

MEMENİN PAGET HASTALIĞI

Dr. Muzaffer KELEŞ (x)
Dr. İbrahim SARI (xx)
Dr. Cemal GÜNDOĞDU (xxx)
Dr. M. Akif ÇİFTÇİOĞLU (xxxx)
Dr. Abdulkadir REİS (xx)

ÖZET :

Patoloji Anabilim Dalımıza 1981-1991 yılları arasında gelen biyopsiler içinde 11 adet Paget hastalığı tesbit edilmiştir. Tüm vakalarda meme içinde intra- duktal veya invaziv formda duktal karsinom görülmüştür. Paget hücreleri ile meme içi tümör hücreleri yapılan PAS, musin ve alcian blue ile pozitif boyanma özelliği göstermişlerdir. Hastaların ikisinde koltuk altı lenf düğümü metastazi mevcut olup, en büyük meme içi kitle çapının 7cm olduğu belirlenmiştir. Vakalarımızda ortalama yaş 48'dir. Bu çalışmamızda vakalar çeşitli yönlerden değerlendirilerek literatürle karşılaştırılmıştır.

GİRİŞ:

Paget hastalığı ilk defa 1874 yılında Sir James Paget tarafından tanımlanmış ve bu ismi almıştır. Hastalık kendini genellikle meme başında egzamaya benzer bir lezyonla belli eden duktusların döşeyici epitelinden kaynaklandığı zannedilen özel bir meme karsinomudur (1,2,3,4,5,6).

Paget karsinomu tüm meme karsinomlarının yaklaşık % 1.4'ünü oluşturur (1,6). Görülme yaşı ortalama 55 civarında olup, diğer meme karsinomlarından yüksektir (1,3,6).

Klinik olarak meme başında yanma, kaşıntı hissi ve kızamıklıkla başlar. Daha sonra ülserasyon oluşur. Mikroskopik olarak; epidermisin içinde özellikle erken dönemde bazal tabakadan başlayan, boşluklar içinde tek tek yada gruplar halinde tümör hücreleri görülür. Bu hücreler hiper kromatik nükleuslu, geniş şeffaf stoplazmalı hücrelerdir. Çoğunlukla PAS (+) boyanırlar ve diastaza dayanıklıdır (1,3,5,6,7,8,9). Tümörün epidermis içind esinirli kalması ve bazal membranın sağlam olması karakteristiktir. Meme başındaki lezyon yanı sıra meme duktuslarında da bir karsinom mevcuttur (1,2,3,7). Ashikasi ve arkadaşlarının araştırmasında Paget tanısı alan hastalarda arasında sadece epidermal karsinomu

(x) Atatürk Üni. Tıp Fak. Patoloji A.B.D. Doç. Dr.

(xx) Atatürk Üni. Tıp Fak. Patoloji A.B.D. Araştırma Görevlisi

(xxx) Atatürk Üni. Tıp Fak. Patoloji A.B.D. Uzmanı

(xxxx) Atatürk Üni. Tıp Fak. Patoloji A.B.D. Yrd.Doç. Dr.

bulunanların oranı % 2.8 olarak bildirilmiştir (1). Yalnız epidermal karsinomu bulunan vakaları, meme başını tutan ve yüzeysel yayılım gösteren malign melanoma ve Bowen hastalığı ile histopatolojik olarak ayırmada zorluk vardır. Bu ayırmada özel boyalar gerekir (10).

MATERYAL ve METOD

Paget hastalığı tanısı almış 11 vakamızın 6'sı mastektomi yapılmış, 5'ine ise eksizyonel biyopsi ile tanı konmuştur. Materyelimiz makroskopik ve mikroskopik yönden değerlendirilmiştir. Normal takip sonucu elde edilen kesitler Hematoksin-Eozin (H-E), Periodic acid-Schiff (PAS), mucin ve alcian blue ile boyanarak, ışık mikroskopunda incelenmiştir. Diğer bilgiler arşivimizdeki raporlardan elde edilmiştir.

