

Dr. Atilla Çökmez

AYIRICI TANI

Meme başının atipik ya da kontak (alerjik ya da irritan) dermatiti, genellikle hamilelik esnasında ve laktasyonda ya da uyuz hastalığını takiben ortaya çıkar. Meme başı dermatiti çoğu kez iki taraflıdır, lezyona bir sertlik eşlik etmez ve topikal kortikosteroid uygulamasına hızla cevap vererek iyileşme görülür. MPH' da ise lezyon genellikle tek taraflı, keskin sınırlı ve kronik gidişlidir. Eroziv adenomatosis (ya da meme başı adenomu) ayırıcı tanıda önem taşıyan, laktiferöz duktuslardan başlayan nadir bir benign tümördür. Meme başında seröz ve kanlı sızıntılı bir lezyon olup, ileri dönemlerinde eritamatoz, eroziv ya da kabuklu bir görünüm alabilir.^{2,8} Bu benign lezyon ile MPH'nin ayırımında son yıllarda dermascopy kullanımı önerilmektedir.¹² Bunların dışında; Bowen's hastalığı, psoriasis, meme başının hiperkeratozu, yüzeysel bazal hücreli karsinom, amelanotik melanom, intra-duktal papillom, duktal ektazi, pityriasis versicolor ve benign familial pemphigus da ayırıcı tanıda akla gelmelidir.^{2,8,13}

Bir kural olarak, meme başı ya da areoladaki kronik dermatozlar, özellikle üç haftalık topikal tedaviye rağmen halen varlığını sürdürüyor ise mutlaka biyopsi ile histolojik olarak değerlendirilmelidir. Uzamış topikal kortikosteroidli tedaviler tanıda gecikmeye sebep olabilmektedir.^{2,13}

MPH-MEME KANSERİ İLİŞKİSİ

MPH, olguların %92-100'ünde altta yatan bir meme kanseri ile ilişkilidir.^{4,14} Bu durum %30-60 olguda, areola yakınında ya da daha uzakta palpe edilebilen bir kitle ile ortaya çıkabileceği gibi, görüntüleme yöntemleriyle de (Mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans, termografi gibi) ortaya koyulabilir.¹⁵ Tümör invaziv ya da in-situ duktal olabilir. Genellikle areola yakınında yerleşir ve sıklıkla multifokal olma eğilimindedir.¹⁶ Lenf nodu tutulumu, palpe edilebilen tümörü olan olgularda daha sıktır (%50-84'e karşı %13). Çok nadir olarak tüm araştırmalara rağmen altta yatan bir tümör bulunamayabilir.¹⁷ Bu olgular evre 0 MPH olarak kabul edilirler ve "memenin meme dışı Paget hastalığı" biçiminde adlandırılırlar.¹⁸

PATOLOJİ

MPH, epidermisin parlak stoplazmalı, geniş hiperkromatik atipik nükleuslu epitelyal Paget hücreleri (PH) tarafından invazyonu ile karakterizedir. PH genellikle epidermisin alt tabakalarında yerleşirler ancak nadiren de merkezi lümenli gland benzeri yapılar oluştururlar. Üst epidermiste yerleştiklerinde, genellikle en üstteki boynuzsu tabakaya kadar izlenirler. Epidermis, orto ya da para-keratotik görünümde erode ya da hiperplastik olabilir. PH nadiren kıl folikülleri veya salgısal glandların ekskretuar duktuslarında yerleşerek basal hücreli karsinomu taklit ederler. Dermis polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve dilate vasküler yapılar ile beraber ödemli bir görünüm alabilir. Deri biyopsisinde bazen duktal karsinom izlenebilir.²

Histolojik olarak MPH, berrak hücre ile seyreden Bowen hastalığı ve Pagetoid melanom gibi cilt maligniteleri ile karışabilir. Bu gibi durumlarda immüno-histokimya ayırıcı tanıda çok

yarar sağlar. PH, cytokeratin-7, epitelyal membran antijeni (EMA), CEA ve gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFF-15) gibi antijen ekspresyonları gösterirler. Bununla birlikte yüksek MW keratini ve melanositik antijenler içermezler. Aynı zamanda birer onkoprotein olan c-erbB-2 (HER-2 neu) ve p53, hücre siklusu ile ilgili antijenler (p21, Ki67, cyclin D1), androjen reseptörleri ve bir transkripsiyon faktörü olan GATA3 eksprese ederler^{2,19} Genel olarak PH'nin immünohistokimyasal profili altta yatan karsinomaya çok benzemektedir.²

