

Carcinoma primario mucinoso vulvar en estadio avanzado, asociado con enfermedad de Paget

Primary advanced stage mucinous vulvar carcinoma associated with Paget's disease

Youssef Bouhajib, María Teresa Miguel Salas, Alicia Cazorla Jiménez, Ernesto Crespo Azanza¹, Ricardo Sainz de la Cuesta Abbad¹, Carmen Rivas Manga

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Paget (EP) vulvar es de baja incidencia (menos de 1% de los tumores de esa localización) y corresponde a un adenocarcinoma mucoso intraepitelial. La asociación con un tumor infiltrante de la misma estirpe y subtipo, plantea la relación entre ambas neoplasias así como su origen, habiendo sido descrito como más frecuente la extensión Pagetoide de tumores metastásicos en la vulva, sobre todo del carcinoma recto-sigmoideo. **Pacientes y Métodos:** Se presenta el caso de una mujer de 71 años que debutó con metástasis inguinales de un carcinoma secretor y que post-vulvectomía presentó ese mismo tumor infiltrante, además de una EP extensa. Se realiza estudio morfológico de rutina e inmunohistoquímico con un panel diferencial de queratinas, CEA, EMA, C-erb2, CA125, CA19-9, receptores de estrógenos y de progesterona, S100 y HMB45 para tratar de conocer el origen de la neoplasia. **Resultados:** Ambas neoplasias corresponden a un adenocarcinoma secretor, infiltrante e intraepitelial. El inmunofenotipo con negatividad para queratina 20 y la expresión de AE1-3, CAM5.2, CQ7, CEA, EMA, CA125 y CA19-9 en ambos tumores infiltrante e intraepitelial, favorece el diagnóstico de EP primaria con adenocarcinoma mucoso infiltrante, de probable origen en glándulas vulvares anejas. **Conclusiones:** A pesar del correcto diagnóstico y tratamiento adecuado, la enferma tuvo un pronóstico desfavorable debido al estadio avanzado de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Paget, Paget extramamario, carcinoma primario de vulva.

SUMMARY

Introduction: Vulvar Paget's disease (VPD) is infrequent (less than 1% of vulvular tumours) and corresponds to a mucous intraepithelial adenocarcinoma. The association of VPD with an infiltrating tumour of the same lineage requires investigation of the relationship between the two neoplasias. Primary VPD is less common than the «pagetoid» involvement of metastatic vulvar carcinomas arising in the recto-sigmoid tract. **Patients and methods:** Female patient, 71 years old, with inguinal metastatic tumour is reported. After a total vulvectomy, a mucous infiltrating adenocarcinoma and VPD were diagnosed. A routine morphological study and a complete panel of Immunohistochemistry were done in order to differentiate the origin and aggressivity of both neoplasms. **Results:** The two tumours were adenocarcinomas with positive Mucicarmin staining one without (VPD) and the second with infiltrative characteristics. Immunophenotype favours the diagnosis of primary VPD and probable carcinoma of glandular vulvar appendages (negativity for keratin-20, Cerb 2, S100, HMB45, estrogen and progesteron receptors and positivity for AE1-3 and CAM5.2 Keratin, keratin-7, CEA, EMA, CA125 and CA19-9). **Conclusions:** In spite of a correct diagnosis and treatment, the patient underwent an unfavourable clinical course because of the advanced stage of the disease.

Key words: Paget's disease, extramammary, primary carcinoma, vulva.

Rev Esp Patología 2005; 38 (1): 29-33

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Paget (EP) extramamaria fue descrita por primera vez en 1888 por Crocker en un varón con carcinoma de vejiga que presentaba lesiones eczematosas en periné (1). En mujeres la localización es así mismo perineal y la incidencia infrecuente (menos de 1% de los tumores vulvares) (2).

La EP corresponde a un adenocarcinoma intraepitelial y se acepta, al contrario que en la localización mamaria, que ocasionalmente puede infiltrar la dermis subyacente y metastatizar en ganglios y órganos a distancia (3). No obstante se postula que podría deberse a una exocitosis intraepidérmica de un adenocarcinoma primario originado en las glándulas anexas vulvares (4), mecanismo patogénico semejante al admitido en la mama (5).

Recibido el 23/12/2004. Aceptado el 6/5/2005.