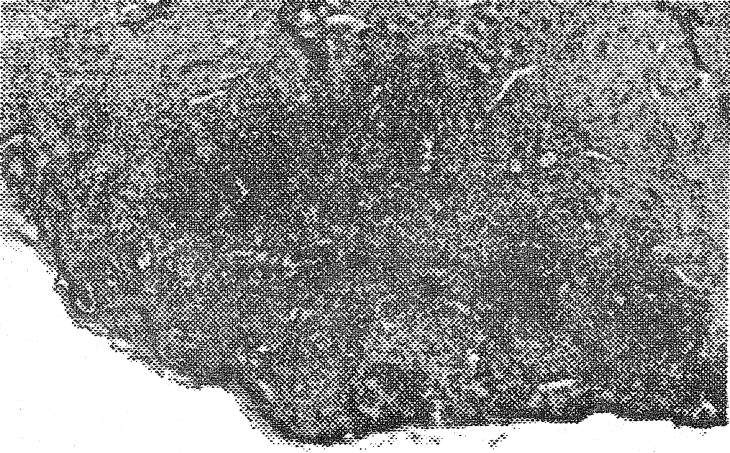
BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1981-1991 yılları arasındaki 10 yıllık süre içerisinde, meme karsinomu tanısı konmuş 148 adet meme materyeli içinde 11 adet Paget hastalığı tesbit edilmiştir. Bunlar tüm meme karsinomlarının % 7.4'ünü oluşturmaktadır.

Hastalarda ortalama yaş 48 olup, en küçük yaş 37, en büyük yaş 70'tir. Tümörün daha çok sol memede lokalize olduğu görülmüştür. Onbir Paget hastalığı vakamızın 6'sı mastektomi, 5'i ise sadece biyopsi şeklindedir.

Klinik olarak vakalarda; meme başında ülserasyon, retraksiyon keratotik değişiklikler ve lökoplakiden bahsedilmiştir. Ayrıca meme cildinde portakal kabuğu manzarası ve meme içinde en büyüğünün çapı 7 cm'ye varan kitle tarif edilmiştir. Değişik hastalarda meme başı ve meme dokusunu içine alan klinik bulgular birlikte olduğu gibi bazılarında sadece meme başında veya meme dokusunda görülmüştür.

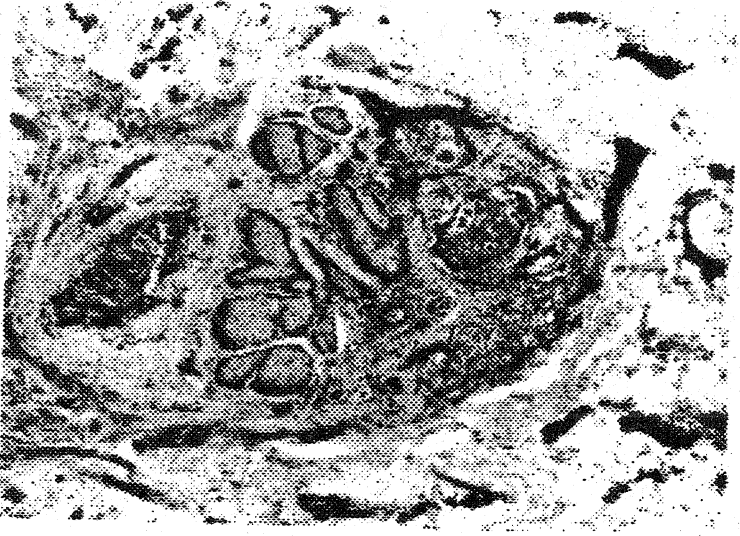
Mikroskopik incelemede; vakaların hepsinde meme başına ait kesitlerde, değişik ölçülerde akantoz gösteren çok katlı yassı epitel içinde alt tabakalarda daha çok olmak kaydıyla tek veya gruplar halinde iri hiperkromatik nükleuslu, seffaf stoplazmalı, perinükleer halo gösteren, atipik pleomorfik hücreler izlenmiştir. Epitel altındaki meme dokusunda ise çoğu vakada yoğun olarak, kalın bir bant halinde, lenfositlerden zengin mononükleer iltihabi hücreler mevcuttur. Bir vakamızda atipik hücreler pilosebaceus unit içinde de görülmüştür. Yine tüm vakalarda çok katlı yassı epitele ait bazal tabakanın sağlam olduğu izlenmiştir. Meme dokusuna ait preparatların tümünde intraduktal veya invaziv duktal formda duktal karsinom gözlenmiştir. Bu karsinomların altı vakada sadece infiltratifduktal, ikisinde intraduktal, üçünde ise her iki formun miks şekli mevcuttur. İntraduktal karsinom bir vakada papiller birinde ise kribriform yapıdaydı (Resim -1,2,3). Meme içinde malign tümör dışında bir vakada fibroadenom, bir diğerinde ise fibrokistik hastalıktan ibaret displazik lezyon tesbit edilmiştir. Mastektomi materyellerinden ikisinde koltuk altı lenf bezi metastazı bulunmuştur. Bunlardan birinde iki, diğerinde onüç adet lenf bezinde tümör metastazı mevcuttur.



