

# VALUTAZIONI FISIOPATOLOGICHE E DIAGNOSI DEL MORBO DI PAGET

James Paget fu il primo a descrivere la Malattia di Paget della mammella nel 1874.

Lui riportò un eczema cronico del capezzolo in 15 donne, associato a un carcinoma intraduttale della ghiandola mammaria sottostante<sup>1</sup>.

Il morbo di Paget è una forma tumorale, a lenta crescita, localizzata al capezzolo e più raramente in regione ano-genitale, perianale, ascellare o inguinale<sup>2</sup>.

Si tratta di un adenocarcinoma epiteliale, che si associa spesso ad un sottostante carcinoma in situ o un carcinoma invasivo della mammella e in caso di

localizzazione extramammaria, ad un carcinoma sottostante<sup>3,4,5</sup>.

## Epidemiologia

E' raro e si presenta più frequentemente nei soggetti di sesso femminile. Si osserva nello 0'5%-4% dei casi complessivi di tumore maligno mammario, con un picco di incidenza tra i 50 e i 60 anni<sup>6</sup>.

## Clinica

La malattia si localizza tipicamente al capezzolo o all'areola mammaria, monolateralmente, sotto forma di una piccola chiazza eritematosa essudante o di un semplice ispessimento cutaneo, a lenta estensione centrifuga, spesso accompagnata da prurito o dolore. Nelle fasi più avanzate il tumore appare come una placca infiltrata, tendente al sanguinamento. Le lesioni assumono una tipica forma rotondeggiante o arciforme con contorni ben demarcati. Nelle fasi successive si osserva l'invaginazione del capezzolo o la formazione di noduli spesso ulcerati. Questa fase clinica corrisponde alla fase di infiltrazione dei tessuti sottostanti<sup>7</sup>. In casi rari, la malattia può interessare

bilateralmente i capezzoli o eventuali capezzoli soprannumerari<sup>8,9,10</sup>.

Circa il 48% dei pazienti sono asintomatici.

Spesso le suddette lesioni non sono responsive a terapie steroidee e antibiotiche topiche<sup>11,12,13</sup>.

## Isto-fisiopatologia

Ci sono due teorie sull'istogenesi del Paget:

La teoria epidermotropica sostiene che le cellule di Paget siano cellule da carcinoma duttale migrate per continuità di un sottostante carcinoma dei dotti galattofori nella forma mammaria e dalle ghiandole del glande, del retto, della cervice e della vescica nelle forme extramammaria.

La teoria della trasformazione in situ è stata proposta per spiegare lo sviluppo di questa alterazione in pazienti che non hanno un carcinoma mammario sottostante. E ritiene che le cellule di Paget provengano da cellule staminali pluripotenti dell'epidermide del capezzolo indipendenti da altri

processi patologici a carico del parenchima della mammella<sup>14,15,16,17</sup>.

Date le controversie sull'istogenesi del morbo di Paget, sono stati eseguiti numerosi studi allo scopo di investigare sui meccanismi di diffusione delle cellule tumorali nell'epidermide del capezzolo, in pazienti che presentavano un carcinoma intraduttale sottostante.

E' stato visto che le cellule atipiche dell'epidermide manifestano delle alterazioni citologiche caratteristiche, in cui cellule di piccole dimensioni localizzate nello strato basale sono allineate a cellule di grandi dimensioni, con le caratteristiche delle cellule di Paget, che si trovano nello strato superiore dell'epidermide. Sezioni seriali rivelano la presenza delle suddette cellule atipiche di piccole

dimensioni dello strato basale dell'epidermide nella periferia delle lesioni .

Le cellule atipiche dello strato basale mostrano citocheratina 7 e l'oncoproteina Her2/neu . La microscopia elettronica dimostra la presenza di giunzioni intercellulari simil-desmosomiali o desmosomiali tra le cellule tumorali e le adiacenti cellule squamose<sup>18</sup>.