PAGET HÜCRELERİ

PH'nin nereden kaynaklandığı halen gizemini koruyan tartışmalı bir konudur. Günümüzde kabul gören güncel açıklama epidermotropik yayılım teoremidir. Buna göre, PH altta yatan meme kanserinden kaynaklanırlar ve laktiferöz kanallar boyunca ilerleyerek meme başı ve areolada epidermisi invaze ederler. Bu teoriyi destekleyen çeşitli kanıtlar vardır. Bunlar; hemen hemen tüm MPH olgularında altta yatan bir meme kanseri saptanması, PH ile altta yatan kanser hücrelerinin, epidermal keratinosidlerden farklı olarak ortak immünohistokimyasal fenotipe sahip olmaları ve meme başının konjenital yokluğuna rağmen MPH'nin gelişebilmesi olarak özetlenebilir. Son zamanlarda meme başı epidermisi içinde PH'ni çekebilme yeteneğine sahip epidermal keratinositler tarafından salgılanan bir motilite faktörü izole edilmiştir. "Heterogulin-a" adı verilen bu faktör, PH'ni eksprese eden HER2-neu reseptörünü bağlayabilmektedir.^{2,20}

Altta yatan bir meme kanseri olmayan nadir MPH olgularında (Evre 0), MPH epidermisteki Toker hücrelerinden gelişebilir. Bu hücreler meme başı ya da areola epidermisi içinde yer alan berrak sitoplazmalı hücreler olup, çeşitli antijenlerin (cytokeratin-7, GCDFF-15, EMA, CEA) PH ekspresyonu işlemine katılırlar ve PH hücrelerinin benign karşılığı olarak kabul edilirler.²¹

PROGNOZ

Tedavi edilmeyen olgularda, aşikar meme kanseri ortaya çıkmadan önce cilt lezyonları progresif bir biçimde yayılırlar. Bunu palpe edilebilen bir meme kitlesi, aksiller lenf nodları ve uzak organ metastazları izler. Beş ve on yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %59 ve %46 olarak tespit edilmiştir.²² Kötü prognozu etkileyen faktörler; palpe edilebilen meme tümörünün varlığı (sağ kalım %25-40'a karşı %82-92), aksiller lenf nodu varlığı (10 yıllık sağ kalım %26'ya karşı %76),¹⁴ histolojik tip (invazif karsinomlarda in-situ karsinomlara göre prognoz daha kötüdür), yaşın 60'tan az olması (genç yaşlarda palpe edilebilen tümör oranı daha yüksektir) olarak sıralanabilir.⁶ MPH olan invaziv meme kanserli hastaların prognozu olmayanlara göre daha kötüdür (10 yıllık sağ kalım %49'a karşılık % 64). Bu hasta grubunu içeren çeşitli serilerde, altta yatan invaziv meme kanseri genellikle daha kötü prognostik faktörler sergilemektedir.²³ Bu tümörler çoğunlukla kuvvetli (3+) c-erbB-2 ekspresyonuna sahip, östrojen ve progesteron reseptörleri negatif, aksiller lenf nodu metastazı yapmış, yüksek dereceli tümörlerdir.^{14,24,25}

Tüm bunlara karşın SEER veri tabanı esas alınarak yapılan bir analizde; c-erbB-2 faktörü dışarıda bırakıldığında, MPH ile ilişkili invaziv kanserlerin olmayanlara göre daha iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir. Aynı çalışmada, MPH olan invaziv meme kanserli olguların çok değişkenli analizinde lenf nodu metastazı öyküsü tüm sağ kalım ile anlamlı derecede ilişkili iken, c-erbB-2 durumu hastalısız sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur.²⁶ Bir başka çalışmada da; MPH olan invaziv meme kanserli hastalarda, aksiller lenf nodu metastazı riskinin arttığı, ancak diğer hastalık faktörleri için düzeltme sonrasında tek başına invaziv meme kanseri ile karşılaştırıldığında sağ kalım farkının olmadığı gösterilmiştir.²⁷

MPH varlığında altta yatan tümörün karakteri, standart duktal kansere göre kötü de olsa, sağ kalımı belirleyen esas faktörler; tümör boyutu ve aksiller lenf nodu metastazı varlığı

olarak belirlenmektedir.²⁴ 205 olgu üzerinde yürütülen bir çalışmada; MPH varlığında tümörün invaziv ya da non-invaziv oluşunun lenf nodu metastazı ya da prognoza bir etkisi olmadığı ve dermal invazyon varlığının da prognoza bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.²⁸

