

## MEME BAŞININ PAGET HASTALIĞI

Derleme

Yücel ARITAŞ\*

**Özet:** Paget hastalığı çeşitli açılardan tartışmalıdır. Gelişmesi hakkında iki ana teori vardır. 1) Epidermotropik teoriye göre, duktal kanser hücreleri meme başı epidermisine doğru hareket ederler. 2) Malign keratinositlerin in situ görünümü, meme kanserinin multisentrik özelliği ile ifade edilebilir. Burada literatür gözden geçirildi. Klinik, histolojik (klasifikasyon dahil), histoşimik ve elektron mikroskopik gözlemler ve tanı yöntemleri tartışıldı. Tedavideki zıt uygulamalarla da ilgili olarak bu hastalıkta tanı genellikle geç konulmaktadır. Meme başı lezyonuna ek olarak lokal veya yaygın in situ tipte duktal karsinoma veya invaziv tümör olabilir. Lenf nod metastazı çok önemli prognostik faktör olarak görülmektedir. Ayrıca radikal mastektomi ve modifiye radikal mastektomi ile lokal eksizyon ve adjuvan radyoterapinin yararları incelendi.

**Anahtar Kelimeler:** Meme başının paget hastalığı, meme kanseri

Meme başının Paget Hastalığı (MPH) 1874 yılında James Paget tarafından geniş olarak tartışılmış, meme başının ekzeması ile zeminde bulunan meme kanseri arasında ilişki belirlenmiştir (16). MPH histolojik olarak bü-

### Paget's disease of the nipple

**Summary:** Paget's disease of the nipple, remains in several respects enigmatic. The two main theories of its origin are 1) Epidermotropic: ductal cancer cells migrating to the epidermis of the nipple, and 2) in situ appearance of malignant keratinocytes expressing the multicentricity of breast cancer. The literature is reviewed. Clinical, histologic (including classification), histochemical and electron microscopy observations and diagnostic considerations are discussed. Diagnosis is often delayed, with adverse consequences for treatment. The nipple lesions may be accompanied by ductal carcinoma of local or more extensive in situ type or invasive tumor. Lymph-node metastasis seems to be the most important prognostic factor. The merits of radical mastectomy, modified radical mastectomy and local excision with adjuvant radiotherapy are also considered.

**Key words:** Paget's disease of the nipple, breast cancer.

yük, açık renkli intraepidermal malign Paget hücreleriyle karakterizedir (16). Bu hücrelerin histogenezi tartışmalıdır. İki temel teori vardır:

1) *Epidermotropik teori* : Paget hücreleri orijin olarak, duktal kanser hücrelerinin duktus

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Profesörü.

bazal membranı boyunca meme başı epidermisine göç etmesi ile karakterizedir.

2) *In situ transformasyon*: Paget hücreleri, in situ malign keratinocyte'lerdir, dolayısıyla MPH bağımsız bir in situ karsinomdur, meme kanserindeki multisentrite olayının bir kısmını oluşturur (13). MPH'da patogenetik hipotezlerdeki farklılığa paralel olarak, tedavi konusunda da farklı görüşler vardır. Bu derlemede, özellikle hastalığın patogenezi ve tedavisine daha fazla önem vererek literatür gözden geçirilmektedir.

#### KLİNİK

*Insidens*: MPH, tüm meme kanserlerinin %0.5-4.3'ünü oluşturur (1, 5, 8, 9, 12, 14).

Semptomlar ve klinik bulgular: MPH hemen her zaman tek taraflıdır, meme başı ve areolada sınırlıdır, hafif eritematöz ve kabuklu alanlar gösterir, eksudasyonlu da olabilir (ekzematoid lezyon). Lezyon hemen her zaman ilk önce meme başında görülür, daha sonra areolaya yayılır, nadiren çevredeki deriyi de tutar. Erken belirtileri belirgin değildir, iyileşen fakat daha sonra nükseden ve ilerleyen vesiküller dikkati çeker (14). Seröz ve kanlı akıntı, genellikle geç safhalarda görülür. Meme başında ülserasyon ve yıkım (erozyon) dikkati çekebilir. Meme başında retraksiyon olabilir, fakat karakteristik değildir, alttaki tümöre bağlı olarak gelişen adezyonlar bunların sebebidir (1, 9, 14). Kaşıntı ve ağrı % 25 vakada erken ve dikkati çeken semptomlardır (1, 12, 14).

