

Meme başının “Paget” hastalığı: Dört olgu ve literatür derlemesi

Paget disease of the nipple: Case reports and literature review

Dr. Hüseyin Yüce Bircan / V.K.V. Amerikan Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü, İstanbul
Dr. M.Şükrü Aktan / V.K.V. Amerikan Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü, İstanbul
Dr. Yusuf Günay / Başkent Üniversitesi Genel Cerrahi Bölümü, İstanbul

İletişim adresi; Yusuf Günay Florence Nightingale Hastanesi, Organ Nakli Merkezi
Abidei Hürriyet cad No: 164 Şişli/ İstanbul. drygunay@yahoo.com

ÖZET

Meme başının Paget hastalığı nadir rastlanan bir meme tümörüdür. Söz konusu bu hastalık ilk kez 1874 yılında Sir James Paget tarafından tanımlanmıştır. Bu hastalığın tedavisinde ilk aşama günümüzde de cerrahi olarak kabul görmektedir. Genelde tercih mastektomi şeklindedir. Mastektomi ile birlikte aksiller diseksiyonun uygulanması ya da sadece basit mastektomi yapılması halen tartışma konusudur. Son yıllarda radyoterapinin gündeme gelmesi bu hastalıkta daha çok meme koruyucu cerrahi prosedürlerin de uygulanabilirliği düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Sonuçta Paget hastalığının meme koruyucu cerrahi yöntemler ile tedavisi literatür bilgileri içinde her geçen gün taraftar bulmaktadır. Bu çalışmada; cerrahi tedavisi klasik yöntemle yapılan 4 olgumuz nedeni ile “Meme Başının Paget Hastalığı” ile ilgili literatür bilgilerini gözden geçirmek ve tartışmak amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Paget hastalığı, meme başı-areola kompleksi

ABSTRACT

Paget disease of the nipple is a rare tumour of the breast. It was first described by sir James Paget in 1874. Surgery, as the first line of therapy is mostly accepted even today. Mastectomy is the current surgical option. Addition of axillary dissection is still debatable. Recently adjuvant radiotherapy have led to application of breast preserving surgical option. In conclusion breast preserving surgical therapy find proponents in literature as time goes by. In this study, four cases of surgically treated “Paget disease of the nipple” were presented and current literature was reviewed.

Key words: Paget's disease, nipple-areolar complex

GİRİŞ

2006 yılı verilerine göre A.B.D.'de bir yılda 275.000 yeni meme kanseri olgusunun ülke popülasyonuna eklendiği ve söz konusu bu hastalıktan her yıl 41.000 kişinin yaşamını yitirdiği rapor edilmektedir.

Meme başının Paget hastalığı ilk kez 1874 yılında Sir James Paget tarafından tanımlanmıştır (1). Meme kanserleri arasında % 0,5–4 oranında seyrek görülen malignitelerdendir (2,3). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte diğer meme kanserleri etkenleri ve risk faktörlerinden şüphelenilmektedir. Hastalığın histiyogenezinde epidermotrofi ve insitu transformasyon olmak üzere iki teori ileri sürülmektedir. İlk teoride intraduktal Paget hücrelerinin meme parenkiminden meme epidermisine doğru migratuar aktivite oluşturduğu, ikinci teori ise meme başındaki keratositlerin malign özellik kazanarak duktal yapılar aracılığı ile meme parenkimine doğru ilerlediği öne sürülmektedir (4,5). Sıklıkla duktal karsinoma in situ ve/veya meme parenkimi içinde invaziv tümörler ile beraberlik göstermektedir (5,6,7,8). Tümör, meme areolası ve meme başında rastlandığından bu teorilerden hangisinin daha çok

geçerli olabileceği konusunda görüş birliğine varılmamaktadır.

Klinik olarak, areola ya da meme başında egzamatoid değişiklikler, ülserasyon, eritem ve kaşıntı görülmektedir (9). Meme başının Paget hastalığı tanısı semptomlar başladıktan en az 6 ay sonra konulabilmektedir. Tanıda gecikmenin en önemli nedeni bu hastalığın kronik bir egzema şeklinde seyri nedeni ile uzun süre lokal tedaviler denenmesidir (Resim 1).