Resim-1: Meme başına ait epidermis içinde şeffaf stoplazmalı atipik Paget hücreleri görülmekte (H.E x40 Pat. Prot. No:2469/87)



Resim-2: Paget hastalığı ve atipik duktus epitel hücrelerinin doldurduğu duktal yapılar görülmekte. (H.E x100 Pat. Prot. No: 176-B/72)



Resim-3: Paget hücrelerinin pilosebaceus uniti invaze ettiği izlenmekte.
(H.E x40 Pat. Prot. No: 5379/A/89)

Tüm vakalarımıza PAS (diastazlı ve diastazsız), müsin ve alcian-blue boyası yapılmıştır. Meme içi malign tümör hücreleri ve meme başı Paget hücreleri benzer şekilde ve tüm vakalar her üç boya ile pozitif boyanma özelliği göstermiştir. Vakalarımıza ait bulguların bir kısmı Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo -1: Vakaların özellikleri

Vaka No	Protokol No	Yaş	Lokalizasyon	Birliktee olduğu meme içi tümör	Tümör dışı displazik lez.
1	1635/83	—	Sol meme	İntraduktal ca.	Fibroadenoma
2	1834	50	Sol meme	İnfiltratif duk İntraduktal papeller ca.	—
3	2502/83	39	Sağ meme	İnfiltratif duktal ca.	—
4	1502/85	37	Sol meme	İntraduktal ca.	—
5	2469/87	58	Sol meme	İntraduktal ca.	—
6	5379/89	45	Sağ meme	İnf. duktal ca.	—
7	1866/90	43	Sağ meme	İnf. duktal ca.	Fibroksistik h.
8	3850/90	50	—	İnf. duktal İntraduktal ca.	—
9	4726/90	44	—	İnf. duktal İntraduktal ca.	—
10	3078/91	44	Sol meme	İnf. duktal ca.	—
11	176/91	70	Sağ meme	Skiröz İnf. duktal ca.	—

TARTIŞMA :

Memenin Paget hastalığı nadir görülen tümörlerdendir. Ashikari ve arkadaşları kendi serilerinde meme kanserlerinin % 3.2'sinin Paget meme karsinomu olduğunu tesbit etmişlerdir (1). Fisher'inkinde ise bu oran % 2.4 'tür (11-14). Bizim araştırmamıza giren tüm meme kanseri sayısı 148 olup, bunların % 7.3 (n=11)'ünde Paget hastalığı görülmüştür.

Paget hastalığının görüldüğü ortalama yaşın 54(1), 55. 3(3), 52.5(6), 60.6 (12) olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. Bizim hastalarımızın yaş ortalaması 48'dir. En küçük yaş ise 37'dir. Trevens ve arkadaşlarının tesbitinde 549 vakada sadece beşinin 35 yaş altında olduğu belirtilmiştir (13). Görüldüğü gibi, bu kanserler diğer meme kanserlerine oranla daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadırlar.