Meme kanserine ek olarak ekzematoid lezyonun tesbiti Paget hastalığını telkin eder. İnspeksiyon ve palpasyon bulgusu olarak üç değişik klinik tarif edilmiştir: 1) Meme başı değişiklikleri 2) Memebaşı değişikliklerine ek olarak, memede palpabl tümör mevcudiyeti 3) Sadece memede tümör mevcudiyeti (subklinik MPH). Sonucuda MPH, mastektomi spes-

meninde aksidental olarak bulunmaktadır (2, 5, 8, 12). Klinik MPH'nın % 50'sinde palpabl meme tümörü vardır. Diğer % 50'sinde ise değişiklikler sadece meme başında sınırlıdır (1, 2, 8, 12, 14, 17, 19, 21). Birçok seride MPH, palpabl tümürlü memelerin 1/5'inde vardır (1, 2, 9, 12, 14, 17, 21). Bu vakalarda birlikte bulunan meme tümörü meme başına komşu olmayabilir (4, 12, 14).

*Yaş*: İlk 30 yaşta görülmesi çok nadirdir. Ortalama yaş standart meme Ca'dan 5-10 yıl daha fazla olup 53-59 yaşları arasındadır (1, 2, 5, 12).

*Menstruel durum*: MPH'lı hastaların 1/3'ü premenapozaldır. Doğum yapmayan kadınlarda daha sıktır (14). Bebeğini emziren kadınlarda MPH'a ilaveten daha yüksek insideste palpabl tümör tesbit edilir (1).

*Histoloji*: Meme lezyonu, ışık mikroskopunda malign görünümlü büyük-yuvarlak veya ovoid intraepidermal hücreler gösterir, bunlar açık sitoplazmalıdır. Büyük polimorfik ve hiperkromatik nukleus ve büyük nukleolus ihtiva eder. Buna Paget hücresi denir (1, 8, 16). Diastaza rezistan PAS pozitif granüller ve Dopa reaksiyonu negatif mitoz sık olarak dikkati çeker (1, 11).

Paget hücreleri tek olarak bazal epidermal hücreler arasında yer alır, küçük topluluklar bazen duktal veya glandular yapılar oluşturabilir. Paget tipi hücre sayısı değişiktir, çok az izole hücre tesbit edilebileceği gibi epidermis Paget hücreleriyle tamamen işgale uğrayabilir (2, 12, 13). İleri vakalarda ülserasyon görülür. Paget hücreleri koriumu invaze etmez. Çevredeki epidermis, sıklıkla hiperplastiktir ve hiperkeratoz içerir (2, 12).

Histoşimik ve immunohistoşimik araştırmalar: İmmunofloresan ve immunoperoxidase teknikleri Paget hücrelerinin kasein, karsinoembriyonik antijen, sitokeratin, epitelial membran

antijenleri, süt yağ globülleri ve lektinlerle pozitif boyandığını göstermiştir (4, 10, 11, 25). Bu sonuçlar, Paget hücreleri antijenlerinin glanduler epitel için tipik olduğunu gösterir ve epidermotropik teoriyi destekler.

Her ne kadar immuno-şimik veriler Paget hücrelerinin meme orijinli olduklarını kuvvetle telkin ederse de mümkün olan diğer alternatif bir izah da, meme başının bazal epidermal hücrelerinin, bilinmeyen stimuluslara cevap olarak, tipik apokrin ve meme kanalı özelliklerini kazanabilmesidir. Bu alternatif görüş, kazein ihtiva eden, bazalde lokalize, Paget hücreleri morfolojik özelliğini taşımayan epidermal hücrelerin durumunu izah eder. Bu hücreler Pre-Paget hücreleri olmalıdır (4). Bu düşünce Paget hücrelerinin replikasyona uğradığı gözlemine de destekler (20).

