

MEMEDE KİTLE SAPTANMAYAN PAGET OLGUSU (MEMENİN PAGET HASTALIĞI-MALİGN MELANOM-BOWEN HASTALIĞI AYIRICI TANISINDA ENZİM, KONVANSİYONAL VE İMMÜNHİSTOKİMYA TEKNİKLERİNİN KATKISI)

Doç. Dr. Aydın SAV (*) • Dr. Çiğdem ATAİZİ (*) • Doç. Dr. A. Özdemir AKTAN (**)
Dr. Nesime OKBOY (**) • Ecz. Gülsün EKİCİOĞLU (**)

ÖZET: Histopatolojik olarak memenin Paget hastalığı, Bowen hastalığı ve yüzeysel yayılım gösteren malign melanomla karışan bir lezyon olması nedeniyle tanısı güçlük yaratan bir hastalıktır. Bu çalışmada Paget tanısı konulan bir olgu nedeniyle bu hastalığın tanı ve ayırıcı tanısında enzim, konvansiyonel ve immünhistokimya tekniklerinin katkısı vurgulanmış ve tartışılmıştır.

SUMMARY: Paget's Disease of the Nipple Without Any Palpable Mass (Enzyme, Histochemical and Immunohistochemical Techniques in Differential Diagnosis of Paget's Disease of the Nipple, Bowen's Disease and Malignant Melanoma)
Histopathologically, Paget disease of the breast is a problem posing disease that should be distinguished from superficial spreading melanoma of skin and Bowen's disease. The facility of enzyme, conventional and immunohistochemistry techniques in diagnosing a patient suffering from Paget's disease has been highlighted and discussed in this particular paper.

GİRİŞ

İlk olarak 1874 yılında, Sir James Paget tarafından tanımlanan memenin Paget hastalığı, olguların büyük bölümünde, in-situ veya invaziv duktal karsinom ile birlikte görülmektedir (9). Mastektomi piyeslerinin histopatolojik incelenmesi sonucunda, in-situ veya invaziv karsinom saptanmayan, karsinomun yalnız epidermiste sınırlı kaldığı az sayıda Paget olgusu bildirilmiştir.

Ashkiari ve arkadaşlarının New York Memorial Hastanesinde paget tanısı alan 214 hastayı kapsayan araştırmalarında, 6 olguda in-situ veya invaziv duktal karsinom komponenti izlenmemiştir. Bu çalışma sonucunda Paget tanısı alan hastalar arasında sadece epidermal karsinomlu bulunanların oranı % 2.8 olarak bildirilirken palpasyonla kitle saptanmayanlar arasında bu oran % 6.25 olarak verilmektedir (2).

Yalnız epidermal karsinomu bulunan olguların varlığı tanı ve tedavi açısından büyük önem taşımaktadır. Memenin Paget hastalığını, in-situ veya invaziv karsinom yokluğunda, nadir olarak da olsa memebaşını tutabilen superfisyel yayılım gösteren malign melanom (Pagetoid tipte malign melanom) ve Bowen hastalığından sadece histopatolojik değerlendirme ile ayırmak mümkün olmayabilir (14). Bu aşamada konvansiyonel ve immünhistokimya paneline gereksinim duyulacaktır. Bu çalışmada Paget hastalığının ayırıcı tanısında immünhistokimyasal çalışmanın önemini gösteren ilgi çekici bir olgu sunulmaktadır.

OLGU

Olgumuz, 78 yaşında kadın hasta. 56 yaşında menapoz giren hasta 1 doğum yapmış ve 4 ay süreyle emzirmiştir. Kırk yıldır hipertansiyon öyküsü vardır. Hastanın sol memesinde areola çevresinde 2 yıl önce pigmentasyon artışı ve

kabuklanma başlamış, 2 ay önce meme başı ülseri olmuş, areola üzerinde tedaviye karşın iyileşmeyen yara gelişmiştir. Fizik muayenede sol meme başında pigmente ve depigmente alanlar, saat 5 hizasında 0.5 cm. çapta ülserasyon izlenmiştir. Memede kitle, aksiller lenfadenopati saptanmamıştır.

Klinik olarak Paget düşünülen hastaya uygulanan frozen section sonucunun klinik tanıyı desteklemesi üzerine sol modifiye radikal mastektomi uygulandı.

Makroskopik Değerlendirme:

17x8 cm. boyutlarında deri elipsi içeren, 22x21x9 cm. boyutlarında sol modifiye radikal mastektomi piyesinde; deri yüzeyinde çevreden belirgin fakat düzensiz sınırla ayrılan 4x3.5 çapta bir alanda ülseri meme başı ve areolayı tümüyle ortadan kaldıran lezyon izlenmekteydi. Meme dokusuna 1 cm. ara ile uygulanan kesitlerde tümörü düşündürecek kitle saptanmadı.

