

## VULVAR PAGET HASTALIĞI: OLGU SUNUMU

Dr. Taner Turan, Dr. Yeşim Bayoğlu, Dr. Nejat Özgül, Dr. Nurettin Boran Dr. Gökhan Tulunay,  
Dr. Hakan Gökçin, Dr. Heyecan Öktem, Dr. Faruk Köse

### ÖZET

**Giriş:** Vulvar Paget hastalığı nadir bir durumdur. Bu çalışmada vulvar Paget hastalığı olan bir olgu sunuldu.

**Olgu Sunumu:** 65 yaşında kadın hastada 5 yıldır vulvar kaşıntı şikayeti mevcut. Hiperkeratotik ve eritematöz lezyonların bilateral labium majus ve labium minuslara ve perianal bölgeye yayıldığı görüldü. Biyopsinin sonucu invazyon derinliği 1 mm olan Tip 1b Paget hastalığı olarak rapor edildi. Pap smear, endometriyal biyopsi, tüm batin ultrasonografi, bilateral mammografi, rektosigmoidoskopi ve sistoskopi normaldi. İlk adım olarak hastaya sınır-kontrollü cerrahi uygulandı. Histopatolojik incelemede cerrahi sınırlarda tümör yoktu ve takiben basit vulvektomi yapıldı.

**Sonuç:** Tedavi cerrahidir. Cerrahi lezyonun genişliğine, invazyonun derinliğine ve histopatolojik tipe göre uygulanmalıdır. Gerekirse, hastalığın tipini belirlemek için immünohistokimya çalışılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Paget hastalığı, vulva.

### ABSTRACT

**Introduction:** Vulvar Paget's disease is a rare condition. In this study, the patient with vulvar Paget's disease was presented.

**Case Report:** 65-year-old woman has had vulvar pruritus since 5 years. The lesion with hyperkeratotic and erythematous areas was extended all of the bilateral labium majus and labium minus and perianal region was inspected. The result of biopsy was reported as Type 1b Paget's disease with invasion depth 1 mm. Pap smear, endometrial biopsy, whole abdominal ultrasonography, bilateral mammography, rectosigmoidoscopy and cystoscopy were normal. In the first step; the patient was underwent to the margin-controlled surgery. The surgical margins were tumour free on the histopathological examination and then simple vulvectomy was performed.

**Discussion:** The treatment is surgery. The surgery should be performed according to the extension of lesion, depth of invasion and histopathological type. If it is necessary, immunohistochemistry should be used for determination of type of disease.

**Key words:** Paget's disease, vulva.

### Giriş

Vulvar Paget hastalığı vulva ve perianal bölgeyi tutan eritematöz lezyonlarla seyreden nadir görülen bir hastalıktır (1). James Paget 1874 yılında ilk kez memede Paget hastalığını tanımlamıştır. 1889 yılında Crocker tarafından ilk kez meme dışı Paget hastalığı saptanmış ve 1901 yılında Dubreuilh vulvanın Paget hastalığını tespit etmiştir (2,3).

Hastalık genellikle postmenapozal kadınlarda görülmektedir. Ortalama yaş 70'tir. Kaşıntı en sık görülen semptomdur ve tanı konulmadan ortalama 2 yıl önce başlar.

Vulvar Paget hastalığı neoplastik hücrelerin kökenine bağlı olarak 3 farklı gruba ayrılmıştır:

**Tip 1:** Primer vulvar kutanöz Paget hastalığı

**Tip 2:** Komşu primer anal, rektal veya diğer adenokarsinomlara eşlik eden Paget hastalığı

Geliş tarihi: 23/06/2006

Kabul tarihi: 04/01/2007

Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği ANKARA

İletişim: Dr. Taner TURAN

Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği ANKARA

Tel: (0 532) 793 33 57

E-posta: turantaner@yahoo.com

**Tip3:** Pagetoid üroteliyal intraepitelial neoplazi (PUIN)

Tedavi hastalığın tipine ve invazyonun derinliğine göre planlanmalıdır. Bu makalede Tip 1 Paget hastalığı olarak tanımlanmış olgu sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMU

65 yaşında 30 yıldır spontan menopozda olan hastanın 5 yıldır vulvar kaşıntı şikayeti mevcuttur. Yapılan genital muayenesinde vulvada tüm labium majus ve minusları, perineyi içine alan yer yer hiperkeratotik eritematöz yaygın lezyonlar tespit edildi (Resim 1). Jinekolojik muayenede iç genitaler normal olarak değerlendirildi. Lezyondan alınan biyopsi sonucu vulvanın Paget hastalığı Tip 1b ve invazyon derinliği 1 mm olarak rapor edildi. Servikovajinal smear normal ve endometriyal biyopsi atrofik endometrium olarak değerlendirildi. Yapılan tüm batın ultrasonografi, bilateral mammografi, rektosigmoidoskopi ve sistoskopide herhangi bir patolojiye rastlanılmadı.