*Elektron Mikroskopi:* MPH'ın ultrastrüktürel çalışması çok az vakada uygulanmıştır (13, 18, 22). Elektron mikroskopunda, büyük açık renkli Paget hücreleri, çok sayıda sitoplazmik organeller (serbest ribozomlar, düz ve pürüzlü endoplazmik retikulum, lizozomlar, çok sayıda büyük mitokondri ve Golgi membranları) ihtiva eder (22).

Hücre membranı mikrovilliler ve desmozomal eklentiler gösterir, Paget hücresine yakın epitelial hücreler çok az desmosom gösterir. Paget hücreleri ile melanositler arasında desmosomal bir eklenti yoktur (13). Hem keratinositleri, hem de Paget hücrelerini andıran anormal hücreler de görülebilir (13, 22). Bunlar belki de pre-Paget hücrelerdir (13). Bu gözlem, Paget hücrelerinin in situ orjinini destekler.

*Patogenez:* Paget, meme, başındaki lezyonu neoplastik olarak kabul etmemiş, superfisiyel hastalığın gerideki yapıları etkileyerek, aylar sonra dejenerasyona yol açtığını ve kanser oluştuğunu bildirmişti. Ancak bu görüş günümüzde kabul edilmemektedir. MPH'ın etyolo-

jisinde intraduktal kanserin bulunduğu bu aşrın başlarında bildirildi (16). Muir, intraduktal meme karsinomunun, subpapiller epidermise doğru intraepitelial yayılımına dair (Paget hücreleri) kuvvetli histolojik deliller bildirdi (16). Bu görüş epidermotropik teoriyi destekler. Bu teori aynı zamanda yeni histoşimik çalışmalarla da kuvvet kazanmıştır. Burada Paget hücreleri antijenleri meme orijinli hücrelerine benzemektedir (5, 10, 11, 18).

Epidermotropik teori, MPH'la birlikte merne zemininde de Ca bulunabileceğini telkin eder. Meme Ca ile birlikte olmayan MPH vakaları çok az yayınlanmıştır.

MPH nedeniyle 209 vakaya mastektomi uygulanmış, ancak histolojik muayenede sadece 6 vakada zeminde Ca bulunamamıştır (2). Diğer serilerde de benzer ve bağımsız MPH'lı 12 vaka yayınlanmıştır (13, 16). Bu gözlemlere göre, MPH bağımsız ve insitu bir karsinomdur, birçok ultrastrüktürel çalışma da bu görüşü desteklemektedir (13, 22). Daha önce de işaret edildiği üzere, ultrastrüktürel ve immunohistoşimik veriler tam açık olmayıp, MPH'nin patogenezi hala tartışmalıdır.

*Klasifikasyon:* Histolojik muayeneye göre, klinik MPH 4 evreye ayrılır. Evre 0: MPH epidermiste sınırlıdır, zeminde duktal karsinoma in situ yoktur (MPH in situ). Evre 1: MPH, meme başının hemen gerisinde sınırlı, non-invasiv duktal karsinom ile birlikte (Lokal hastalık). Evre 2: MPH, çok geniş, in situ duktal karsinoma ile birlikte. Evre 3: MPH'a invaziv duktal karsinoma eşlik etmektedir. Evre 0'ın varlığı patogenez olarak tartışmalıdır. Evre 1 ve 2'de genellikle palpabl tümör yoktur. Bu iki evre tüm vakaların % 50'sini oluşturur (12, 14, 17). Evre 3'de hemen her zaman palpabl tümör vardır ve bu safhada 2/3 hastada aksiller lenf nodu metastazı da bulunur (1, 2, 12, 14).

