

Memenin Paget Hastalığı

Paget's Disease of the Breast: Case Report

Dr. Müzeyyen GÖNÜL,^a
 Dr. Seçil SOYLU,^a
 Dr. Arzu KILIÇ,^a
 Dr. Ülker GÜL,^a
 Dr. Ülker KARAGECE,^b
 Dr. Sezer KULAÇOĞLU^b

^a2. Dermatoloji Kliniği,

^b1. Patoloji Kliniği,

Ankara Numune Eğitim ve
 Araştırma Hastanesi, ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 29.09.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 20.02.2007

XXI. Ulusal Dermatoloji Kongresi'nde
 poster olarak sunulmuştur (2006).

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. MÜZEYYEN GÖNÜL
 Ankara Numune Eğitim ve
 Araştırma Hastanesi
 2. Dermatoloji Kliniği, ANKARA
 muzeyyengonul@yahoo.com

ÖZET Yetmiş yaşında kadın olgu, sol meme başında bir yıldır bulunan, tedaviye yanıtız, kaşıntılı yara için polikliniğimize başvurdu. Hastanın dermatolojik muayenesinde sol meme başı ve areolada yerleşmiş keskin sınırlı, eritemli üzerinde sarımsı krutların ve sızıntının izlendiği plak saptandı. Her iki meme ve aksiller bölgede herhangi bir kitle palpe edilmedi. Histopatolojik inceleme ve immünohistokimyasal boyamalar Paget hastalığı teşhisini doğruladı. Her iki memenin ultrasonografik incelemesinde ve mamografisinde patolojik bulgu saptanmadı. Memenin Paget hastalığı enfeksiyöz ya da enflamatuvar deri hastalıklarına benzeyebilen, glandüler diferansiasyon gösteren nadir gözlenen intraepitelyal bir karsinomadır. Memenin Paget hastalığı %82-92 oranında in situ veya invaziv duktal karsinoma ile birlikte dir. Bu yazıda memenin Paget hastalığı teşhis edilen bir olgu sunuldu ve ilişkili literatür gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler: Memenin paget hastalığı, meme kanseri

ABSTRACT Seventy-years old woman presented with itchy lesions on her left areolar region that had been present for one year and did not respond to any treatment. On her dermatological examination, a well-demarcated erythematous plaque with yellowish crusts on left nipple and areola was revealed. No palpable nodules were detected on breasts and axillary areas. The histopathological examination and immunohistochemical stainings revealed Paget's disease. The ultrasonography and mammography of bilateral breast revealed no pathology. The Paget's disease of the breast is a rarely seen intraepithelial carcinoma which shows glandular differentiation resembling the infectious or inflammatory diseases of the skin. The disease is associated with insitu or invasive ductal breast carcinoma in a rate of 82-92%. In this report, a case of Paget's disease of breast is presented and literature is overviewed.

Key Words: Paget's disease, mammary, breast neoplasms

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2008;18(4):233-6

Memenin Paget hastalığı meme kanserinin nadir görülen bir bulgusudur. Tüm meme kanseri olgularının yaklaşık olarak %2-3'ünü oluşturur. Klinikte meme başı ve areolada egzamatöz değişikliklerle kendini gösterir, kaşıntı, ülserasyon ve kanama eşlik edebilir. Kliniğinin egzama, psöriazis gibi enflamatuvar deri hastalıkları veya enfeksiyonlarla ayırıcı tanı gerektirmesi ve %82-92 oranında in situ veya invaziv duktal karsinoma ile birlikte olması nedeniyle önem taşır.^{1,2} Ancak nadiren altta yatan bir meme tümörü olmadan da görülebilir.³ Bu yazıda memenin Paget hastalığı saptanan bir olgu sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