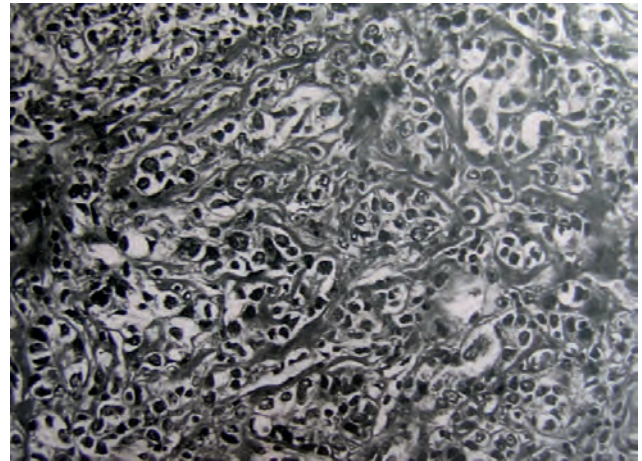
Bu hastalığın tanısı, lezyonu içine alan yöreden yapılan insizyonel biyopsi, kazıma veya epidermisten sürüntü örnekleme sonrasında histopatolojik olarak konulabilmektedir (Resim 2).

Kesitler incelendiğinde, stratifiye skuamöz epitelde yüksek nükleer sitoplazmik hızda seyreden pleomorfizme rastlanmaktadır (10). Meme başının tümoral infiltrasyonunun yanısıra nipple ve areola kompleksini izleyen duktuslarda komedo ya da solid tipte duktal karsinoma in situ ya da invaziv karsinoma yapılması görülebilmektedir (Resim 3).

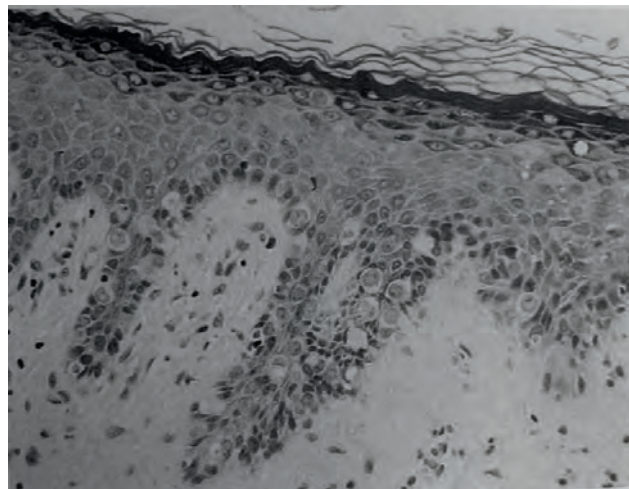
Bu durum, Paget hastalığında fokal risk faktörü olarak anlam kazanmaktadır. İmmunohistokimyasal metotlar ile yapılan incelemelerde "Toker" hücrelerinin görülmesi ve CK 7



Resim 1: Sağ meme başı ve areolayı tutan Paget Hastalığı



Resim 3: Paget hastalığında invaziv karsinom hücre kümeleri



Resim 2: Paget Hastalığı, epidermis içinde görülen iri kanser hücreleri (Large cells)

pozitifliği, hastalığın malign melanomadan ve epidermisin berrak hücrelerinden ayrılmasında ve tanının konulmasında yardımcı olmaktadır. Yüksek nükleer gradeli invaziv kanserlerde östrojen ve projesteron reseptörlerinin negatifliği sıklıkla görülebilmektedir (11). C-erbB–2 pozitifliği tümörün daha agresif seyirli olabileceğini aklı getirmektedir (12,13).

Radyolojik incelemelerinde bu hastalığın tanısına özgü standart bulguların olmadığı ileri sürülmektedir. Paget hastalığından şüphelenilen tüm olgularda, memede eşlik edebilen karsinomun tesbiti için mutlaka tanısız mamografik inceleme yapılmalıdır (14,15).

Birçok çalışmada meme başının Paget hastalığı tedavisinde meme başı eksizyonu, meme koruyucu cerrahi, mastektomi, ve/veya aksiler diseksiyon ve ayrıca tek başına radyoterapi gibi farklı yöntemler kullanıldığı gösterilmiştir (2,5).

Bu çalışmada histopatolojik inceleme sonucu meme başı



Resim 4: Paget hastalığında uygulanmış klasik tedavi yöntemi MRM

Paget hastalığı tanısı konulmuş ve cerrahi tedavi yapılmış dört olgu sunulması amaçlandı.