## E-Caderine

La crescita ed il processo di metastatizzazione di diverse neoplasie è dovuto in parte a perdita di adesione tra le cellule. I fattori quali la E-caderina, la plakoglobina e la beta-catenina svolgono un ruolo fondamentale nei processi di

adesione cellulare. Il nostro obiettivo è quello di dimostrare la presenza di queste molecole nella Malattia di Paget della vulva e della mammella e correlare la loro espressione con la presenza di malattia invasiva o un carcinoma a carico degli organi interessati.

Sono stati esaminati con tecnica immunoistochimica per l'espressione di E-Caderina, Plakoglobina e Beta-Catenina in 63 pazienti affetti da Malattia di Paget della vulva; di cui 8 affetti da carcinoma invasivo e 23 pazienti affetti da Malattia di Paget della Mammella. Tra questi 10 casi con carcinoma in situ, 4 casi con carcinoma in situ e carcinoma duttale infiltrante associato e 5 casi con carcinoma duttale infiltrante. E' stato inoltre valutato l'mRNA tramite sonda di digossigenina



marcata con c-RNA con tecnica di Ibridizzazione in situ.

Il 73% dei casi di Malattia di Paget della vulva aveva più del 50% di cellule di Paget che esprimevano la proteina E-Caderina contro il 28% di malattia di Paget associata ad un carcinoma invasivo della vulva. Il 25% dei pazienti con Malattia di Paget intraepiteliale della vulva ha più del 50% di cellule che esprimono per la Plakoglobina mentre solo il 12% di quei pazienti affetti da Malattia di Paget della vulva con associato carcinoma invasivo. Per la Beta- Catenina solo il 9% dei casi di Malattia di Paget non invasivo della vulva esprimevano più del 50% di cellule positive contro il 12% dei casi con associato carcinoma invasivo. Questi risultati sono statisticamente significativi con un P-value di 0,039.

Nel caso di pazienti affetti da Malattia di Paget della mammella, il 65% presentava più del 50% di cellule di Paget che esprimevano per la E-Caderina, il 17% per la plakoglobina ed il 28% per la beta-catenina. I risultati però non sono significativi.

Questi risultati suggeriscono che una ridotta espressione della proteina chiamata E-caderina può avere un ruolo nella patogenesi della Malattia di Paget Invasiva della vulva. Overespression della Plakoglobina altresì, gioca un ruolo sia nella insorgenza della Malattia di Paget della vulva che della mammella<sup>19</sup>.

## Mucine

La Malattia di Paget della cute è caratterizzata da cellule carcinomatose a sede intraepiteliale le quali contengono un citoplasma di colorito chiaro con abbondante quantità di mucina.

Quasi tutti i casi di Malattia di Paget del capezzolo sono associati ad un carcinoma del parenchima mammario sottostante mentre nella maggior parte dei casi di Malattia di Paget extramammario non si evidenzia un tumore maligno nei tessuti sottostanti.

Le "*mucine*" sono glicoproteine ad alto peso molecolare prodotte dalle cellule epiteliali. I geni che codificano per le mucine si distinguono in base ai tessuti che li esprimono. Avremo quindi geni specifici espressi dalle cellule degli annessi cutanei,

dalle cellule del tessuto mammario, dell'intestino ecc.

## Espressioni Geniche

Abbiamo studiato con tecnica immunohistochimica l'espressione di vari sottogruppi di Mucine chiamate APOMUCINE: MUC1, MUC2, MUC5 nella Malattia di Paget mammaria ed extramammaria. MUC1 è comunemente espressa nella malattia di Paget interessante esclusivamente la cute. MUC5 è l'unica apomucina espressa quasi sempre nella Malattia di Paget a sede extramammaria ma non in tutti i casi di malattia a sede mammaria.

