

■ Revues générales

Maladie de Paget extramammaire : à propos de trois observations traitées par photothérapie dynamique ou radiothérapie

RÉSUMÉ : La maladie de Paget extramammaire (MPEM) est une prolifération intra-épidermique de cellules non apparentées aux kératinocytes dans des régions riches en glandes sudorales apocrines telles que la vulve, les organes génitaux externes masculins, la région périanale ou axillaire. Cliniquement, elle se manifeste par une plaque érythémateuse érosive, suintante, aux bords bien limités, souvent prurigineuse ou douloureuse. La MPEM peut être primaire ou secondaire à l'envahissement épidermique d'une tumeur sous-jacente. Le diagnostic est confirmé par la biopsie cutanée retrouvant une infiltration par des cellules de Paget. Les facteurs de mauvais pronostic sont essentiellement la survenue d'une invasion profonde pouvant conduire à des métastases ganglionnaires et la présence d'une néoplasie sous-jacente. Le traitement de la MPEM est complexe et doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Outre la chirurgie qui peut être délabrante, des traitements conservateurs tels que la radiothérapie, la photothérapie dynamique, le laser et l'Imiquimod peuvent être proposés. Nous rapportons le cas de trois patients présentant une MPEM avec atteinte respective vulvaire, inguinoscrotale et périanale et traités par PDT ou radiothérapie, avec une réponse partielle et une efficacité sur les symptômes.



**F. LEBAS¹, A. PALLADINI¹, J. FAREAU¹,
I. LIOLIOS², C. KHOURY³ ET J.J. MORAND¹**

¹ Service de Dermatologie, Hôpital Sainte-Anne, TOULON.

² Laboratoire d'Anatomopathologie, CERBAPATH, NICE.

³ Service de Radiothérapie Saint-Louis, TOULON.

La maladie de Paget extramammaire (MPEM) est une prolifération intra-épidermique de cellules non apparentées aux kératinocytes dans des régions riches en glandes sudorales apocrines. Elle constitue 6 % de l'ensemble des maladies de Paget, celle du sein étant largement prédominante [1]. C'est une pathologie rare puisque son incidence globale est de 0,11 pour 100 000 personnes par an. Elle intéresse surtout les femmes âgées et atteint fréquemment la vulve (65 %), la région périanale (20 %), les organes génitaux externes masculins (14 %) ou d'autres régions comme la zone axillaire [2]. Elle peut être uni ou multifocale.

Cliniquement, elle se manifeste par une plaque érythémateuse érosive, suintante, aux bords bien limités. Elle peut parfois

revêtir un aspect eczématiforme, lichénifié ou végétant qui peut être trompeur, d'où un retard diagnostique d'environ 2 ans [3]. Les patients sont parfois traités pour une infection fongique ou un psoriasis qui sont les principaux diagnostics différentiels. Ils sont souvent symptomatiques et rapportent des sensations de prurit ou de brûlure.

Il faut distinguer la MPEM primaire, correspondant à un adénocarcinome primitivement cutané, et la MPEM secondaire liée à l'envahissement de l'épiderme par une tumeur sous-jacente.

Le diagnostic est confirmé histologiquement par la présence dans l'épiderme de cellules de Paget qui sont de grandes cellules rondes au noyau volumineux

Revue générale

atypique et au cytoplasme clair et abondant pouvant être isolées ou regroupées en thèques. Il existe fréquemment une invasion des annexes pilosébacées ou sudorales en profondeur. La coloration bleu Alcian retrouve une sécrétion de mucine. L'immunohistochimie est essentielle au diagnostic en montrant la positivité des marqueurs CK7, ACE et PAS et en permettant d'éliminer des diagnostics différentiels [4]. Elle a également un intérêt majeur dans le diagnostic étiologique en permettant tout d'abord de distinguer les MPEM primaires qui seront CK20 – et GCDFP15 +, des MPEM secondaires qui seront CK20 + et GCDFP15 – [5]. D'autres marqueurs ont prouvé leur intérêt dans le diagnostic de néoplasies sous-jacentes, tels que le CDX2 + et le HER2 – dans les cancers colorectaux et l'uroplakine III dans les carcinomes urothéliaux [6]. Enfin, le HER2, le p53, CXCR4 et CXCR7 semblent volontiers de mauvais pronostic, tandis que MUC5AC est surexprimé en cas de respect de la membrane basale [7-10].