Hastaya ilk aşamada sınır-kontrollü cerrahi planlandı. Amaç görülen lezyon sınırının ötesinde patolojinin varlığını saptayıp, cerrahi sınırı belirlemektir. Bu amaçla ilk operasyonda görülen lezyonun sınırından ve bu sınırdan 1 cm uzaklıkta normal dokudan, vulvadan ve anüs çevresinden olacak şekilde biyopsiler alındı. Biyopsilerin histopatolojik incelemesinde vulvaya ait dokularda epitelin incelendiği, bazal tabakanın bozulduğu görüldü buna spongiosis eşlik etmekte idi. Retelerde küntleşme, subepitelial ödem, elastik liflerde azalma ve lenfositik hücre infiltrasyonu ile karakterli Lichen scleros et atrophicus saptandı. Ancak anüs bölgesine ait dokularda epitel içinde büyük nükleuslu, kaba nükleer kromatinli, soluk sitoplazmalı tek tek veya adalar halinde epitelde bazal ya da parabazal tabakalar içinde yerleşmiş Paget hücreleri gözlemlendi (Resim 2). Yapılan immunohistokimyasal çalışmada sitokeratin-7 (CK-7), CEA (carcino embriyonik antijen), c-erB2 pozitif olarak saptandı. Hücrelerin sitokeratin-20 (CK-20) ile boyanmadığı görüldü.

Cerrahi sınırın tümör negatif saptanması üzerine hastaya basit vulvektomi yapılmasına karar verildi. Operasyon sırasında, dış sınırı lezyonun 1 cm dışını, iç sınırı labium minusları içine alan derinliği 1 cm olan basit vulvektomi yapıldı. Yine dış sınırı lezyonun 1 cm dışı ve iç sınırı anal kanalın 1 cm dışı olan insizyonla, anüs ve perineyi içine alacak ve anal sfinkter korunacak şekilde lezyon çıkarıldı. Sol uyluk



**Resim 1**—Vulva ve perineyi içine alan yer yer hiperkeratotik eritematöz yaygın lezyonlar.

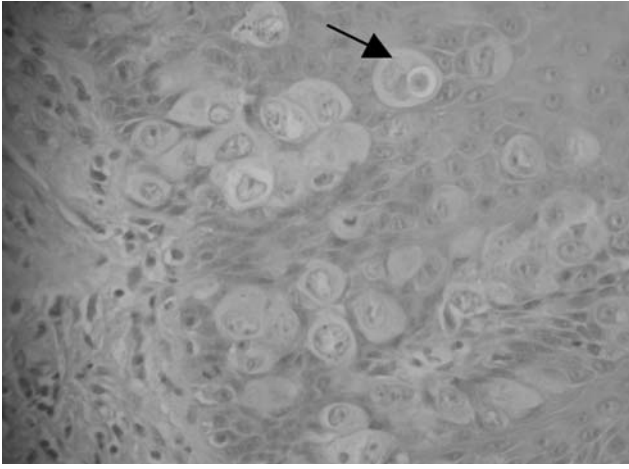
iç kısmından genişliği 5 cm, uzunluğu 8 cm olan cilt, cilt altı yağ dokusunu içeren lokal flep kaldırılarak defekt primer suture edildi. Operasyon sırasında anal bölgenin iyileşmesini sağlamak için profilaktik amaçlı geçici kolostomi açıldı. Postoperatif dönemde iyileşme sürecinde problem yaşanmadı.

## TARTIŞMA

Paget hastalığı genel olarak yaşlı kadınlarda görülen hiperemik keskin sınırlı, ekskoriasyon ve endurasyon alanları içeren lezyonlardır. Hücrelerin dermisin derin tabakalarında bulunan ekrin ve apokrin glandlardan köken aldığı düşünülmektedir (4).

En sık yakınma kaşıntıdır. Bunu vulvar ağrı-yanma takip etmektedir. Sigara içimi, hormon kullanımı, menarş ve menopoz yaşı, hipertansiyon, otoimmün hastalık, diabetes mellitus gibi faktörlerin hastalık üzerine etkisi saptanmamıştır (5).

Hastalığın lokalizasyonu %28'inde sol labium major, %19'unda sağ labium major, %27'sinde her iki la-



**Resim 2**—Paget hastalığının mikroskopik görüntüsü (HE x 200) (Paget hücresi ok ile işaretli).

bium major, %19'unda perianal bölge ve %7'sinde klitoris olarak bildirilmiştir (6).