Toker'in 101 otopsiyi kapsayan araştırmasında % 12 oranında meme başı epidermisinde meme duktusları benzeri tubuler yapılar oluşturan şeffaf hücre toplulukları tesbit edilmiştir. Bunların meme başı epidermisinde nonneoplastik heterotopik hücreler olduğuna inanılmaktadır. Bu hücrelerin Paget hastalığının primer olarak meme başında gelişmesinin anatomik temelini oluşturabilir (14). Ayrıca paget hücrelerinin belirgin keratinizasyon göstermesi, intersellüler köprülerin varlığı ve Paget hücreleri ile keratinositler arasında morfolojik olarak ara grup hücrelerin varlığı intraepitelyal orijinli olduğunu göstermektedir (11).

Paget hastalığında değişik serilerde meme içinde değişik tipte kanserlerin varlığından bahsedilmektedir. Fisher 23 vakalılık araştırmasında 16 infiltratif duktal, 4 infiltratif ve tubuler karsinom beraber, bir vakada ise infiltratif duktalle müsinöz karsinom, 24 sinde intraduktal karsinom tesbit edilmiştir (11). Congdon ve arkadaşları ise bir vakalarında komedo, papiller ve müsinöz karsinomu birlikte, diğerinde komedokarsinom ve skiro karsinomun birlikte olduğu iki ayrı Paget hastalığından bahsetmişlerdir (15).  ns n ve arkadaşları yayınladıkları 3 vakadan ikisinde infiltratif duktal karsinom, birinde ise infiltratif duktal karsinom ve medüller karsinom birlikte g r lm ştir (8). Bizim 11 vakamızdan altısında infiltratif duktal karsinom, ikisinde intraduktal karsinom,    nde ise hem infiltratif hemde intraduktal tip birlikte mevcuttur. Belirtilen serilerdeki meme içi malign lezyonla Paget hastalığının birlikte oluşu primer odağın meme içindeki malign tümör olduğunu göstermektedir. Zira meme başından Paget hücrelerinin meme içine yayılarak bilinen tipte meme kanseri oluşturması mümkün gözükmektedir. Yine yapılan özel boyalarımızda PAS, musin ve alcian blue'n n meme içi malign tümörü ve meme başı Paget hücrelerinde pozitif ve benzer boyanma özelliği göstermesi, primer odağın meme başında olmadığını göstermektedir. Ancak Toker'in tesbit ettiği meme başı indrtrapitelyal ektoptik şeffaf hücrelerin varlığı meme başından başlayacak bir diğer Paget hastalığı gelişim şeklini izah eder gözükmektedir (14). Paget hastalığının altta duktal karsinom olmaksızın görülebilmesi bu hipotezi doğrular özelliktir. Bu şeffaf hücreler immunohistokimyasal olarak Paget hücrelerine benzerler. Paget hastalığından egzama benzeri değişikliklerin ve malignensi bulgularının olmayışı ile ayrılabilir. Kırkham ve arkadaşlarının araştırmasında indirekt imm peroksidaz yöntemi ile Paget hücreleri ve alttaki duktal karsinoma hücresi stoplazmalarının benzer boyanma özelliği gösterdiği izlenmiştir (16). şimdilik Paget hastalığının duktus menşeyine karşılık, melanosit ve keratinosit orjinli olup olmadığı da tartışmalıdır (17,18).

Koltuk altı lenf bezi metastazı, Ashikari'nin serisinde memede palpabl kitle olmayanlarda % 13, olanların ise %65'inde tesbit edilmiştir (1). Kaner ve arkadaşları meme içi tümör kitlesi olanlarda bu metastazların % 50, kitlesi olmayanlarda ise hiç olmadığını belirtmişlerdir (6). Phaone palpabl meme kitlesi olmayanlarda metastazın olmadığını, olanlarda % 61 oranında metastaz tesbit etmiştir. Bizim vakalarımızda ise 6 mastektomi materyelinin ikisinde koltuk altı lenf bezi metastazı izlenmiştir. Aksillerlenf nodu metastazı ve tutulan lenf nodu sayısı ile yaşam süresi arasında ters ilişki vardır (1,3).