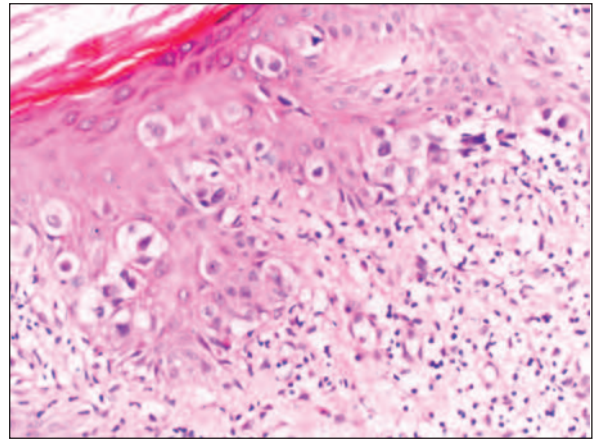
Yetmiş yaşında kadın olgu, sol meme başındaki bir yıldır devam eden kaşıntılı yara için polikliniğimize başvurdu. Daha önce gittiği merkezlerde egzama teşhisi konarak topikal tedaviler uygulanmıştı, fakat bu tedavilere yanıt alamamıştı. Hastanın öz geçmişinde iki kez geçirilmiş kalp operasyonu (kalp pili takılmış ve beş yıl sonra değiştirilmiş), sağ böbrek için yapılan nefrektomi operasyonu, hipertansiyon ve antihipertansif ilaç kullanımı öyküsü vardı. Ailesinde ve yakın akrabalarında meme kanseri öyküsü yoktu. Hastanın dermatolojik muayenesinde meme başını içine alıp medialde 0.5 cm, proksimalde ve lateralde 2 mm kadar areolaya doğru genişleyen, keskin sınırlı, eritemli, üzerinde sarımsı krutların ve sızıntının izlendiği plak mevcuttu (Resim 1). Yapılan meme muayenesinde herhangi bir kitle palpe edilmedi. Hastadan Paget hastalığı, psöriazis ve atopik dermatit ön tanılarını ile biyopsi alındı. Histopatolojik incelemede epidermis içinde iri nükleuslu, nükleolleri belirgin, şeffaf sitoplazmalı tümör hücreleri (Paget hücreleri) gözlemlendi (Resim 2). Yapılan immünohistokimyasal boyamada epitelyal membran antijen (EMA), sitokeratin ve düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin (LMW-sitokeratin) ile difüz, karsino embriyogenik antijen (CEA) ile fokal boyanma saptandı (Resim 3, 4, 5). Sitokeratin 20, östrojen reseptörü ve HMB-45 ile tümör hücrelerinde boyanma saptanmadı. Klinik ve histopatolojik bulgularla memenin Paget hastalığı teşhisi kondu. Hastanın yapılan rutin tetkiklerinde kan şekeri yüksekliği ve hipotiroidi saptandı. Endokrinoloji konsültasyonu ile antidiyabetik tedavi ve tiroid hormonu başlanarak kan şekeri ve tiroid hormon seviyeleri düzenlendi. Her iki meme için yapılan ultrasonografik incelemede ve mamografide meme kanseri düşündürecek herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın meme manyetik rezonans (MR) incelemesi kalp pili olduğu için yapılamadı. Hasta bu bulgularla genel cerrahi bölümüne konsülte edilerek total mastektomi planlandı. Ancak hasta diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalığı ve hipotiroidi gibi ciddi medikal hastalıklarının bulunması nedeniyle, tolere edemeyeceğini düşünerek operasyonu kabul etmedi.

TARTIŞMA

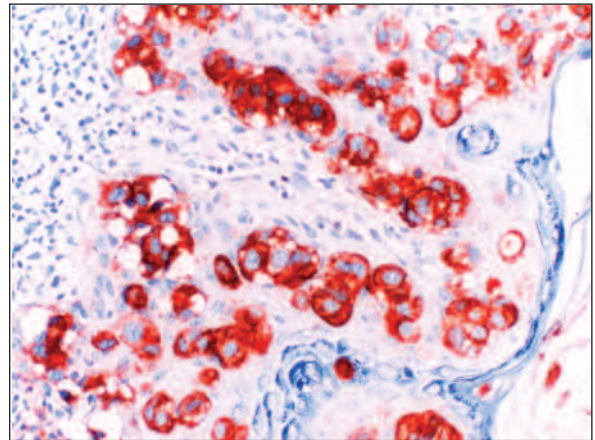
Memenin Paget hastalığı, ilk kez 1874 yılında Sir James Paget tarafından tanımlanmış meme başı ve