Departamento de Anatomía Patológica. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología
ybouhajib@ozu.es

Cuando la EP perineal coexiste con un adenocarcinoma infiltrante, lo más frecuente es que corresponda a un tumor metastásico (sobre todo carcinomas de colon, recto-sigma, útero o vejiga) (6).

Para un correcto diagnóstico, es necesario un estudio exhaustivo de extensión tumoral así como una caracterización morfo-inmunofenotípica de la neoplasia «in situ» e infiltrante.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Historia clínica

Paciente de 71 años, G2P2, FUR a los 48 años, con antecedentes de Hodgkin subtipo esclerosis nodular, estadio IIA, tratada con esplenectomía y radioterapia tipo Mantle en 1980. En julio 2003 la enferma acudió a Urgencias por fiebre y dolor abdominal agudo. Con el diagnóstico preoperatorio de hernia inguinal encarcerada, se realizó exploración quirúrgica de la zona. En la cirugía se apreció un conglomerado adenopático inguinal

izquierdo de gran tamaño, que se extirpó y una lesión vulvar de labio mayor izquierdo, que se biopsió. En el scanner abdomino-pélvico postoperatorio se objetivaron dos nódulos sólidos sugestivos de adenopatías de 2,5 cm y una colección fusiforme de 4,5 × 3 cm en el conducto inguinal izquierdo, sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia. Investigando otros orígenes primarios del tumor se realizaron: gastroscopia, colonoscopia, citología cervico-vaginal y mamografías, que fueron normales. El marcador CA 19-9 en ese momento era de 93,59 UI/ml. El 30-09-03, se le practicó una vulvectomía radical más vaciamiento inguinal izquierdo. El postoperatorio se complicó con una trombosis venosa profunda en miembro inferior izquierdo e infección de la región inguinal de ese mismo lado. Una vez recuperada de sus complicaciones, la paciente recibió 4.500 cGy sobre el lecho quirúrgico tumoral y niveles ganglionares inguinales y pélvicos, completado en enero del 2004. Dos meses más tarde la paciente ingresa por un cuadro de hipercalemia y con metástasis pulmonares, hepáticas y retroperitoneales y fallece a principios de abril del 2004.

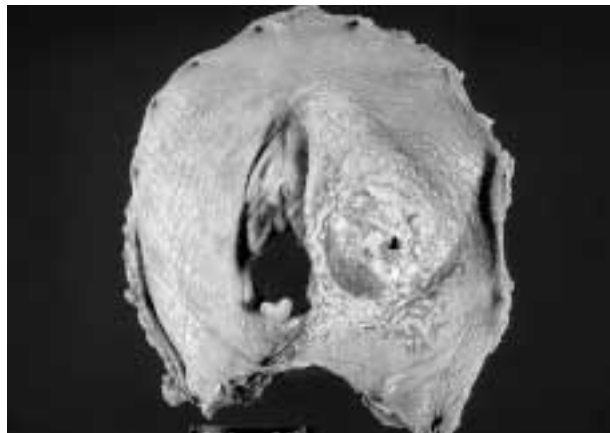


Fig. 1: Pieza de vulvectomía: Tumoración vulvar izquierda. Hiperqueratosis irregular suprayacente.

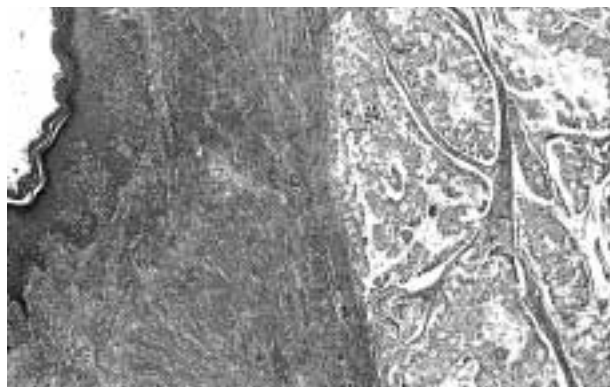


Fig. 2: Adenocarcinoma mucosecretor e infiltrante (inferior) y epidermis infiltrada por células tumorales (EP) (superior).