La prévalence des néoplasies dans les MPEM est variable selon les études mais peut aller jusqu'à 30 %. Certains auteurs ont proposé des critères en faveur d'une association vraie, tels qu'un délai < à 5 ans entre Paget et cancer, la corrélation anatomique et la positivité du CK20 [11]. En cas d'atteinte vulvaire, il semble exister un risque accru de cancer des voies urinaires, de l'utérus, des ovaires et du sein. En cas d'atteinte périnéale, on recherchera en priorité un cancer du tube digestif et de la prostate. En cas d'atteinte génitale masculine, on recherchera un cancer des voies urinaires et de la prostate.

Les facteurs de mauvais pronostic sont essentiellement la survenue d'une invasion profonde pouvant conduire à des métastases ganglionnaires et la présence d'une néoplasie sous-jacente. Dans la majorité des cas de MPEM primaire, le pronostic est bon avec un taux de mortalité similaire à celui de la population générale [12].

Le traitement de la MPEM est complexe et doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Jusque dans les années 1990, le traitement de référence reposait uniquement sur une chirurgie étendue avec des marges de 2 à 5 cm en latéralité et emportant l'hypoderme et les annexes en profondeur. Du fait la fréquence de marges non saines, la cartographie biopsique et la chirurgie micrographique de Mohs étaient proposées afin d'obtenir un taux de récurrence moins élevé.

Observations

Nous rapportons les cas de trois patients ayant consulté dans le service de dermatologie de l'Hôpital Sainte-Anne à Toulon. Tous étaient en retard de diagnostic et en échec de multiples traitements, notamment par antifongique local et dermocorticoïdes.

La première patiente (**fig. 1A**) était une femme de 74 ans ayant un antécédent

de cancer du sein droit traité en 2021 par chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie et qui présentait des lésions vulvaires érythémateuses bilatérales prurigineuses depuis 3 ans. La biopsie cutanée retrouvait un infiltrat de cellules de Paget avec expression de CK7. La recherche de récepteurs hormonaux était négative sur la biopsie cutanée. Nous avons réalisé un bilan biologique avec recherche des marqueurs tumoraux négative et un bilan d'extension par mammographie et échographie mammaire normales, TEP-TDM normal et coloscopie normale.

Le deuxième patient (**fig. 1B**) était un homme de 85 ans ayant des antécédents de cancer de la prostate traité par chirurgie en 2009 et de coronaropathie stentée. Il présentait des lésions érythémateuses ayant débuté dans le pli inguinal gauche il y a 1 an et s'étendant désormais à l'ensemble du scrotum avec des lésions ulcérées par endroit. La biopsie cutanée retrouvait la présence de cellules de Paget avec expression de CK7 et ACE. La



Fig. 1 : Lésions cliniques initiales des trois patients.

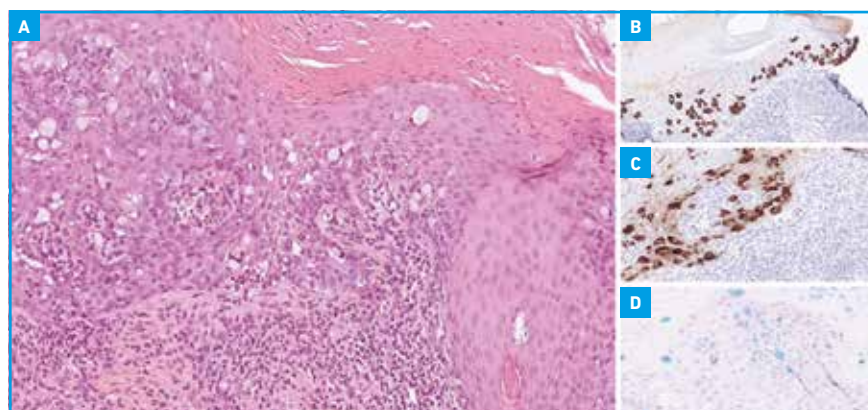


Fig. 2 : Coupes histologiques et immunohistochimiques d'une patiente présentant une MPEM avec atteinte périnéale. A: HES x200; B: CCK20 +; C: ACE +; D: Bleu alcian.