Memenin paget hastalığının ayrıacı tanısı Pagetoid tipte malign melanomla ve Bowen hastalığı ile yapılmalıdır. Paget hastalığında malign melanomdan farklı olarak bazal membran intaktır, diastazlı PAS (+)'dir, alcian blue (+), DOPA ( ) dir. Bowen hastalığından ise Paget hastalığından farklı olarak multinükleer dev hücreleri, tek hücre keratinizasyonu, keratinosit sitokeratinin (+) oluşu ile ayrılır.

Biz bu çalışmamızda son 10 yılda Patoloji Anabilim Dalı'mızda tesbit ettiğimiz 11 paget hastalığını değişik y nleriyle tekrar değerlendirdik ve literat r  g zden ge irdik.

SUMMARY :

PAGET'S DİSEASE OF THE BREAST

In this study, 11 Paget's disease that were seen among the material our Department of Pathology between 1981-1991 years were examined. An underlying intraductal or infiltrating duct carcinoma of the breast was present in each case. The Paget's cells showed a similar pattern of cytoplasmic staining to that seen in the underlying carcinoma with PAS, mucin and alcian blue therefore confirming them to be malignant ductal cells. In two patients there were axillary lymph node metastasis. The mean age was 48. The cases were evaluated from different aspects and compared with literature.

KAYNAKLAR :

- 1- Ashicari, R., Park, K., Huvos, G.A.: Paget's disease of the breast. *Cancer*, 26: 680-685, 1970.
- 2- Nodji, M., Morales, R.A. Girtannek, R.E.: Paget's disease of the skin. *Cancer*, 50: 2203-2206, 1982.
- 3- Phaone, F.J., Baker, R.R.: Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer*, 48: 825-829, 1981.
- 4- Kissane, M.J.: Paget's disease. Unusual clinical presentations of breast cancer. *Anderson's Pathology*. Eighth edition, Mosby Company, St. Louis, 1985, pp 1565-1566.
- 5- Rosai, J.: Paget's disease. *Ackerman's Surgical Pathology*. Seventh edition, St. Louis, Mosby company, 1989, pp 1238-1239.
- 6- Kaner, G., Aksoy, F.: Memerin Paget hastalığı. *Türk Patoloji Derigisi*, 3: 26-30, 1987.
- 7- Ordonez, G.N., Awalt, H., Mackay, B.: Mammary and extramammary Paget's disease. An immunocytochemical and Ultrastructural study. *Cancer*, 59: 1173-1183, 1987.
- 8- Ünsün, G., Atmanoğlu, N.: Paget hastalığı (olgu sunumu). VIII. Ulusal Patoloji Kongresi Kitabı. Ankara, 1988, s 1127-1133.
- 9- Cotran, S.R., Kumar, V., Robbins, L.S.: *Pathologic Basis of Disease*. Ed. 4th, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1989, p 1198.
- 10- Lever, W.F.: *Histopathology of the Skin*. Sixth Edition, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1983, pp 505-515.

- 11- Fisher, E.R.: The pathology of invasive breast cancer. *Cancer*, 36: 1-84, 1975.
- 12- Lagios , D.M. Westdahl, R.P., Rose, R.M.: Paget's disease of the nipple. alternative management in cases without or with minimal extent of underlying breast carcinoma. *Cancer*, 54: 545-551, 1984.
- 13- Trevens N., Holleb, A. L.: A report of 549 cases of breast cancer in women 35 years of age or younger. *Surg. Gynecol Obstet.* 107: 271-283, 1958.
- 14- Toker, C.: Clear cells of the nipple epidermis. *Cancer*, 25: 601-610, 1970.
- 15- Congden, G.H., Dockerty, M.B.: Malignant lesions of the nipple exclusive of Paget's disease. *Surg. Gynecol. obstet.* 103: 185-192, 1956.
- 16- Kirkham, N?, Berry N., Jones, B.D.: Paget's disease of the nipple. immunohistochemical localization of milk fat globule membrane antigens. *Cancer*, 55: 1510,1512, 1985.
- 17- Sagebiel, W.R.: Ultrastructural observation on epidermal cells in Paget's disease of the breast. *Am. J. Pathol.* 57: 49-55, 1969.