Mikroskopik Değerlendirme:

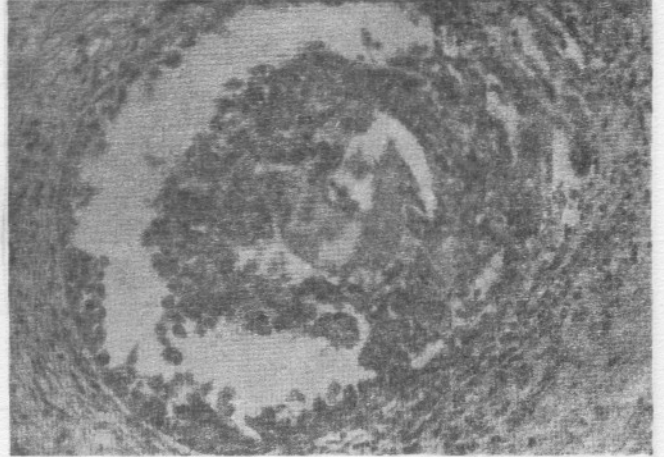
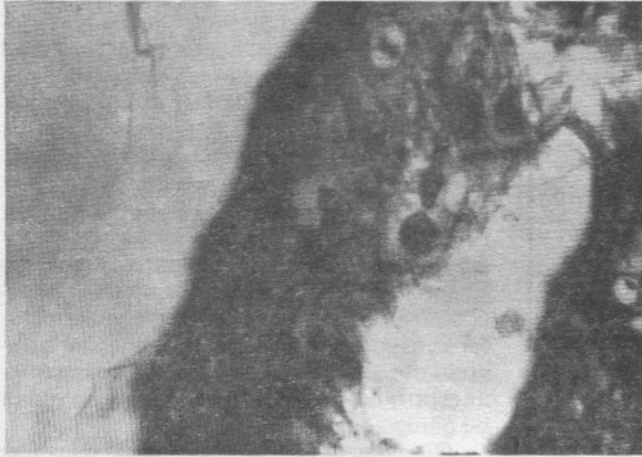
Histopatolojik değerlendirmede hiperpigmente deri lezyonundan alınan örneklerde; epidermiste özellikle bazal tabaka hücreleri arasında ve üzerinde, genellikle tek tek duran veya küçük adalar ve yuvalar oluşturan; iri, irregüler hiperkromatik çekirdekli, büyük kısmında perinükleer halo bulunan, sitoplazmaları seçilemeyen atipik epitelyal hücreler görüldü (Resim 1). Neoplastik hücre sitoplazmalarında, bazı alanlarda belirgin, sarıkahverengi pigment birikimi göze çarptı. papiller dermiste, yer yer dermoepidermal bileşkeyi ortadan kaldıracak derecede yoğun likenoid tipte mononükleer hücre infiltrasyonu izlendi. Meme dokusundan alınan diğer örneklemeler de laktiferöz ve terminal duktus döşeyici epitel hücrelerinde atipik irregüler, hiperkromatik nükleuslar dikkati çekti (Resim 2). Mikroskopik inceleme in-situ ve/veya invaziv karsinom izlenmedi.

Konvansiyonel histokimya panelinde PAS/dPAS ve Alcian-Blue pH: 2.5 uygulandı. Epidermal ve intraduktal komponentlerin her ikisinde de intrasitoplazmik diastaza dayanıklı minimal PAS (+) pozitivite görüldü ve alsinofilik madde birikimi izlenmedi.

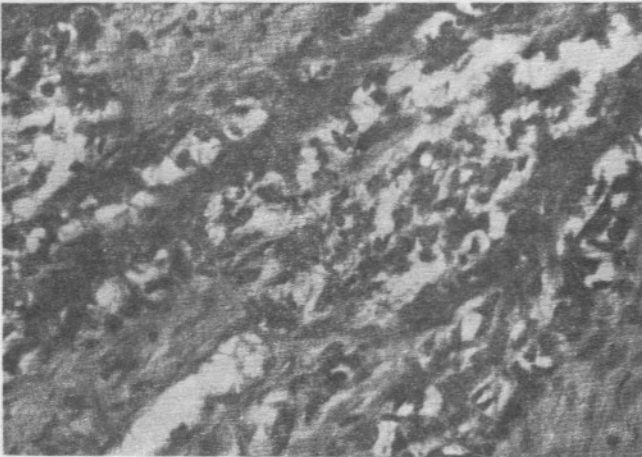
İmmünhistokimya ve konvansiyonel histokimya panelinin bulguları tablo-1'de gösterilmiştir.

* Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Altunizade, İstanbul,

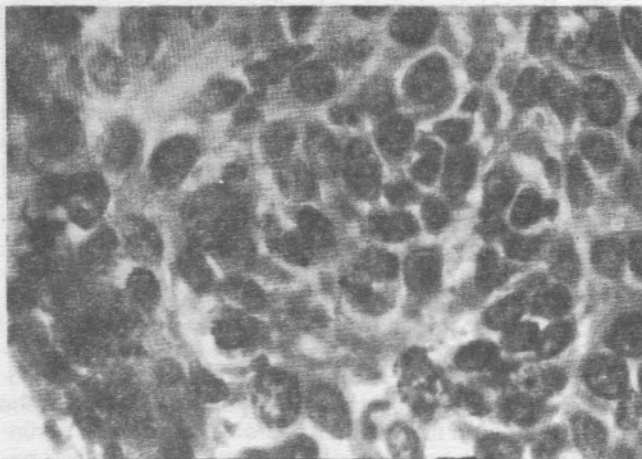
** Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Altunizade, İstanbul,



Resim 2: Meme dokusundan alınan diğer örneklemeler de laktiferöz ve terminal duktus döşeyici epitel hücrelerinde atipik irregüler, hiperkromatik nukleuslar dikkati çekti (HE, X 40).



Resim 3: S-100 ile şüpheli boyanan Paget hücreleri (AEC, ABC tekniği, kromojen AEC, X200).



Resim 1a: Epidermiste özellikle bazal tabaka hücreleri arasında ve üzerinde, genellikle tek tek duran veya küçük adalar ve yuvalar oluşturan; iri, irregüler hiperkromatik çekirdekli, büyük kısmında perinükleer halo bulunan, sitoplazmaları seçilemeyen atipik epitelyal Paget hücreleri (HE, X200).

Resim 1b: Malign melanoma hücreleri (HE, X100).

Resim 1c: Bowen hastalığı (HE, X200).

Resim 4: Sitokeratin ile diffüz (+++) boyanan Paget hücreleri. (ABC tekniği, kromojen AEC, X200).

Tablo 1: Olgumuzda Uygulanan Enzim, Konvansiyonel ve İmmünohistokimyasal Bulgular

	Olgumuz		
	Paget (*)	Epidermal	Intruduktal
Glikojen	+/-	+	+
Musin (**)	+	+	+
Melanin			
i. Fontana (!)	-	-	?/+
ii. DOPA (***)	-	-	-
Basit epitelyal sitokeratin (****, @)	+	+	+
Keratinosit sitokeratinleri	-	#	#
Nöroektodermal markerler (S-100) (*****)	+/-	+/-	-
Epitelyal membran antijenleri (EMA, HMFG)	+	#	#

(*) Ref 13,14,16,18.
 (**) Alcian-Blue pH: 2.5, ref. 3.
 (***) ref 4.
 (****) Cytokeratin, low/high molecular weight, polyclonal, Immustain, Euro/DPC, U.K..
 (***** S-100, monoclonal, Immustain, Euro/DPC, U.K..
 (!) resim 3.
 (@) resim 4.
 (#) uygulanmadı.

İmmünohistokimya panel uygulamalarında avidin-biotin peroksidaz tekniği kullanıldı (19). Keratinosit sitokeratinleri, epithelial membran antijenleri (EMA, HMFG) antikorları kullanıldı.

TARTIŞMA

Paget hastalığı, meme kanserli olguların % 0.7-4.3'ünde görülür (1,5,8,12,15,16). Olgular genellikle 50-60 yaşında kadın hastalardır. Literatürde erkeklerde de Paget hastalığı bildirilmiştir (7).

Paget meme kanserinin, deri lezyonlarından 1-2 sene sonra geliştiğini gözlemlemiş, fakat daha sonra yayımlanan bildirilerde Paget hastalığının meme kanserinin epidermisi infiltre etmesi sonucunda geliştiği savunulmuştur (7). Tokar ise 109 otopsi olgusunu kapsayan yayınında meme başı epidermisinde % 12 oranında glandüler epitelyal heterotopi izlendiğini ve bu heterotopilerin Paget hücreleri açısından preneoplastik kaynak oluşturabileceğini ileri sürmüştür (10). Paget hücrelerinin intraepidermal orijinli olduğunu destekleyen bulgular arasında Paget hücreleri ve