In questo studio su 13 pazienti affetti da malattia di Paget del capezzolo con associato adenocarcinoma duttale, le cellule epiteliali esibivano fenotipo:

MUC+ MUC2- MUC5AC-. Tali mucine sono anche espresse in alcuni tipi cellulari chiamati "Toker cells". Esse sono state identificate sui tessuti istologici nell'epidermide di 50 capezzoli dopo mastectomia senza interessamento del parenchima mammario.

Di tre pazienti affetti da malattia di Paget in sede perianale, nei quali si associava un adenocarcinoma del colon retto, le cellule epiteliali esprimevano costantemente MUC2 mentre MUC1 ed MUC5AC in modo variabile. Su sette pazienti che presentavano Malattia di Paget intraepiteliali della vulva e due pazienti con localizzazione intraepiteliale nella regione scroto-peniene, nessuno di essi presentava un adenocarcinoma nei tessuti più profondi. Le cellule di Paget dei suddetti pazienti presentavano

un fenotipo mucino tipo MUC1+ MUC2- MUC5AC+.

Solo un caso di Malattia di Paget della vulva con un carcinoma apocrino sottostante presentava fenotipo MuC1+ MUC2- MUC2AC-, peraltro identico a quello di ghiandole annessiali normali. Solo le ghiandole del Bartolino esprimono un fenotipo mucino identico alle cellule della Malattia di Paget extramammaria.

Il risultato di questo studio dimostra che:

1. La Malattia di Paget della ghiandola mammaria può originare sia dalle "toker Cells" dell'epidermide che dalle cellule del tessuto ghiandolare mammario;
2. La Malattia di Paget extramammaria a sede anogenitale prende origine da cellule MUC5AC ectopiche originate a sua volta nelle ghiandole del Bartolino o da altre ghiandole annessiali;

l'espressione del fenotipo MUC2+ nella Malattia di Paget a sede perianale indica la sua origine dalla mucosa rettale.

Alla luce delle suddette riflessioni possiamo concludere dicendo che l'espressione dei geni che codificano per le Mucine è necessario al fine di stabilire l'istogenesi della Malattia di Paget<sup>20</sup>.

## Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale nella fase iniziale della malattia si pone principalmente con l'eczema cronico del capezzolo ,che però è frequentemente bilaterale e risponde rapidamente alla terapia steroidea, con la malattia di Bowen, il carcinoma basocellulare piano-superficiale, la psoriasi volgare

e l'adenoma papilloso duttale. E' spesso necessario ricorrere all'esame istologico per poter accertare la diagnosi.



## Diagnosi

All'esame mammografico è possibile osservare delle micro calcificazioni nell'area che circonda il capezzolo. Il tumore non è sempre radiologicamente visibile, nonostante l'alta qualità degli esami radiografici sono state rilevate aree di calcificazione isolate solo nel 60% dei casi<sup>21</sup>.

Nei pazienti in cui il tumore è clinicamente e radiologicamente negativo, può essere studiato attraverso l'istochimica e l'immunoistochimica.

Studi di istochimica mostrano che le cellule di Paget sono PAS positive nel 30% dei casi ed alcian blu positive nel 20% dei casi.

Studi di immunoistochimica mostrano che tali cellule sono EMA positive nel 100% dei casi e c-

erbB-2 positive nel 70% dei casi. Questi risultati ci sono di aiuto per differenziare il Morbo di Paget dalle altre lesioni del capezzolo, quali malattia di Bowen e l'eczema che non danno reazioni anticorpali; e all'adenoma del capezzolo che risulta positivo agli anticorpi anti-EMA e che non reagisce agli anticorpi anti-c-erbB-2<sup>22</sup>.

In rari casi di Morbo di Paget bilaterale, nell'epidermide di entrambi i capezzoli possiamo riscontrare piccole cellule con un modesto contenuto di citoplasma pallido e fine cromatina nei nuclei. Le cellule sono fortemente reattive alla citocheratina 7 e presentano recettori per gli estrogeni nucleari. La ghiandola mammaria sottostante può mostrare un'involuzione del carcinoma lobulare in situ con espansione

pagetoide nei dotti lattofori che confermano la mancata immunoreazione alle E-caderine<sup>23</sup>.