## TANI

Meme başında ekzema veya sadece vesiküller erupsiyon aksi ispat edilinceye kadar MPH olarak yorumlanır (14). Tanı biyopsi ile doğrulanır. Papiller bölgede, başka bir sebep olmaksızın, ağrı ve kaşıntı mevcudiyeti MPH'ı kuvvetli olarak telkin eder ve mamografi dahil geniş incelemeyi gerektirir. Eksfoliativ sitolojide Paget hücrelerinin gösterilmesi faydalıdır ancak negatif bulgu MPH'yı ortadan kaldırmaz (8). Şüphe varsa doku biyopsisi yapılmalıdır.

Mamografide subareolar mikrokalsifikasyon % 60 hastada mevcuttur (5). Zeminde tümoral kitle varsa mamografi bu yönden yardımcıdır. Ayırıcı tanıda; kronik ekzema, kontakt dermatit, benign intraduktal papilloma, basal hücreli karsinoma, amelanotik melanoma, sifilitik şankr, Bowen hastalığı ve kronik akıntı nedeniyle meme başında ekzematoid değişikliklere yol açan major meme kanalı ektazisi dikkate alınmalıdır (2, 9, 12, 14, 19).

Erken meme Ca'larda, lampektomi'den sonra epidermotropik teoriye göre, lokal nüks olarak MPH görülmesi nadirdir. Son bir raporda, erken meme Ca'nın lokal eksizyon + radyoterapi ile tedavisini takiben 35 vakanın 3'ünde (%8) MPH özelliğinde nüks görülmüştür. MPH'yı malign melanomadan ayırtmak için immunohistoşimik araştırmalar yapılmalıdır (5, 10, 11, 15).

## TEDAVİ

### *Mastektomi:*

Epidermotropik teoriye göre, hastalığın evresi de dikkate alınarak, mastektomi standart tedavi olmalıdır (1, 2, 5, 8, 9, 12, 14, 17, 19). Çeşitli çalışmalarda, radikal mastektominin en sık uygulanan tedavi olduğu anlaşılmaktadır. Ancak, palpabl kitlesi olmayan, tek şikayet olarak meme başı akıntısı bulunanlarda natürel gidiş, palpabl tümörü olanlardan fark-

lıdır. Histopatolojik olarak, zeminde palpabl kitle bulunmayan vakaların % 65-100'ünde tümör noninvasiv'dir. Buna mukabil palpabl kitle mevcudiyeti halinde % 90-100 vakada invaziv karsinoma vardır (1, 2, 4, 19). Sadece meme başı akıntısı olanların ancak % 0-8.3'ünde aksiller lenf nod metastazı varken, palpabl tümöre sahip vakaların % 50-66'sında metastaz bulunur (1, 2, 12, 17).

Çok az sayıda yazar, MPH'nın klinik sonuçlarını histolojik tasnifle korrele edebilmiştir. En geniş MPH serisinde (209 vaka), 5 yıllık yaşam noninfiltran intraduktal Ca'da % 100'dür (2). Bu sonuç diğer raporlara da uyar (1, 19). 10 yıllık hayat süresi ise % 91-100'dür. Invasiv tip Ca'da ise aksiller lenf nodları negatif ise 10 yıllık yaşam % 43.5, lenf nodları pozitif ise % 9.9 dur (1, 2, 19).

Meme Ca'nın diğer tiplerinde de olduğu üzere lenf nod metastazı, MPH'da en önemli prognostik faktördür (1, 2, 12, 17, 19). 10 yıllık yaşam lenf nodu negatif ise % 79, pozitif ise % 28'dir (12). Diğer yazarlara göre ise, memede palpabl kitle yoksa ve aksilla negatif ise 10 yıllık yaşam % 94.5, aksiller nodlardan sadece I-III seviyesi tutulmuşsa bu oran %40-75'dir (2, 19).