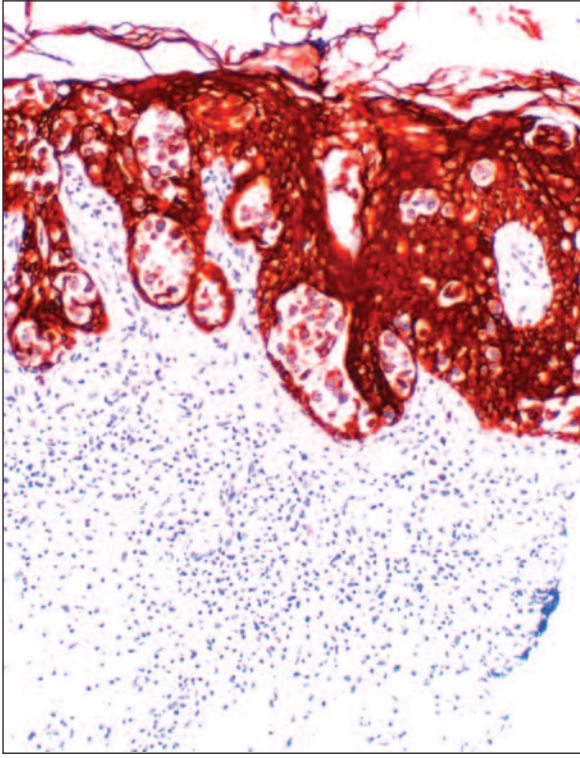
RESİM 1: Meme başında keskin sınırlı, eritemli üzerinde sarımsı krutların ve sızıntının izlendiği lezyon.



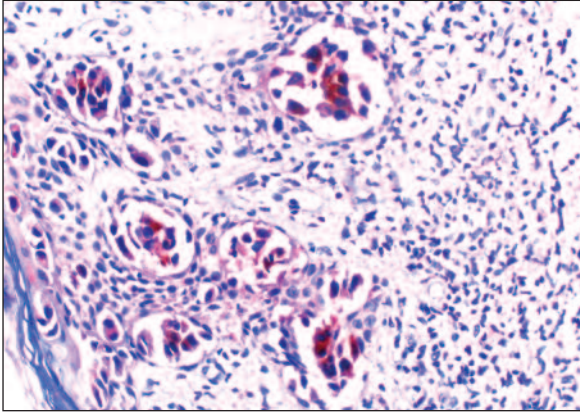
RESİM 2: Epidermis içerisinde iri nükleuslu, nükleol belirginliği olan, şeffaf sitoplazmalı tümör hücreleri. (HE, x200).



RESİM 3: Epidermis içerisindeki tümör hücrelerinde EMA pozitifitesi, (x400).



RESİM 4: Tümör hücrelerinde sitokeratin pozitivitesi (x100).



RESİM 5: CEA ile pozitif boyanan tümör hücreleri, (x200).

areolanın malign bir lezyonudur.³⁻⁶ Meme başı epidermisinin glandüler diferansiyasyon gösteren, atipik hücrelerle infiltrasyonu ile karakterizedir. Memenin Paget hastalığı teşhis edilen vakaların hemen hemen hepsi in situ ya da infiltratif duktal karsinoma ile birliktedir. Ancak memenin Paget hastalığı ile ilgili retrospektif çalışmalarda hastaların %40 kadarında tümör palpe edilemediği, hatta radyolojik incelemelerde de saptanamadığı belirtil-

mektedir.³ Klinik olarak herhangi bir patoloji görülmeyen bu olguların yalnızca %10-28'inde mastektomi sonrası meme dokusunun histopatolojik incelemesiyle meme kanseri tespit edilebilmektedir.⁷ Son yıllarda palpasyonla, meme ultrasonografi ve mamografisinde saptanamayan olgularda MR incelemesi ile gizli tümörlerin tespit edilebileceği ile ilgili yayınlar bildirilmektedir.⁸ Amano ve ark. memenin Paget hastalığı tespit ettikleri bir olguda klinik muayene, mamografi ve meme ultrasonografisi ile meme kanseri saptamamışlar, ancak memenin MR incelemesinde iki farklı kadranda diffüz segmental genişleme görerek, total mastektomi sonucunda olguda duktal karsinoma in situ saptamışlardır.⁹ Olgumuzda Paget hastalığı teşhis etmemize rağmen klinik ve radyolojik incelemelerimizde meme tümörü saptanamadı. Ancak hastamızda kalp pili bulunduğu için MR incelemesi yapılamadı. Hasta operasyonu kabul etmediği için olgumuzda meme karsinomunun eşlik edip etmediği bilinmemektedir. Memenin Paget hastalığı saptanan olgularda, mamografi ve meme ultrasonografisinde patoloji tespit edilemediğinde, herhangi bir kontrendikasyon bulunmuyorsa, mastektomi öncesi meme MR incelemesinin de yapılması meme kanseri tespit edilmesini sağlayabilir düşüncesindeyiz.