OLGULAR

1990 ile 2007 yılları arasında meme başının Paget hastalığı nedeni ile cerrahi tedavisi uygulanan 4 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. En genci 33, en yaşlısı 69 yaşında olan olgularımızın yaş ortalaması 52,5 dir. Olgular literatür bilgilerine paralel olarak meme başında kronik egzematöz lezyon ve areolanın bir kısmını içine alan sert nodülerite ile başvurmuşlardır. Ultrasonografi ve mamografi bulguları spesifik olarak nitelendirilmemiştir. Olgulardan üçünde preoperatif nipple ve areolayı içine alan kama şeklinde biyopsiler yapılmış birinde de ameliyathanede frozen ile tanıya ulaşılmıştır. Patoloji sonuçlarının meme başının Paget hastalığı olarak gelmesi üzerine hepsine klasik tedavi seçeneği olan modifiye radikal mastektomi uygulanmıştır. Histopatolojik inceleme sonrasında memenin diğer alanlarında tümör saptanmamış, aksilladan diseke edilen 9 ila 28 lenf bezinde metastaz saptanmamıştır. Bu olguların hiçbirine kemoterapi uygulanmamıştır. 1991 yılında ameliyat edilen ilk olgumuz ile birlikte 1993, 2004 ve 2007' de ameliyat edilen olgularımızın hiçbirinde lokal rekürrens gelişmemiş ve bu hastalığa bağlı mortalite kaybedilmemiştir.

TARTIŞMA

Memenin Paget hastalığı, meme kanserinin özel bir şeklidir. Literatürde 50–60 yaş arasında görüldüğü bildirilmektedir (15). Olgularımızda yaş ortalaması 52 olarak hesaplanmıştır. Meme başında egzematöz lezyon en sık görülen klinik bulgudur ve hastalarımızın ikisinde mevcuttu. Meme başı-areola kompleksinde izlenebilecek nonspesifik bulgular varlığında Paget hastalığını ekarte edebilmek için ayrıntılı fizik muayene ve insizyonel biyopsi mutlaka yapılmalıdır (9). Cerrahi tedavinin öncesinde en önemli aşama düzgün ve yeterli biyopsidir. Biyopsi, lezyonu ve meme başını içine alacak şekilde yapılmalıdır. Meme başı sekresyonunun



Resim 5: Meme başı ve areola eksizyonundan sonra rekonstrüksiyon

sitolojik incelemesi ile malign hücreler saptanabilir, ancak negatif sitoloji sonucu ile Paget hastalığı tanısı ekarte edilemez. Paget hastalığının tanısı daha çok klinik ve histopatolojik inceleme korelasyonu ile konulabilmektedir.

Görüntüleme tekniklerinin süratle geliştiği modern çağımızda söz konusu hastalık için radyoloji indirekt bulguları ile cerraha yol gösterebilme şansına sahiptir. Biyopsi ile tanı alan olgularda radyolojik görüntüleme yöntemlerinin amacı hastalığın meme başı dışında başka bir alanda malignite varlığını ortaya koyabilmektir (14). Ultrasonografik incelemede subareolar bölgede kitle, ciltte kalınlaşma, memenin herhangi bir yerinde kitle veya yapısal distorsiyon izlenebilir. Mamografide bulgular, ciltte kalınlaşma, meme başında retraksiyon, subareolar bölgede kitle ve/veya kalsifikasyon ile memenin herhangi bir yerinde kitle, kalsifikasyon ya da yapısal distorsiyon şeklinde olabilmektedir. 1991 yılında ameliyat edilen olgumuz dışında kalan olguların tümünde mamografi ve ultrasonografi tetkikleri yapılmıştır ve spesifik radyolojik bulgular saptanmıştır. Klinik bulgular Paget hastalığı ile uyumlu olmasına rağmen yaygın duktal karsinoma in situ varlığında dahi, kimi olgularda mamografik incelemede patoloji saptanmayabilir (14,15). Yapılan bir çalışmada memenin Paget hastalığı tanısı almış 106 olgunun 85'inde (%77) radyolojik bulgular tanımlanmış fakat 21'inde (%19) saptanmamıştır (15). Meme MRI, mamografik inceleme ile saptanamayan lezyonların tespitinde ve okült meme karsinomlarının tanısında faydalı olabilir. Ancak bazı olgularda MRI incelemede meme başı ve cilt tutulumu dışında lezyon saptanamayabilir (16).

Paget hastalığının ilk tedavisi cerrahidir. Uzun yıllar tek tedavi seçeneği olarak mastektomi kabul edilmiştir (Resim 4).

Lezyona eşlik eden invaziv ve/veya noninvaziv karsinoma varlığında meme başı-areola kompleksi tümü ile eksize edilebilir. Aynı seansta sentinel lenf nodu biyopsisi yapıp sonucuna göre de aksiller diseksiyon yapılabilir (2,5,17). Günümüzde radyoterapinin etkin bir adjuvan tedavi haline gelmesi söz konusu hastalıkta cerrahi tedavinin meme koruyucu şekli ile uygulanabilirliğinde yardımcı olmaktadır

(10,15,18). Aynı seansta veya adjuvan tedaviler bitiminden sonra rekonstrüktif cerrahi yöntemler ile meme onarılabilmektedir (Resim 5).