Paget hücreleri histolojik olarak büyük ve tipik olarak kaba kromatin ve büyükçe nükleolusdan oluşan belirgin nükleuslu hücrelerdir. Hematoksilen-eozinle soluk boyanan sitoplazma sayesinde kendisini çevreleyen keratinositlerden ayrılır. Paget hücreleri bazal membrana yakın bölgede daha yoğun olarak bulunurlar.

Histolojik olarak 3 alt gruba ayrılır.

**Tip 1:** Primer vulvar kutanöz Paget hastalığı. Lezyon vulvanın büyük kısmına ek olarak perianal bölgeye, vajene ve nadiren kalçalara ve uyluk iç yüzeyine yayılabilir. Tip1 Paget hastalığı 3 subgrupta incelenmektedir.

**Tip1a:** Primer vulvar intraepitelyal Paget hastalığı; atipik glandüler hücrelerin intraepitelyal proliferasyonu ile karakterlidir ve adenokarsinoma in situ olarak değerlendirilebilir. Bu neoplastik hücreler epitel içinde adalar halinde veya tek tek yayılım gösterir. Bu dağılıma Pagetoid yayılım denir.

**Tip 1b:** İnvazyonun eşlik ettiği primer vulvar intraepitelyal Paget hastalığı: Fanning ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada olguların %12'sinde dermal invazyon saptanmıştır (7).

**Tip1c:** Altta yatan primer vulva adenokarsinomu-na eşlik eden vulvar Paget hastalığı: Fanning ve ark. %4 oranında vulvar adenokarsinoma eşlik eden Paget hastalığı saptamıştır (7). Bu durum, altta yatan kutanöz tümöre bağlı olarak Paget hücrelerinin tıpkı meme kanserinde olduğu gibi intradermal migrasyon yaptığını düşündürmektedir.

**Tip 2:** Komşu primer anal, rektal veya diğer adenokarsinoma eşlik eden Paget hastalığı: Bu durum primer nonkutanöz komşu adenokarsinoma bağlı olarak gelişir. Bunlar in situ veya invaziv rektal ya da servikal adenokarsinomlardır.

**Tip 3:** Pagetoid ürothelial intraepitelyal neoplazi (PUIN): Pseudo-Paget hastalığı olarak da bilinir. Lezyon öncelikle periüretral bölgeyi tutar ve vulvar vestibulaya ve vajene yayılabilir. İlerlemiş vakalarda lezyon vulvar deriyi tutabilir. PUIN genellikle mesane neoplazilerine eşlik eder (8,9)

Paget hücreleri PAS pozitifdir. Tip 1 Paget hastalığında hücreler CEA'den zengin olarak boyanır. Bunun yanında, Tip 1'de hücreler tipik olarak CK-7 ve GCDFP (gross cystic disease fluid protein) pozitifliği gösterir (10). Vakaların yarısında hücreler c-erb2 ile boyanabilir. Ayrıca bu hücreler S-100, HMB-45, Melan-A ile boyanmaz. Bu durum hastalığın melanoma, PUIN, VIN ve pagetoid retikülozisten ayrıca tanısında önemlidir (8,11,12).

Primer perianal Paget hastalığı vulvayı tutabilir. Ancak tedavinin planlanabilmesi için bu durumun, primer vulvar Paget hastalığı olup perianal bölgeye yayılan hastalıktan ayırt edilmesi gerekmektedir. Bunun için konvansiyonel histopatolojik inceleme yetersizdir ve çoğunlukla immunohistokimyasal çalışma gerekir. İmmünohistokimyasal çalışmada dokuda CK-20 pozitifliği ve genelde CK-7'nin negatifliği hastalığın perianal Paget hastalığı olup vulvaya yayıldığını gösterir. Aynı zamanda primer perianal Paget hastalığı, rektal Paget hastalığı ile birlikte ve çoğu vakada rektal adenokarsinom olaya eşlik etmektedir (12).

Paget hastalığında prognoz hastalığın tipine bağlı olarak değişmektedir. Tip 1 Paget hastalığında patolojinin intraepitelyal veya invaziv olması sağ kalımı etkilemektedir. Tip 1a Paget hastalığında 1-2 cm'lik cerrahi sınır temizliği lokal eksizyon için yeterlidir. İnvazyon derinliği 1 mm ve altında olanlarda (minimal invaziv hastalık) uygulanacak olan cerrahi prosedürün seçimi sorun yaratmaktadır. Ancak bunlarda lenf nodu metastazı ve lokal nüks çok nadir görülmektedir (13) ve bu durumun prognozu etkilemediği bildirilmektedir (14). Bu nedenle bu hastalarda da basit vulvektomiyle sağlanacak olan 1-2 cm'lik cerrahi sınır temizliği yeterlidir. Kıl foliküllerinin derinliği en fazla 0.4 cm olduğundan, basit vulvektomide alınacak dokunun derinliği 0.5 cm'nin üzerinde olmalıdır.