Revue générale

recherche de CK20 et CDX2 était négative. Le bilan biologique retrouvait un PSA négatif. Le bilan d'extension par TEP-TDM et coloscopie était sans anomalie.

La troisième patiente (**fig. 1C**) était une femme de 84 ans ayant des antécédents de cancer du sein traité en 1977 par chirurgie et radiothérapie et de polyposose colique. Elle avait consulté pour des lésions érythémateuses circonférentielles périanales douloureuses évoluant depuis 1 an. La biopsie cutanée retrouvait une infiltration de cellules de Paget avec expression de CK20 et ACE (**fig. 2**). Le bilan biologique retrouvait également des marqueurs tumoraux négatifs. Le bilan d'extension par TEP-TDM, mammographie, FOGD et cystoscopie était négatif et la coloscopie a retrouvé uniquement un adénome villosus de dysplasie de bas grade.

Au vu de leur gène et de l'étendue des lésions contre-indiquant une chirurgie, nous avons traité les deux premiers patients par trois séances de photoradiothérapie dynamique (PDT) toutes les trois



Fig. 3 : 1^{er} et 2^e patients après traitement.

POINTS FORTS

- La maladie de Paget extra-mammaire est une pathologie rare intéressant surtout les femmes âgées et se caractérise par un retard diagnostique d'environ 2 ans.
- La prévalence des néoplasies dans les MPEM est d'environ 30 %.
- La MPEM est une affection dermatologique souvent symptomatique à l'origine d'une gêne majeure chez des patients souvent âgés et ayant des comorbidités.
- Le traitement de la MPEM est complexe et doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.
- En pratique, il faut souvent temporiser, éviter des chirurgies délabrantes, apporter un confort temporaire par la PDT puis, dans les formes plus invasives ou plus à risque, opter pour la radiothérapie.

semaines avec obtention d'une réponse partielle et d'une nette amélioration des symptômes (**fig. 3**) et la troisième par radiothérapie superficielle avec une rémission apparemment complète.

Discussion

La MPEM est une affection dermatologique souvent symptomatique, à l'origine d'une gêne majeure chez des patients souvent âgés et ayant des comorbidités. Le traitement de référence est la chirurgie consistant en une excision large à l'origine de nombreuses séquelles esthétiques et fonctionnelles du fait des localisations de MPEM. De plus, les lésions histologiques de Paget s'étendent volontiers au-delà des marges cliniques et sont à l'origine d'un taux élevé de récurrences, d'où le développement de la chirurgie micrographique de Mohs. Récemment, des traitements conservateurs tels que la PDT, le laser, la radiothérapie ont été proposés comme alternatives thérapeutiques dans ces situations compliquées.

La PDT est un traitement non invasif reposant sur l'interaction entre un agent photosensibilisant (protoporphyrine IX) et une source lumineuse de longueur

d'onde sélective. Cette interaction est à l'origine d'une cascade de réactions cytotoxiques permettant une destruction locale. Elle est utilisée en dermatologie depuis une quinzaine d'années dans le traitement des lésions précancéreuses ou cancéreuses, telles que les kératoses actiniques non hyperkératosiques du visage et du cuir chevelu, les carcinomes basocellulaires superficiels non récidivants du tronc, des membres et du cou et les carcinomes intra-épidermiques non pigmentés en cas de contre-indication à la chirurgie chez les sujets immunocompétents [13]. Elle est simple d'utilisation en milieu hospitalier ou libéral mais est souvent douloureuse pour le patient. Les effets indésirables sont essentiellement locaux avec un risque d'œdème, érythème, pigmentation et pustules au moment ou dans les suites de la séance.