Hastalarımızın tümünde klasik cerrahi yaklaşım yöntemi seçilmiş ve modifiye radikal mastektomi operasyonu yapılmıştır. Mastektomi tekniğinin seçilmesinin nedeni bilindiği üzere meme başı-areola kompleksinin direkt aksiller lenfatikler ile ilişkisinin olduğu düşüncesidir. Birçok çalışmada, hastalarda mastektomi spesimenlerinin %20-40' ında sıklıkla mamografide tespit edilemeyen multifokal veya multisentrik komponent mevcuttur (2,3,7). Çalışmamızda ise olguların hepsinde histopatolojik incelemede tümörler tek odak şeklinde meme başına lokalize olarak saptanmışlardır.

Lokalizasyon göz önüne alınırsa, meme başı-areola kompleksi aksilla ile direk ilişkisi bulunan lenfo-anatomik özel bir yapı oluşturmaktadır. Hastalık saptandığı anda olguların yarısında aksiller lenf bezi tutulumu olması bu yapının önemini vurgulamaktadır. Sentinel lenf nodu biyopsisi aksiller lenf bezi diseksiyonunu rutin uygulamadan çıkarmıştır (15,19). Hiçbir olgumuzda aksiler lenf nodu metastazına rastlanmamıştır.

Sonuç olarak morbiditesi açısından radikal cerrahi girişimin meme koruyucu cerrahiye oranla daha yüksek olacağı yadsınamaz. Olgularımızda meme koruyucu cerrahi düşünülmemiş, doğrudan radikal cerrahi uygulanmıştır ve sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmamıştır. Literatürde Paget hastalığında meme koruyucu cerrahinin yeri her gün taraftar bulmaktadır. Çalışmadan amaç, klasik cerrahi yöntemlerin zamanla ve kanıt derecesi olumlu sonuçlara uygun metotlar ile tedavi planlarının değişebileceği ve uygulanabileceği düşüncesidir.

KAYNAKLAR

1. Velpeau A. On Disease of the Mammary Areola Preceding Cancer of the Mammary Region (translation by H. Mitchell). London: Sydenham Society, 1856. PMID: 9025452
2. Chaudary MA, Millis RR, Lane EB, et al. Paget's disease of the nipple: a ten-year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 8:139-46. PMID:2434164
3. Dixon AR, Galea MH, Ellis IO, et al. Paget's disease of the nipple. *Br J Surg* 1991; 78:722 -3. PMID. 1648987
4. Muir R. Pathogenesis of Paget's disease of the nipple and associated lesions. *BR J Surg* 1935; 22:728-737. PMID:
5. Yim JH, Wick MR, Philpott GW, et al. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Onc* 1997;4:287-92. PMID:9181226
6. Lagios MD, Westdahl PR, Rose MR, et al. Paget's disease of the nipple. Alternative management in cases without or with minimal extent of underlying breast carcinoma. *Cancer* 1984;54:545-51. PMID:6329506
7. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer* 2002;95(1):1-7. PMID: 12115309
8. Kollmorgen DR, Varanasi Js, Edge SB, et al.. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 171-177. PMID: 9704964
9. Osther PJ, Balslev E, Blichert-Toft M. Paget's disease of the nipple. *Acta Chir Scand* 1990;156:343-352. PMID :2162597
10. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, et al. Breast-conserving therapy for Paget's disease of the nipple. *Cancer* 2001;91:472-477. PMID: 11169928
11. Chen C, Sun L and Anderson B. Paget Disease of the Breast: Changing Patterns of Incidence, Clinical Presentation, and Treatment in the U.S. *Cancer* 2006; 107 (7): 1448-58. PMID: 16933329
12. McCann AH, Dervan PA, O'Regan M, et al. Prognostic significance of c-erbB-2 and oestrogen receptor status in human breast cancer. *Cancer Res* 1991;51(12):3296-3303. PMID :1674898
13. Lovekin C, Ellis IO, Locker A, et al. c-erbB-2 oncoprotein expression in primary and advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1991;63(3):439-443. PMID:1672254
14. Zakaria S, Pantvaidya G, Gosh K, et al. Paget's disease of the breast: accuracy of preoperative assessment. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;102(2):137-42. PMID: 17028984
15. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):513-521 PMID: 18240020
16. Friedman EP, Hall-Craggs MA, Mumtaz H, et al.. Breast MR and the appearance of the normal and abnormal nipple. *Clin Radiol* 1997;52:854-61. PMID :9392464
17. Paone JF, Baker RR. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer* 1981; 48:825-829. PMID : 6265059
18. Joseph KA, Ditkoff BA, Estabrook A, et al. Therapeutic options for Paget's disease: a single institution Long-Term Follow-up study. *Br J* 2007; 13 (1): 110-111. PMID: 17214812
19. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the Breast. *Ann Surg Oncol* 2007;14(3):1020-1023. PMID : 17195914