Anatomía patológica

1.^a biopsia vulvar (25/07/03): Dos fragmentos irregulares de 1 y 1,6 cm que están constituidos por tejido

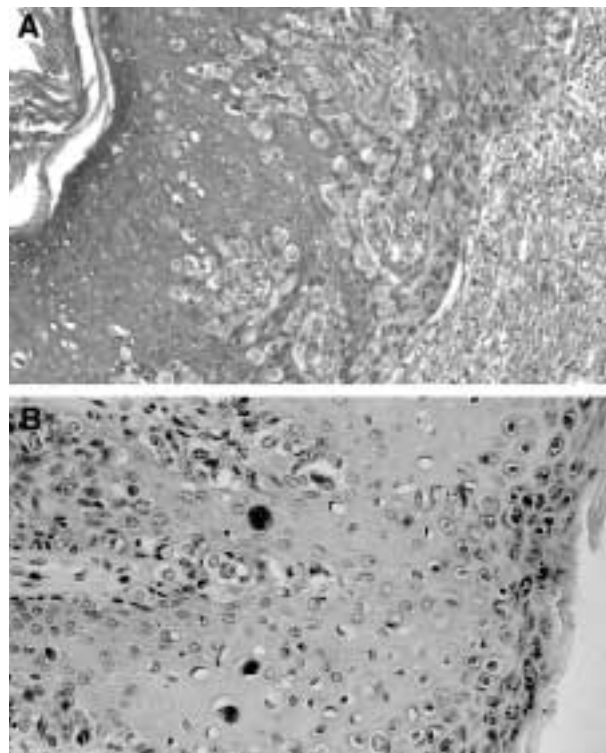


Fig. 3: Piel vulvar, EP: (A) Células tumorales sueltas o formando nidos, con citoplasma amplio y (B) con positividad citoplásmica para el Mucicarmin.

blanquecino elástico. La histología muestra afectación extensa por adenocarcinoma mucosecretor con extensión pagetoide en el epitelio superficial. Los cinco ganglios linfáticos inguinales acompañantes están metastatizados con imagen superponible a la descrita.

2.ª biopsia (30/9/03) (fig. 1): Pieza de vulvectomía total que muestra en la región vulvar izquierda una zona abombada e indurada de 3,5 por 3,2 cm. A los cortes seriados, el nódulo corresponde a tumoración blanquecina que contacta con epidermis y constituida por tejido indurado sin necrosis. La región vulvar izquierda muestra epidermis granular blanquecina a veces confluyente. Los bordes de resección no muestran lesiones macroscópicas.

Se aíslan diez ganglios linfáticos inguinales, el mayor de 2 cm de diámetro mayor.

Microscopía: El nódulo vulvar corresponde a un adenocarcinoma infiltrante mucosecretor, de crecimiento cordonal sólido, a veces cribiforme o con pequeñas luces (fig. 2). Las células son medianas con citoplasma amplio, eosinófilo y material de secreción intracitoplásmico. Los núcleos muestran moderado grado de atipia y mitosis.

En superficie, la epidermis está infiltrada por células tumorales formando nidos a nivel basal y en células sueltas a nivel del estrato medio y granular (fig. 3).

Con técnicas de PAS y mucicarmin, se comprueba positividad citoplásmica para ambos reactivos en el nódulo infiltrante y en las células tumorales intraepiteliales (fig. 4).

Los diez ganglios están metastatizados con imagen de adenocarcinoma similar, en tres de ellos con infiltración transcapsular. En el tejido graso periganglionar se verifican émbolos linfáticos y venosos.

Inmunohistoquímica

Se realiza un panel completo con Anticuerpos monoclonales para conocer la expresión de queratinas (AE1-3, CAM 5.2, CQ7, CQ20) de EMA, CEA, CA 125, CA 19.9, la proliferación tumoral, la existencia o ausencia de las proteínas relacionadas con el oncogén Cerb-2 y el gen supresor p53, así como de otros marcadores: receptores de estrógenos y progesterona, HMB45 y S-100. Las positivities se muestran en la tabla 1 y figura 4.