Dans la MPEM, la PDT semble avoir une efficacité partielle ou complète chez la plupart des patients avec une nette diminution des symptômes à type de prurit et brûlures. En revanche, il existe très peu de données sur la durabilité de la réponse thérapeutique. Il a été suggéré que son efficacité dépend de plusieurs facteurs tels que la localisation de la lésion, la présence d'un carcinome sous-

jacent et le phototype du patient [14]. Compte-tenu du faible niveau de preuve disponible concernant le traitement de la MPEM par PDT dans la littérature, il est difficile de la positionner dans l'arsenal thérapeutique. Néanmoins, en raison de la morbidité chirurgicale et du risque de récurrence élevé, cette thérapeutique semble prometteuse.

Parmi les autres traitements conservateurs, le laser CO2 ainsi que la radiothérapie réalisée à des doses minimum de 50 à 60 Gray avec des marges de 2 à 5 cm peuvent être proposés avec néanmoins un taux de récurrence élevé. Un traitement local par Imiquimod appliqué 3 fois par semaine pendant 4 à 17 semaines peut être proposé en situation néoadjuvante avant une chirurgie ou en cas de contre-indication à la chirurgie.

■ Conclusion

Le traitement de la MP reste difficile. Un algorithme thérapeutique a été proposé par exérèse chirurgicale en première intention ou par traitement conservateur (laser, radiothérapie, PDT) en cas de contre-indication à la chirurgie.

En pratique, il faut souvent temporiser, éviter des chirurgies délabrantes, apporter un confort temporaire par la PDT

puis, dans les formes plus invasives ou plus à risque, opter pour la radiothérapie mais avec des énergies superficielles associant souvent photons et électrons.

BIBLIOGRAPHIE

1. KANITAKIS J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007;21:581-590.
2. LAM C, FUNARO D. Extramammary Paget's disease: summary of current knowledge. *Dermatol Clin*, 2010;28:807-826.
3. MCDANIEL B, BROWN F, CRANE JS. Extramammary paget disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493224/>
4. SMITH KJ, TUUR S, CORVETTE D *et al*. Cytokeratin 7 staining in mammary and extramammary Paget's disease. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*, 1997;10:1069-1074.
5. OHNISHI T, WATANABE S. The use of cytokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol*, 2000;142:243-247.
6. BROWN HM, WILKINSON EJ. Uroplakin-III to distinguish primary vulvar Paget disease from Paget disease secondary to urothelial carcinoma. *Hum Pathol*, 2002;33:545-548.
7. PLAZA JA, TORRES-CABALA C, IVAN D *et al*. HER-2/neu expression in extramammary Paget disease: a clinicopathologic and immunohistochemistry study of 47 cases with and without underlying malignancy. *J Cutan Pathol*, 2009;36:729-733.
8. ZHANG C, ZHANG P, SUNG CJ, Lawrence WD. Overexpression of p53 is correlated with stromal invasion in extramammary Paget's disease of the vulva. *Hum Pathol*, 2003;34:880-885.
9. YOSHII N, KITAJIMA S, YONEZAWA S *et al*. Expression of mucin core proteins in extramammary Paget's disease. *Pathol Int*, 2002;52:390-399.
10. CHANG K, LI GX, KONG YY *et al*. Chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 are associated with tumor aggressiveness and prognosis in extramammary Paget disease. *J Cancer*, 2017;8:2471-2477.
11. LEE SJ, CHOE YS, JUNG HD *et al*. A multicenter study on extramammary Paget's disease in Korea. *Int J Dermatol*, 2011;50:508-515.
12. SOPRACORDEVOLE F, DI GIUSEPPE J, DE PIERO G *et al*. Surgical treatment of Paget disease of the vulva: prognostic significance of stromal invasion and surgical margin status. *J Low Genit Tract Dis*, 2016;20:184-188.
13. QUEIRÓS C, GARRIDO PM, MAIA SILVA J *et al*. Photodynamic therapy in dermatology: beyond current indications. *Dermatol Ther*, 2020;33:e13997.
14. LI Q, GAO T, JIAO B *et al*. Long-term follow-up of *in situ* extramammary Paget's disease in Asian skin types IV/V treated with photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol*, 2010;90:159-164.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.