Un interessante studio sulla diagnosi del Morbo di Paget ha confrontato l'affidabilità dell'istochimica convenzionale rispetto alle tecniche di immunoistochimica nella distinzione tra Morbo di Paget mammario, superficial spreading melanoma e carcinoma primario intraepidermico.

Sono stati esaminati, mediante il fissaggio di formaline e le inclusioni di paraffina, i tessuti di 13 casi di Morbo di Paget mammario, 5 casi di superficial spreading melanoma e 6 casi di carcinoma intraepidermico. Le sezioni di ciascun caso sono state caratterizzate per la presenza di mucina utilizzando Ac. Periodico di Schiff (d-PAS) con o senza colorante di contrasto quale alcian blu

così come le citocheratine (CAM 5.2) in immunohistochimica, l'antigene della membrana epiteliale (NCRC-11) e c-erb B-2 (21N).

Le colorazioni della mucina nel carcinoma intraepidermico e nel melanoma sono state costantemente negative. L'NCR-11 mostra una immunoreattività positiva in 4 dei 6 casi di carcinoma intraepidermico, 1 dei 5 casi di melanoma e 5 casi dei 13 del Morbo di Paget. Utilizzando CAM 5,2 e 21 N è stata osservata una immunoreazione positiva in tutti i casi di Morbo di Paget con una consistente immunoreazione negativa negli altri tumori.

Si è concluso che CAM 5,2 e 21N possono essere usate per la diagnosi del Morbo di Paget in alternativa alle macchie di mucina<sup>24</sup>.

Anche se gli indizi morfologici sono spesso di aiuto nella differenziazione delle cellule pagetoidi che si trovano nell'epidermide della malattia di Bowen, nel Morbo di Paget extramammario e nel melanoma in situ, l'uso dell'immunoistochimica è spesso necessario per arrivare ad una corretta diagnosi. L'immunoreattività positiva al Syndecan-1, un proteoglicano della membrana cellulare che media l'adesione tra le cellule e la matrice extracellulare, può essere di aiuto nella differenziazioni delle suddette patologie<sup>25</sup>.

## Terapia

Il trattamento dei pazienti affetti dal Morbo di paget della mammella è spesso controverso.

In uno studio relativamente recente sono stati esaminati 41 pazienti con M. di Paget della mammella, il 98% di essi presentava un carcinoma sottostante (carcinoma duttale in situ e/o carcinoma duttale invasivo).

I pazienti con una massa palpabile hanno una maggiore incidenza di carcinoma duttale invasivo, linfonodi positivi ed un tasso di sopravvivenza inferiore. La durata media del follow-up è stata di 42 mesi. Il 27% dei pazienti è stato sottoposto ad un intervento conservativo, includendo un paziente con una massa palpabile, 10 pazienti che non

presentavano una massa palpabile e 3 pazienti con recidiva dopo un primo intervento conservativo .

Il 37% di questi pazienti sono stati sottoposti ad una terapia adiuvante.

Il morbo di paget della mammella ha una elevata incidenza di carcinoma sottostante ( il 100% di quelli in cui si apprezza una massa palpabile e il 96% di quelli in cui non si apprezza alcuna massa). L'intervento chirurgico conservativo dovrebbe essere riservato solo ai pazienti che non presentano una massa palpabile perché hanno un rischio inferiore di recidiva<sup>26</sup>.

L'intervento chirurgico conservativo consiste in un'ampia escissione locale del tumore con escissione del complesso areola/capezzolo. La

chirurgia conservativa con radioterapia adiuvante è possibile solo in casi selezionati anche se il solo trattamento radioterapico è stato proposto come alternativa nei rari casi in cui non ci sono segni di patologia neoplastica associate del tessuto mammario sottostante<sup>27,28</sup>.

La terapia d'elezione in caso di m. di Paget associato a patologia neoplastica del parenchima sottostante è la mastectomia ed eventuale linfadenectomia.