DISCUSIÓN

El carcinoma descrito por Paget (5) corresponde a una neoplasia glandular intraepitelial con fenómenos inflamatorios dérmicos secundarios y la localización más frecuente ocurre a nivel de la epidermis areolar. Se acepta que coexiste con un carcinoma subyacente no infil-

TABLA 1. Inmunofenotipo del tumor: positividad de CQ7 y negatividad de CQ20 apoyan origen primario de la enfermedad de Paget

	Ca INFILTRANTE	Ca IN SITU	EPIDERMIS
AE 1-3/CAM 5.2	+	+	±
CQ7	+	+	-
CQ20	-	-	-
EMA	+	+	-
CEA	+	+	-
CA 125	+	+	-
CA 19-9	+	+	-
Cerb 2	-	-	-
R estr/R prog	-	-	-
S100-HMB45	-	-	-

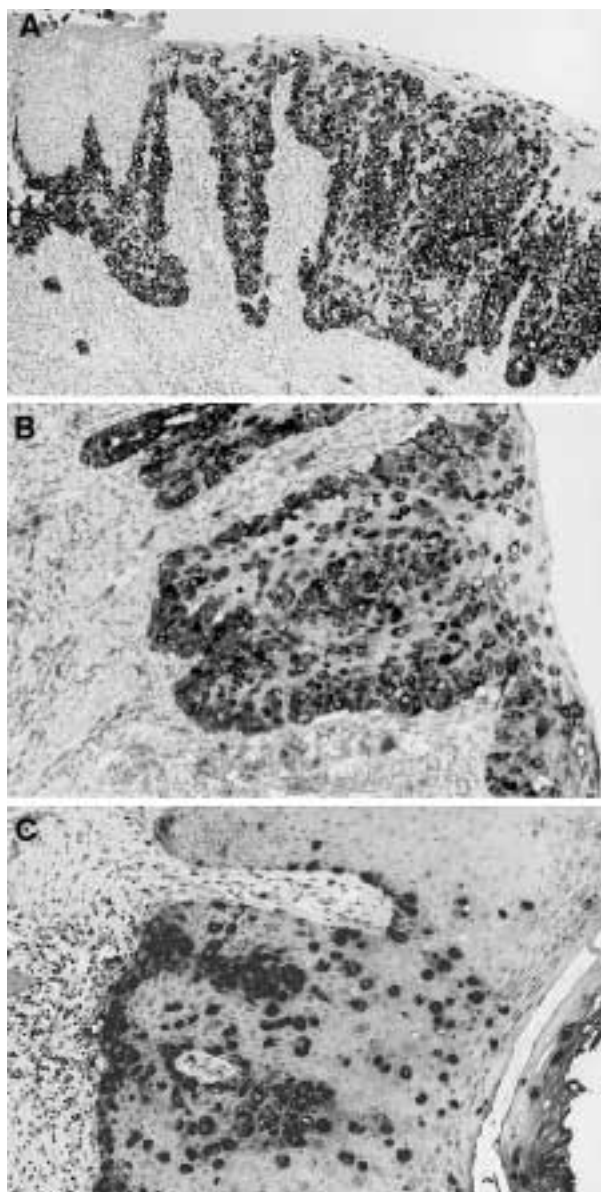


Fig. 4: Estudio inmunohistoquímico. Epidermis con EP: positividad para (A) Citoqueratina 7, (B) EMA y (C) CEA.

trante (en su presentación y estadios tempranos) de los ductos galactóforos a partir de la que existe una exocitosis intraepidérmica de las células tumorales.

El Paget vulvar, también denominado Paget extramamario, es una enfermedad neoplásica infrecuente que se observa en torno al 1% de los tumores vulvares. Se debe sospechar un Paget vulvar si se encuentra una lesión vulvar eczematoide que no responde a tratamiento local con esteroides tópicos.

Se acepta que hasta en un 26% de los casos se asocia a adenocarcinomas no contiguos y sólo en un 4% a adenocarcinomas vulvares contiguos (7,2).

La EP extramamaria primaria (8) es asimismo un adenocarcinoma intraepitelial que afecta con mayor frecuencia, la piel de los órganos genitales externos, aunque ha sido descrita también en otras localizaciones cutáneas ricas en glándulas apocrinas, como son las axilas y el área perianal (9). Se admite que puede ocurrir «de novo» en el epitelio epidérmico por una diferenciación aberrante de los queratinocitos (75% de los casos) sin carcinoma subyacente, a diferencia de la EP mamaria, sin descartar, no obstante, una patogenia similar. No obstante se acepta que en un 25% correspondería a una extensión intraepitelial de un adenocarcinoma de las glándulas anejas (10).