133 vakalık bir seride, bütün vakalar radikal mastektomi ile tedavi edilmiş, intraduktal Ca'ların sıklıkla multisentrik, diffuz ve geniş oldukları dikkate alınarak hastalığın evresine bakılmaksızın bu yöntem önerilmiştir (12). Sadece meme başı akıntısı bulunan 26 vakanın 3'ünde aksiller lenf nodlarında metastaz bulunmuştur.

Hiç bir seride ön seçimsiz olarak radikal mastektomi ve modifiye radikal mastektomi tedavi sonuçları karşılaştırılmamıştır (3). Yazarlar genellikle meme başı akıntısı olan vakalarda, modifiye radikal mastektomiyi önermişlerdir. 50 vakalık bir seride, 25 vakaya radikal mastektomi, 12'sinde modifiye radikal mastekto-



mi, 13'üne de basit mastektomi veya lokal eksizyon uygulanmıştır. Modifiye radikal mastektomi ile, palpabl tümörlü, invaziv karsinomlu hastalarda dahi radikal mastektomi ile eşdeğer sonuçlar elde edilmiştir (19). 32 vakalık modifiye radikal mastektomi serisinde yine aynı şekilde, radikal mastektomi kadar başarılı sonuçlar sağlanmıştır (5). Standart meme Ca tedavisi konusundaki veriler de bu sonucu desteklemektedir (3, 6).

MPH'da postoperatif radyoterapinin etkisi konusunda tecrübe azdır. Radikal mastektomi + Radyoterapi uygulanan 37 hasta ile, tek başına radikal mastektomi uygulanan 43 hastanın kür oranları arasında fark bulunamamıştır (1). İnvaziv tip MPH'da tedavi protokolü (adjuvan kemoterapi, hormon tedavisi) infiltratif duktal karsinoma ile aynıdır (2, 12, 19).

#### Konservatif tedavi:

MPH'da memeyi koruyan cerrahi tedavi yöntemleri konusunda tecrübe azdır (6). 19 MPH'lı vakadan sadece meme başı değişikliği olan 5 vakada meme başı eksizyonu ve alttaki meme dokusundan geniş eksizyon yapılmış hepsi de nüksüz 5 yıl yaşamıştır. Geri kalanlardan 8'ine basit mastektomi yapılmış, bunlarda da 5 yılda % 100 kür elde edilmiştir (19). Her ne kadar lokal eksizyon da, basit mastektomi kadar etkili olarak hastalığı kontrol edebiliyor ise de, tüm MPH'da tavsiye edilmez. Çünkü duktal karsinoma in situ'da multisentrite riski yüksektir (12). Bu çalışmada eksternal radyoterapinin etkisi araştırılmamıştır. Tutulan papillo alveolar kompleksin lokal eksizyonunun (konizasyon) erken safhadaki MPH'da mastektomiye alternatif olabileceği de savunulmuştur (23).

Duktal karsinoma insitu'da radyoterapinin değeri, olayın sıklıkla multisentrik olması nedeniyle önemlidir (24). Palpabl tümörü olmayan vakalarda cerrahisiz tek başına radyoterapi sonuçları tatminkar değildir (7, 24).

MPH ile ilgili bir çok klinik çalışmada önemli hususlardan biri de tanıdaki gecikmedir. 12 aydan fazla gecikme nadir değildir (8). Bu gecikme önlenemediği takdirde hem prognoz daha iyi olması, hem de memeyi koruyan konservatif tedavi yöntemlerinin daha sık uygulanabilmesi mümkün olacaktır.

