Pagetin tautia, mediaalisesti muutos yltää resektiopintaan –jatkoon potilaalle uusintaresektio
- PAD – lisäresekaatissa etuosassa edelleen 2 cm matkalla Pagetin tautia – uretran lähellä. Ei mahdollisuuksia lisäresektioon puuttumatta uretraan – kolposkopia seuranta jatkoon 8/2007



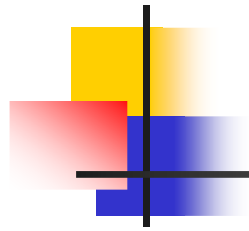
2. potilastapaus

- 57v rouva G0, v77 endometrioosileikkaus, HRT käytössä, 10v sitten rinnasta poistettu hyvänlaatuinen kyhmy
- v. 1991 ajan peräaukon kutinan vuoksi tutkittu ja kolposkopiassa kondylooma vulvae
- v1999 alkanut hankala ulkosynn. kutinavaiva n 1v ajan – paikalliskortikoidit käytössä – niistä haavauma ja gynekologi ottanut biopsian dg Morbus Paget
- v2000 Oys molemmissa labia minoreissa läiskäiset punoittavat alueet – vas. muutos menee perineumiin –vulvaresektio 11/2000
- PAD vas. puolen Pagetin muutos, ei invaasioita – pienin marginaali 2 mm – kolposkopia seuranta
- välillä tehty hysteroskopia – polyyppiepäilyn vuoksi ja käynyt kolposkopia
- 8/2002 kolposkopiassa – pakara-alueella vas. 3 erillistä pun. aluetta – biopsiat ja pakarassa Paget – uusintaresektio 10/2002 ja lopullisessa PAD Pagetin tautia resekaatissa – päädytään lisäresektioon pakaran alueella 11/2002 – edelleen tautia resekaatissa ja päädytään lisäresektioon 1/2003, ja edelleen Pagetin tautia takacommissuurin alueella.
- Granulaatiokudosta kehittynyt ja sen poistamiseksi lisäresektio – dilataatiohoidot aloitetaan
- kontrolleissa tilanne rauhallinen – HPV muutosta seurattu PAPA + biopsia
- 5/2007 viimeksi kontrollissa kolposkopiassa HPV muutosta, ei dysplasiaa, otettu HPV 16+18 Dna- näyte, joka negat.

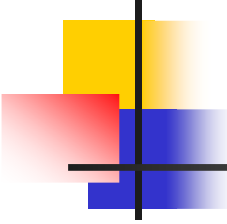


Message:

- iäkkään ihmisen pitkään jatkunut ulkosynnytinten vaiva – syytä tutkia ja tehdä kolposkopia + ottaa riittävät biopsiat (ei aina ole pelkkää leukoplakiaa)
- ns. extramammary Paget disease-potilailla lisääntynyt riski rintasyöpään – rinnat syytä tutkia
- Pohdinta: Pagetin tauti vulvassa primäärästi operatiivinen hoito – residiivien hoito? imikimodi? Herceptin?



Kiitokset mielenkiinnosta!



Kirjallisuusluettelo:

- Black D, Tornos C, Soslow RA, Awtrey CS, Barakat RR, Chi DS. The outcomes of patients with positive margins after excision for intraepithelial Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol.* 2007 Mar;104(3):547-50.
- Brummer O, Stegner HE, Böhmer G, Kühnle H, Petry KU. HER-2/neu expression in Paget disease of the vulva and the female breast. *Gynecol Oncol.* 2004 Nov;95(2):336-40.
- Crawford D, Nimmo M, Clement PB, Thomson T, Benedet JL, Miller D, Giljs CB. Prognostic factors in paget's disease of the vulva: a study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1999 Oct;18(4):351-9.
- Diaz de Leon E, Carcangiu ML, Prieto VG, McCue PA, Burchette JL, To G, Norris BA, Kovatich AJ, Sanchez RL, Krigman HR, Gatalica Z. [Extramammary Paget disease is characterized by the consistent lack of estrogen and progesterone receptors but frequently expresses androgen receptor.](#) *Am J Clin Pathol.* 2000 Apr;113(4):572-5.
- DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology. Paget's disease.* seventh edition 2007:235-264.
- Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet gynecol.* 1999 Jan;180(1Pt1):24-7.
- Guerrieri M, Back MF. Extramammary Paget's disease: role of radiation therapy. *Australas radiol.* 2002 Jun(2):204-8.
- Lloyd J, Evans DJ, Flanagan AM. [Extension of extramammary Paget disease of the vulva to the cervix.](#) *J Clin Pathol.* 1999 Jul;52(7):538-40.
- Moreno-Arias GA, Conill C, Sola-Casas MA, Mascaro-Galy JM, Grimalt R. [Radiotherapy for in situ extramammary Paget disease of the vulva.](#) *J Dermatolog Treat.* 2003 Jun;14(2):119-23. Review.
- Reich O, Liegl B, Tamussino K, Regauer S. [p185HER2 overexpression and HER2 oncogene amplification in recurrent vulvar Paget's disease.](#) *Mod Pathol.* 2005 Mar;18(3):354-7.
- Tebes S, Cardosi R, Hoffman M. Paget's disease of the vulva. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Aug;187(2):281-3.
- Ye JN, Rhew DC, Tip F, Edelstein L. Extramammary Paget's disease resistant to surgery and imiquimod monotherapy but responsive to imiquimod combination topical chemotherapy with 5-fluorouracil and retinoic acid: a case report. *Cutis.* 2006 Apr;77(4):245-50.