Así pues la EP vulvar primaria se consideraría como: A) una neoplasia primaria intraepitelial o B) una neoplasia primaria intraepitelial con infiltración dérmica posterior o C) un adenocarcinoma primario subyacente de glándulas anexas subcutáneas (11,12).

Tanto en la EP mamaria o extramamaria, la morfología celular y la distribución es semejante y característica. Los elementos son amplios, con citoplasma abundante, a veces «en anillo de sello», núcleo grande, con nucleolo prominente, atipias y mitosis; se disponen de forma dispersa aisladas o en pequeños grupos. Comparten inmunofenotipo (a excepción del Cerb-2 positivo en la mama y negativo en la EP extramamaria).

Para un diagnóstico correcto de la EP vulvar, hay que valorar si se trata de un proceso primario o secundario. Para ello el estudio clínico que demuestre la ausencia de tumor extravulvar, es imprescindible. No obstante, el inmunofenotipo con anticuerpos monoclonales puede ayudar.

Una morfología superponible a la EP es compartida con los melanomas de extensión superficial (extensión «pagetoide»), negativos con las distintas queratinas y con expresión de S-100 y HMB45. Otros autores citan otras neoplasias epiteliales con citología no tan característica, como la neoplasia vulvar intraepitelial (VIN), nevus de Spitz pagetoide, o enfermedad de Bowen pagetoide (10).

Sin embargo y lo que más nos interesa es descartar una EP secundaria (extracutánea) en cuya génesis se encuentra. A) Adenocarcinoma colorectal, B) Neoplasia urotelial (11) y C) Otros carcinomas (endometrial, endocervical, vaginal o de tejido mamario ectópico en vulva) (13-15).

El caso que se presenta se trata de una afectación exclusivamente vulvar de un adenocarcinoma mucinoso infiltrante y metastatizante, con EP suprayacente, que se extiende a todo el óvalo cutáneo vulvar de forma multicéntrica afectando a bordes, con un estudio de extensión negativo.

No obstante y desde el punto de vista IHQ se ha descartado un adenocarcinoma intestinal por la positividad de CQ7 (esta citoqueratina es positiva en la EP primaria y secundaria a adenocarcinoma urotelial) y la negatividad de CQ20 (positiva en la EP secundaria a adenocarcinoma colorectal y urotelial clásico), un origen endometrial por la ausencia de receptores de estrógenos y progesterona, y de un tumor maligno de tejido ectópico-metaplásico mamario en vulva, por la negatividad de Cerb-2 (16). La positividad de Pas y Mucicarmin apoyan origen glandular (17-20).

El margen cutáneo de la infiltración de un Paget, se extiende con frecuencia más allá de la demarcación visible de la enfermedad, por lo que no es fácil obtener márgenes quirúrgicos adecuados. El tratamiento debe de incluir un margen de al menos 2-3 cm del borde macroscópicamente afecto. La frecuencia de recidivas locales varía desde un 31% para las vulvectomías radicales, hasta un 43% para las excisiones locales amplias (2).

Desde el punto de vista clínico-terapéutico, si la EP se asocia a un adenocarcinoma subyacente, se debe realizar una vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal: unilateral si es una lesión menor de 2 cm de diámetro o se encuentra lateralizada, y bilateral si la lesión es mayor de 2 cm o localizada en el rafe medio. Ante la presencia de metástasis inguinales macroscópicas o microscópicas, pero más de dos en número, la paciente debe recibir radioterapia postoperatoria de tipo adyuvante (21).

En nuestro caso ya se conocía la afectación masiva de la región inguinal izquierda, antes de realizar la vulvectomía radical, por lo que iba a necesitar tratamiento adyuvante independientemente del resultado morfológico definitivo; de ahí que sólo se realizó una linfadenectomía derecha con finalidad citorreductora. El lado contralateral no presentaba enfermedad macroscópica, por lo que no fue necesaria su exploración quirúrgica.