Klinik olarak egzama ya da psoriasis gibi eritemli, skuamli, enflamatuvar bir hastalık görüntüsünde olan memenin Paget hastalığı histopatolojik olarak epidermiste Paget hücreleri denilen soluk stoplazmalı, belirgin nükleolusları olan veziküler nükleuslu, büyük yuvarlak ya da oval tümör hücrelerinin bulunması ile tanınır.^{5,10,11} İmmünohistokimyasal çalışmalar paget hücrelerinin EMA pozitif (%100) olduğunu göstermiştir. Anti-EMA monoklonal antikorları insan sütü yağ globüllerinde bulunan, büyük kısmı protein fraksiyonunda olan 70 kd ağırlığında bir protein kompleksidir. Paget hücrelerinin EMA pozitif olması, Paget hastalığını Bowen hastalığı, egzama ve meme başınının diğer hastalıklarından ayırmada yardımcıdır.³ Bizim hastamızda da EMA boyası ile difüz boyanma izlenmiştir.

Paget hücrelerinin histogenezisi halen tartışmalıdır. İntraduktal ya da infiltratif duktal karsi-

nomaya sekonder olduğu ve Paget hücrelerinin duktal karsinomadan epidermise göç ettiği düşünülür. Ancak altta yatan bir meme kanserinin olmadığı durumlarda bu teori Paget hastalığı gelişimini açıklamaya yeterli değildir. Bu durumda intraepidermal karsinomanın meme dışı Paget hastalığındaki gibi geliştiği düşünülmektedir. Çünkü embriyolojik olarak memenin duktusları apokrin ter bezleri gibi gelişir ve apokrin epitel içerebilir. Bu nedenle bu epitelde tümör gelişimi olağan karşılanabilir.^{10,12} İntra-epidermal teoriyi destekleyen başka bir bulgu da, Paget hücreleri ile keratinositler arasında iyi gelişmiş hücreler arası köprülerin gösterilmiş olmasıdır.¹²

Paget hücreleri ile ilişkili bu teorilerin en önemli yansıması tedavi seçeneği üzerinedir. Memenin Paget hastalığı olan olgularda tedavi tartış-

malıdır. Sınırlı cerrahi eksizyon veya sınırlı eksizyona ek olarak radyoterapi veya tamoksifen tedavisi önerenlerin yanı sıra total mastektomi önerenler de bulunmaktadır.^{12,13} Bizim hastamızda mastektomi dokusunda malignite saptanma ihtimali (%10-28) düşünülerek total mastektomi planlandı. Ancak hasta bu hastalığı ile ilgili herhangi bir cerrahi girişim yapılmasını kabul etmedi.

Memenin nadir görülen bir malign neoplazmı olan Paget hastalığı olgusunu meme başının diğer hastalıkları ile çok kolay karışabilir. Bu nedenle, nonspesifik tedavilere yanıt vermeyen ve uzun süren olgularda bu tanının akılda bulundurulması gerektiğini hatırlatmak amacıyla olgumuzu sunuyoruz. Her zaman altta yatan bir tümörün klinik ve radyolojik olarak saptanamayabileceğini, ancak bu durumun Paget hastalığını ekarte

KAYNAKLAR

1. Connolly SM. Mammary and extramammary Paget's disease. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Dermatology In General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Company; 2003. p.813-7.
2. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataliotti L. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001;91:472-7.
3. Vielh P, Validire P, Kheirallah S, Campana F, Fourquet A, Di Bonito L. Paget's disease of the nipple without clinically and radiologically detectable breast tumor. Histochemical and immunohistochemical study of 44 cases. *Pathol Res Pract* 1993;189:150-5.
4. Fu W, Mittel VK, Young SC. Paget disease of the breast: analysis of 41 patients. *Am J Clin Oncol* 2001;24:397-400.
5. Sheen-Chen SM, Chen HS, Chen WJ, Eng HL, Sheen CW, Chou FF. Paget disease of the breast--an easily overlooked disease? *J Surg Oncol* 2001;76:261-5.
6. Nuralina L, Boztepe G, Atakan N. [Inflammatory diseases of the breast and the nipple] *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2006;16:14-22.
7. Sahoo S, Green I, Rosen PP. Bilateral paget disease of the nipple associated with lobular carcinoma in situ. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:90-2.
8. Olson JA Jr, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:411-5.
9. Amano G, Yajima M, Moroboshi Y, Kuriya Y, Ohuchi N. MRI accurately depicts underlying DCIS in a patient with Paget's disease of the breast without palpable mass and mammography findings. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:149-53.
10. Jones RE Jr. Mammary Paget's disease without underlying carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1985;7:361-5.
11. Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, Chapel KL, Andersson IT. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1993;189:89-94.
12. 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* 1984;54:545-51.
13. Polgár C, Orosz Z, Kovács T, Fodor J. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2002;94:1904-5.