1 mm'nin üzerinde invazyonu olanlarda (invaziv hastalık) ipsilateral inguinofemoral lenfadenektomi tedaviye mutlaka eklenmelidir (7,8,13).

Tip 1 Paget hastalığında normal görünümlü deride tutulum olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle DiSaia ve ark. sınır-kontrollü cerrahi önermektedir (15). Sınır-kontrollü cerrahi, operasyon sırasında frozen çalışılarak veya asıl operasyondan önce görünen lezyonun dışından biyopsiler alınarak yapılabilir. Ancak Crawford ve ark. yaptıkları retrospektif değerlendirmede Tip 1 Paget hastalığında, cerrahi sınırı pozitif olanlarda %58 oranında, negatif olanlarda %25 oranında nüks saptamış olmalarına rağmen, bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını görmüşlerdir (13). Günümüzde bazı çalışmacılar, hastalığın prognozuna katkıda bulunmadığını düşünerek sınır-kontrollü cerrahi uygulamamaktadır.

Perianal Paget hastalığında altta yatan adenokarsinomu tespit etmek önemlidir. Böyle vakalarda tedavi öncelikle karsinoma yönelik yapılmalı, vulvar Paget hastalığı intraepiteliyal neoplazi olarak kabul edilip, lokal yüzeysel eksizyonla tedavi edilmelidir.

Cerrahinin uygulanmadığı ve malignitenin olmadığı Paget hastalarında radyoterapi veya kemoterapi uygulanabilir (15).

Sunulan olguda öncelikle rektosigmoidoskopi, sistoskopi, bilateral mammografi ve servikal smear yapılarak malignite ekarte edildi. Bu vakada lezyon perineyi ve anal bölgeyi içine almaktaydı. İmmünohistokimyasal çalışmayla olgunun vulvar Paget hastalığı olduğu ve anal bölgeye yayıldığı saptandı. İnvazyonun 1 mm'yi geçmediği saptanan vakada sınır-kontrollü cerrahiyle eksizyon hattı belirlendi ve hasta tedavi edildi.

Paget hastalığında tedavi cerrahidir, ancak cerrahi tedavi Paget hastalığının tipine, lezyonun genişliğine ve invazyonun derinliğine bağlı olarak değişir. Gerktiğinde immünohistokimyasal çalışmalarla hastalığın tipi belirlenmelidir. Biz sınır-kontrollü cerrahiy-le lezyonun genişliğinin saptanması gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- Jennifer A. Braniard, William R Hart. Proliferatif epidermal lesions associated with anogenital Paget's disease. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(4):543-52.
- Curtin JP, Rubin SC, Jones WB, Lewis JL. Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; 39:374-7.
- Billings SD, Roth LM. Pseudo invasive, nodular extramammary Paget's disease of the vulva. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:471-4.
- Michael H, Roth LM. Congenital and acquired cysts, benign and malignant skin, adnexal tumors and Paget's disease of the vulva, New York, Churchill Livingstone 25:1987.
- Bergen S, Disaia PJ, Liao SY, et al. Conservative management of extramammary Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1989; 33:151-6.
- Creasman WT, Gallagher HS, Rutledge F. Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1975; 3(2):133-48.
- Fanning J, Lambert HC, Hale TM, et al. Paget's disease of the vulva. Prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet and Gynecol* 1999; 180: 24-7.
- Nowak MA, Guerriere-Kovach P, Pathan A, et al. Perianal Paget's disease: Distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expressions. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:1077-81.
- Wilkonson EJ, Brown H. Vulvar Pagetoid ürothelial intraepithelial neoplasia (PUIN). *Mod Pathol* 2001; 13: 134A.
- Chan TY, Alt SZ, Mandavilli SR, et al. Immunohistochemical analysis of Paget's disease of vulva: Implication for histogenetics and diagnosis. *Mod Pathol* 1999; 12:114A.
- Ganji P, Giraldo KA, Lampe B, et al. Vulvar Paget's disease. Is immunohistochemistry helpful in assessing the surgical margins? *J Reprod Med* 1990; 35:1002-4.
- Bacchi CE, Goldfogel GA, Greer BE, et al. Paget's disease and melanoma of the vulva: Use of a panel of monoclonal antibodies to identify cell type and to microscopically define adequacy of surgical margins. *Gynecol Oncol* 1992; 46:216-21.
- Crawford D, Nimmo M, Clement PB, et al. Prognostic factors in Paget's disease of the vulva: a study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18:351-9.
- Goldblum JR, Hart WR. Vulvar Paget's disease: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases. *Am J Surg Pathol*. 1997; 21(10):1178-87.
- DiSia WJ, Creasman WT. Invasive cancer of vulva. In: *Clinical Gynecologic Oncology*. DiSia WJ, Creasman WT (eds). Mosby, St Louis 1997; p:202-33.