El estado de los ganglios inguinales es el factor pronóstico más importante para las pacientes con carcinoma invasor de vulva (22,23). La tasa de supervivencia para enfermas con ganglios linfáticos negativos está en torno a un 90%, mientras que para ganglios positivos se sitúa en aproximadamente un 58%. En el caso de que hubiera dos ganglios positivos, la tasa de supervivencia es de un 75% y desciende a un 36% si hubiera tres o más ganglios afectados. La supervivencia también disminuye si existe afectación extracapsular (25%) comparado con metástasis intracapsular (86%). Si hay afectación de los ganglios pélvicos la supervivencia no llega a un 20%.

En este caso existen varios factores de mal pronóstico: afectación extracapsular masiva de la cadena ganglionar inguinal izquierda y múltiples ganglios afectados. De ahí, que aún recibiendo tratamiento ionizante postoperatorio, recidivara por encima del campo de irradiación (metástasis hepáticas, pulmonares y retroperitoneales). Es muy probable que antes del tratamiento ya existiera enfermedad microscópica sistémica circulante.

Por otra parte quisiéramos comentar que los síndromes paraneoplásicos asociados a carcinomas vulvares en estadio avanzado, son hallazgos que con relativa frecuencia se observan en estos tipos de pacientes. Dentro de estos síndromes las trombosis venosas y la hipercalcemia son los más conocidos, ambos presentes en el caso que se discute.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crocker HR. Paget's disease affecting the scrotum and penis. *Trans Pathol Soc Lond* 1888; 40: 187-91.
2. Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC and Schuerch C. Paget's disease of the vulva: Prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical exision. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 24-6.
3. Lloyd J, Evans DJ, Flanagan AM. Extension of extramammary Paget disease of the vulva to the cervix. *J Clin Pathol*. 1999; 52: 538-40.
4. Weedon. D. Extramammary Paget's disease. En «Skin Pathology», 2.º Ed: London: Churchill Livingstone Ed; 2002. p. 883-5.
5. Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Barth. Hosp. Rep* 1874;10: 87-9.
6. Billing SD and Roth LM. Pseudoinvasive, nodular extramammary Paget's disease of the vulva. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 471-4.
7. Feuer GA, Shevchuk M, Calanog A. Vulvar Paget's disease: the need to exclude an invasive lesion. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 81-9.
8. Molinie V, Paniel BJ, Lessana-Leibowitch M, Moyal-Barracco M, Pelisse M, Escande JP. Paget disease of the vulva. 36 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120: 522-7.
9. Quinn AM, Sienko A, Basrawala Z, Campbell SC. Extramammary Paget disease of the scrotum with features of Bowen disease. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 84-6.
10. Lloyd J, Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget disease. *J Clin Pathol* 2000; 53: 742-9.
11. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol* 2002; 33: 549-54.
12. Piura B, Zirkin HJ. Vulvar Paget's disease with an underlying sweat gland adenocarcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14: 533-7.
13. Farrell AM, Charnock FM, Millard PR, Wojnarowska F. Paget's disease of the vulva associated with local adenocarcinoma and previous breast adenocarcinoma: report of two cases. *Br J Dermatol* 1999; 141: 146-9.
14. Ohira S, Itoh K, Osada K, Oka K, Suzuki A, Osada R, Kobayashi M, Konishi I. Vulvar Paget's disease with underlying adenocarcinoma simulating breast carcinoma: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 1012-7.
15. Tebes S, Cardosi R, Hoffman M. Paget's disease of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 2: 281-4.
16. Diaz de Leon E, Carcangiu ML, Prieto VG, McCue PA, Burchette JL, Gia T, 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; 113: 572-5.
17. Ohnishi T, Watanabe S. The use of cytokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget disease. *Br J Dermatol* 2000; 142: 243-7.
18. Olson DJ, Fujimura M, Swanson P, Okagaki T. Immunohistochemical features of Paget's disease of the vulva with and without adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1991; 10: 285-95.
19. Guarner J, Cohen C, DeRose PB. Histogenesis of extramammary and mammary Paget cells. An immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 1989; 11: 313-8.
20. Bilenchi R, Andreassi A, Santopietro R, Miracco C, Biagioli M, Cardone C. Vulvar Paget disease. Two cases with cytokeratin 7 and 20 expression. *Minerva Ginecol* 2001; 53: 363-6.
21. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *ObstetGynecol* 1986; 68: 733-40.
22. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, Mortel R. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 997-1003
23. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, Mortel R. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study) *Gynecol Oncol* 1993; 49: 279-83.