#### Kaynaklar

- 1- Ascensao AO, Marques MSJ, Capitaomor M: Paget's disease of the nipple. Clinical and pathological review of 109 female patients. *Dermatologica* 170: 170-179, 1985.
- 2- Ashikari R, Park K, Huvos AG, Urban JA: Paget's disease of the breast. *Cancer* 26: 680-685, 1970.
- 3- Baker RR, Montague ACW, Childs JN: A comparison of modified radical mastectomy to radical mastectomy in the treatment of operable breast cancer, *Ann Surg* 189: 553-559, 1979.
- 4- Bussolati G, Pich A: Mammary and extramammary Paget's disease. An immunohistochemical study. *Am J Path* 80: 1013, 1023, 1975.
- 5- Chaudary MA, Millis RR, Lane B, Miller NA: Paget's disease of the nipple: A ten year review including clinical, pathological and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat* 8: 139-146, 1986.
- 6- Fisher B, Montague E, Redmond C, et al: Comparison of radical mastectomy with alternative treatments of primary breast cancer. *Cancer* 39: 2827-2839, 1977.
- 7- Fourquet A, Campana F, Vielh P, et al: Paget's disease of the nipple without detectable breast tumor: Conservative management with radiation therapy. *Int J Radiation Biol Phys* 13: 1463-1465, 1987.

8- Freund H, Maydownik M, Laufer N, Durst AL: Paget's disease of the nipple. **J Surg Oncol** 9: 93-98, 1977.

9- Helman P, Kliman M: Paget's disease of the nipple. A clinical review of 27 cases. **Br J Surg** 43: 32-47, 1956.

10- Kariniemi AL, Forsman L, Wahlstrom T, et al: Expression of differentiation antigens in mammary and extramammary Paget's disease. **Br J Dermatol** 110: 203-210, 1984.

11- Kariniemi AL, Raemakers F, Lehto VP, Virtanen I: Paget' cells express cytokeratins typical of glandular epithelia. **Br J Dermatol** 112: 179-183, 1985.

12- Kister SJ, Haagensen CD: Paget's disease of the breast. **Am J Surg** 119: 606-609, 1970.

13- Lagios MD, Westdahl PR, Rose MR, Concannon S: Paget's disease of the nipple. Alternative management in cases without or with minimal extent of underlying breast carcinoma. **Cancer** 54: 545-551, 1984.

14- Maier WP, Rosemond GP, Harasym EL et al: Paget's disease of the female breast. **Surg Gynecol Obstet** 128: 1253-1263, 1969.

15- Menzies D, Barr L, Ellis H: Paget's disease of the nipple occurring after wide local excission and radiotherapy for carcinoma of the breast. **Eur J Surg Oncol** 15: 271-273, 1989.

16- Muir R: The pathogenesis of Paget's disease of the nipple and associated lesions. **Br J Surg** 22: 728-737, 1935.

17- Nance FC, De Loach DH, Welsh RA, Becker WF: Paget's disease of the breast. **Ann Surg** 171: 864-874, 1970.

18- Odonez NG, Awalt H, Mackay B: Mammary and extramammary Paget's disease.

An immunohistochemical and ultrastructural study. **Cancer** 59: 1173-1183, 1987.

19- Paone JF, Baker PR: Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. **Cancer** 48: 825-829, 1981.

20- Pierard-Franchimont C, Pierard GE: Replication on Paget cells in mammary and extramammary Paget's disease. **Br J Dermatol** 111: 69-74, 1984.

21- Rissanen PM, Holsti P: Paget's disease of the breast. The influence of the presence or absence of an underlying palpabl tumor on the prognosis and of the choice of treatment. **Oncology** 23: 209-216, 1969.

22- Sagabiel RW: Ultrastructural observations on epidermal cells in Paget's disease of the breast. **Am J Pathol** 57: 49-64, 1969.

23- Stehlin JS, de Ipoly PD, Greef PJ, et al: A ten year study of partial mastectomy for carcinoma of the breast. **Surg Gynecol Obstet** 165: 191-198, 1987.

24- Stockdale AD, Brierley JD, White WF, Folkes A: Radiotherapy for Paget's disease of the nipple: A conservative alternative. **Lancet** 16: 664-666, 1989.

25- Tamaki K, Ohara K, Furue M: Lectin-binding sites Paget's disease. **Br J Dermatol** 113: 17-24, 1985.