TEDAVİ

MPH' nın tedavisi meme kanseri tedavisindeki prensiplere paralel bir evrim geçirmiştir. Temel olarak tedavi altına yatan tümörün doğası ile ilişkilidir ve radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi gibi ek tedavileri de içerecektir.⁸ Tümörün boyutu, invazyon durumu, aksiller lenf nodu durumu, tümöre ve aksillaya yaklaşımı belirleyen temel faktörlerdir. Geçmiş yıllarda tümörün prognostik faktörlerindeki kötülük nedeniyle, radikal ya da modifiye radikal mastektomi tercih edilen tedavi biçimiydi. 1987 EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) verileri sonrasında, altına yatan kanserin invaziv olmaması durumunda meme başı ve areolayı da içeren konik eksizyon biçiminde (santral lumpektomi) konservatif tedavi seçeneği gündeme geldi ve mastektomi ile sonuçlarında bir farklılık olmadığı ortaya koyuldu.²⁹ 104 olgu üzerinde yürütülen bir çalışmada, uygulanan cerrahi tipinin hastalısız sağ kalım üzerinde bir etkisi olmadığı gösterildi.⁶ 1738 MPH olgusu içeren bir seride, altına yatan tümörün invaziv ya da non-invaziv olduğu her iki hasta grubunda da mastektomi ve santral lumpektomi arasında sağ kalım farkı olmadığı saptandı.²⁴

Bununla birlikte bir meta-analiz sonuçlarına göre de; meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda, lokal yinleme anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.³⁰

Son yıllarda gelişen onkoplastik teknikler, santral lumpektomi sonrası oluşan defektin estetik bir biçimde kapatılmasını mümkün kılmıştır.³¹

Tüm bu verilere rağmen geniş serilerde, MPH söz konusu olduğunda, altına yatan tümörün non-invaziv ya da palpe edilemiyor olması mastektomi oranlarını %80'lerin altına indirmemiştir. Aynı evrede MPH içermeyen tümörler söz konusu olduğunda mastektomi oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.^{6, 24}

MPH görülme sıklığını yıllar içinde giderek azaldığı ve MPH olgularında artan oranlarda meme koruyucu cerrahi ve sentinel aksiller lenf nodu uygulandığı gözlenmektedir.³²

ÖZEL DURUMLAR

Erkek memesinde Paget hastalığı nadir bir durumdur.³³ Histolojik özellikler ve semptomlar kadınlar ile bir farklılık göstermez ancak semptomların başlangıcı ile cerrahi tedavi arasında geçen süre erkeklerde daha kısadır.^{2, 8} Prognoz, kadınlar ile karşılaştırıldığında daha kötüdür (5 yıllık sağ kalım %20-30'a karşın %30-50). Olguların yaklaşık olarak yarısında memede palpe edilebilebilen bir tümör ve aksiller metastatik lenf nodu mevcuttur. Prostat kanseri için östrojen tedavisi alan, Klinefelter sendromlu ya da jinekomastili erkeklerde MPH bildirilmiştir.³⁴ Erkeklerde kabul edilen tedavi modifiye radikal mastektomidir.⁸

MPH, meme kanseri için subkutan mastektomi yapılmış memelerde çok nadir de olsa görülebilir. Bu olgularda meme başı ve/veya areola eksizyonu gerekebilir. Kalıntı meme dokusunda tümör saptanabilir. Radyoterapi diğer bir tedavi seçeneğidir.³⁵

Invaziv ya da non-invaziv meme kanseri için yapılmış meme koruyucu cerrahi sonrasında da MPH görülebilir. Meme koruyucu cerrahi sonrasında meme başında oluşabilecek cilt lezyonları genellikle radyoterapiye sekonder olarak yorumlanır ve bu da olası bir Paget hastalığının tanısında gecikmeye neden olabilir.^{36, 37}

KAYNAKLAR

1. Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. St

- Bartholomew's Hosp Rep 1874; 10:87.
2. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. *JEADV* 2007; 21: 581-590.
 3. Dalberg K, Hellborg H, Warnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111(2): 313-319.
 4. Ashikari R, Park K, Huvos A, Urban JA. Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970; 26: 680-685.
 5. Chaudary M, Milis R, Lane E, Miller N. Paget's disease of the nipple: a ten years review including clinical, pathological and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 8: 139-146.
 6. Kawase K, DiMaio D, Tucker SL, Buchholz TA, Ross MI, Feig BW, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 1-7.
 7. Martin V, Pellettieri E, Gres D, Miller A. Paget's disease in an adolescent arising in a supernumerary nipple. *J Cutan Pathol* 1994; 21: 283-286.
 8. Kaelin CM. Paget Disease. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast*. 3rd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1007-1013.
 9. Franceschini G, Masetti R, D'Ugo D, Palumbo F, D'Alba P, Mule A, et al. Synchronous bilateral Paget's disease of the nipple associated with bilateral breast carcinoma. *Breast J* 2005;11: 355-356.
 10. Uçar AE, Korukluoğlu B, Ergül E, Aydın R, Kufldemir A. Bilateral Paget disease of the male nipple. *Breast* 2008; 17(3): 317-318.
 11. Kao GF, Graham JH, Helwig EB. Paget's disease of the ectopic breast with an underlying intraductal carcinoma: report of a case. *J Cutan Pathol* 1986; 13(1): 59-66.
 12. Errichetti E, Avellini C, Pegolo E. Dermoscopy as a Supportive Instrument in the Early Recognition of Erosive Adenomatosis of the Nipple and Mammary Paget's Disease. *Ann Dermatol* 2017 Jun; 29(3): 365-367.
 13. Aguayo-Carreras P, Bonilla-Garcia L, Perez-Lopez I. Paget's Disease of the Breast. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2017 Nov; 17(4): e487-488.
 14. Kothari A, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, et al. A Paget's disease of the nipple. A multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer* 2002; 95: 1-7.
 15. Frei K, Bonel H, Pelte M, Hylton N, Kinkel K. Paget disease of the breast: azfindings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol* 2005; 40: 363-