## Bibliografia

1. Kollmorgen DR, Varanasi JS, edge SB, Carson WE  
3<sup>rd</sup>: Paget disease of the breast: J Am Coll Surg 1998,  
187:171-177.
2. Mac Kie RM. Epidermal skin tumors. In:  
Champion RH, Burton JL, Burns DA eds Textbook of  
Dermatology. Oxford: Blackwell science ltd editorial  
Offices 1998: 1651-93
3. Lev-Schelouch D, Sperber F, Gat A, Klausner J,  
Gutman M. Paget's disease of the breast. Harefuah  
2003;142:433-7,485.

4. Kerry H, Lyndsey s. Radiotherapy and perianal Paget's disease. J Radiother Pract 2006;5:55-60.

5. Rao VR, Henry DH. Extramammary Paget's Disease. Commun Oncol 2004;1:109-15.

6. Connolly S. Mammary and Extramammary Paget's disease. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al. V ed. Mc Graw Hill. New York, St Louis, S Francisco 1999: 832-4.

7. Kay S. Paget's disease of the nipple. Surg Gynecol Obstet 123: 1010-4, 1996.

8. Potter B. Extramammary Paget's disease. *Acta Derma Venereol* 47:259-62, 1967.

9. Anthony PP, Freeman K, Warin AP. Extramammary Paget's disease. *Clin Exp Dermatol* 11: 387-95, 1986.

10. Merot Y, mazoujian G, PinkusmG et al. Extramammary Paget's disease of the perianal and perianal regions. *Arch Dermatol* 121: 750-2, 1985.

11. Rao VR, Henry DH. Extramammary Paget's disease. *Commun Oncol* 2004;1:109-115.

12. Lev-Schelouch D, Sperber F, Gat A, Klausner J, Gutman M. Paget's disease of the breast. Harefuah 2003;142:433-7,485.

13. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. Cancer Treat Rev 2001;27:9-18.

14. Lev-Schelouch D, Sperber F, Gat A, Klausner J, Gutman M. Paget's disease of the breast. Harefuah 2003;142:433-7,485.

15. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. Cancer Treat Rev 2001;27:9-18.

16. Jamali FR, Ricci A Jr, Deckers PJ. Paget's disease of the nipple-areola complex. Surg Clin North Am 1996;76:365-81.

17. Liegl B, Leibl s, Gogg-Kamerer M, Tessaro B, Horn LC, Moinfar F. Mammary and Extramammary Paget's disease: An immunohistochemical study of 83 cases. Histopathology 2007;50:439-47.

18. Histopathology 1999 Dec;35(6):567-76.

19. Mod Pathol. 2008 Oct;21(10):1192-9.

20. Am J Surg Pathol 2001;25:1469-1477.

21. Clin Radiol 1994 Mar;49(3):185-8.

22. Pathol Res pract 1993 mar;189(2):150.5.

23. Arch Pathol Lab Med 2002;Vol. 126, No. 1, pp.  
90-92.

24. Am J Surg Pathol 1992 Jan;16(1):58-61.

25. J Cutan Pathol. 2004 Feb;31(2):169-73.

26. Am J Clin Oncol 2001 Aug;24(4):397-400.

27. Bulens P, Vanuytsel L, Rijnders A, van der Schueren E: Breast conserving treatment of Paget's disease. Radiother Oncol 1990, 17:305-309.

28. Forquet A, Campana F, Vielh P, Schlienger P, Jullien D, Vilcoq JR: Paget's disease of the nipple detectable breast tumor: conservative management with radiation therapy.

# INDICE

❖	Introduzione.....	pag 1
❖	Epidemiologia.....	pag 2
❖	Clinica.....	pag 3
❖	Isto-fisiopatologia.....	pag 5
❖	Diagnosi differenziale.....	pag 15
❖	Diagnosi.....	pag 17
❖	Terapia.....	pag 22
❖	Bibliografia.....	pag 23