367.

16. Kollmorgen D, Varanasi J, Edge S, Carson W. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 171-177.
17. Viehl P, Validire P, Kheirallah S. 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: 150-155.
18. Pinero A, Illana J, Martinez-Barba E, Sola J, Parilla P. Extra-mammary Paget's disease of the breast: an unusual location with prognostic implications. *Breast* 2005; 14: 388-391.
19. Ozerdem U, McNiff JM, Tavassoli FA. Cytokeratin-7 negative Mammary Paget's Disease: A Diagnostic Pitfall. *Pathol Res Pract* 2016 Apr; 212(4): 279-281.
20. Schelfhout V, Coene E, Delaey B, Thys S, Page DL, De Potter CR. Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin- α , motility factor, and the HER receptor family. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 622-628.
21. Toker C. Clear cells of the nipple epidermis. *Cancer* 1970; 25: 601-610.
22. Salvadori B, Fariselli G, Saccozzi R. Analysis of 100 cases of Paget's disease of the breast. *Tumori* 1976; 62: 529-535.
23. Wolber RA, Dupuis BA, Wick MR. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in mammary and extramammary Paget's disease. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 243-247.
24. Chen C-Y, Sun L-M, Anderson BO. Paget disease of the breast: Changing Patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer* 2006; 107(7): 1448-1458.
25. Song Q, Jin Y, Huang T, Zhang JH. Diagnosis and Treatment of Paget's Disease of the Breast. An Analysis of 72 Cases. *Int J Clin Exp Med* 2015 Oct 15;8(10): 19616-20.
26. Wu Q, Ding X, Li J et al. Surgical Treatment in Paget's Disease with Invasive Ductal Carcinoma: An Observational Study Based on SEER. *Sci Rep* 2017; 7: 45510.
27. Wong SM, Freedman RA, Sagara Y, Stamell EF. The Effect of Paget Disease on Axillary Lymph Node Metastases and Survival in Invasive Ductal Carcinoma. *Cancer* 2015 Dec 15; 121(24): 4333-40.
28. Lee HW, Kim TE, Cho SY, et al. Invasive Paget Disease of the Breast: 20 Years of Experience at a Single Institution. *Hum Pathol* 2014 Dec; 45(12): 2480-7.
29. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Caltaliotti 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; 91:472-477.

30. Li YJ, Huang XE, Zhou XD. Local Breast Cancer Recurrence After Mastectomy and Breast-Conserving Surgery for Paget's Disease: A Meta-Analysis. *Breast Care(Basel)* 2014 Dec; 9(6): 431-4.
31. Farouk O, Attia E, Roshdy S, et al. The Outcome of Oncoplastic Techniques in Defect Reconstruction After Resection of Central Breast Tumors. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 285.
32. Wong SM, Freedman RA, Stamell E, et al. Modern Trends in the Surgical Management of Paget's Disease.
33. El Harroudi T, Tijami F, El Otmany A, Jalil A. Paget's disease of the male nipple. *J Cancer Res Ther* 2010; 6(1): 95-96.

34. Muretto P, Polizzi V, Staccioli M. Paget's disease in gynecoma- stia. *Tumori* 1988; 30: 183-190.
35. Shearman CP, Watts GT. Paget's disease of the nipple after subcutaneous mastectomy for cancer with primary recons- truction. *Ann R Coll Surg* 1986; 68: 17-18.
36. Plowman PN, Gilmore OJA, Curling M, Janvrin SB. Paget's disease of the nipple occurring after conservative manage- ment of early infiltrating breast cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 45.
37. Markopoulous CH, Gazet JC. Paget's disease of the nipple occurring after conservative management of early breast can- cer. *Eur J Surg Oncol* 1988; 17: 77.