keratinositleri birleştiren iyi gelişmiş interselüler köprülerin varlığı, Paget hücrelerinin belirgin keratinizasyon göstermesi ve Paget hücreleri ile keratinositler arasında morfolojik açıdan ara grup hücrelerinin varlığı gösterilmektedir (10).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, glandüler epitel hücreleri ile reaksiyon veren fakat skuamöz hücrelerle reaksiyon vermeyen PKK1 ve 35-beta H11 gibi sitokeratin skuamöz epitel hücreleri tarafından oluşturulduğu bilinen involukrin'in Paget hücrelerinde negatif olması, Paget hücrelerinin glandüler differansiyasyon gösteren epitelyal hücreler olduğunu düşündürmektedir (tablo-2). Ultrastruktürel bulgular ve intrasitoplazmik müsin varlığı bu görüşü desteklemektedir (18).

Günümüzde, Paget hücrelerinin glandüler differansiyasyon gösterdiğine ilişkin hiçbir kuşku yoktur (17). Ancak, histopatogenez konusunda aydınlatılmamış bazı noktalar vardır. Memebaşında epidermiste izlenen Paget hücrelerinin meme dokusundaki duktus epiteliinden kaynaklanarak migrasyon sonucu mu epidermiste görüldüğü yoksa meme duktusunun intraepitelyal kısmının in-situ malign transformasyonu mu yansıttığı tartışmalıdır. Nadir de olsa, Paget hastalığının memede in-situ veya invaziv karsinom olmadan da görülebilmesi epidermisin bazal tabakasında lokalize glandüler differansiyasyon gösterebilen multipotansiyel epitelyal hücrelerin in-situ malign değişimini düşündürmektedir (10).

Memenin Paget hastalığında ayırıcı tanı Pagetoid tipte malign melanoma arasında yapılmalıdır. Morfolojik olarak ikisi arasındaki farklar tablo-3'de özetlenmiştir (11).

Bowen hastalığında kümelenmiş nükleuslu multinükleer dev hücrelerin ve tek hücre keratinizasyonunun görülmesi, diastaza duyarlı PAS pozitivitesi bulunması ayırıcı tanıda önemlidir. Bowen hastalığında keratinosit sitokeratinle pozitif reaksiyon alınmasına karşın Paget de bu reaksiyon negatiftir. Paget hücrelerinde intrasitoplazmik melanin görülebilmesi süperfisyel yayılım gösteren malign melanom/Paget ayırıcı tanısını zorlaştırabilir (14). Bu bulgu olgumuzdaki birçok Paget hücrelerinde de saptandı. Ayrıca, dermoepidermal bileşkede de yoğun lenfositik infiltrasyonun bulunması malign melanomada sık ve tanımlanan bir bulgu olması nedeniyle ayırıcı tanı arasında malign melanomun alınmasına neden oldu.

Olgunun bir başka zorluğu da, frozen section kesitlerinde kriyotomla elde edilmiş olan mikroklesitlerde, malign melanoma için daha tipik olan bulguların (dermoepidermal bileşkede de likenoid tipte yoğun lenfositik infiltrasyonun bulunması, intraepidermal bölgede vakuollu sitoplazması olan hücrelerin bulunması [Paget hücreleri versus malign melanoma hücreleri] idi. Bu bulgular olgunun zorluk derecesini daha da arttıran histopatolojik parametreler olarak görüldü. Ancak bu durumda akla gelen kolay bir klinik parametre, memebaşının malign melanoma insidensinin memenin Paget hastalığına oranla çok nadir olması olabilir (11). Olgunun peroperatuar tanısında bu parametre önemli bir rol oynadı.

Paget's de alcian-blue ve PAS/dPAS pozitif; malign melanom da negatiftir (Tablo-2). EMA, HMFG (Human Milk Fat Globulin), CEA, PKK1, 35-beta H11 Paget hastalığında pozitif malign melanomda negatif-

Tablo 2: Memenin Paget Hastalığı, Bowen Hastalığı, Yüzeyel Yayılım Gösteren Malign Melanomda Enzim, Konvansiyonel ve İmmünohistokimya Panelleri (16)

	Paget	Bowen	MM
Glikojen (PAS dPAS)	+/-	+	-
Musin	+	-	-
Melanin	-	-	+
Basit epitelyal sitokeratin	+	-	-
Keratinosit sitokeratinleri	-	+	-
Nöroektodermal markerler (S-100)	+/-	-	+
Epitelyal membran antijenleri (EMA, HMFG)	+	-	-
CEA (*)	+	?	-
PKK (*)	+	?	-
35 beta 11 (*)	+	?	-

(*) referans: 13,14,16,18.

Tablo 3: Memenin Paget Hastalığı ile Pagetoid Tipte Malign Melanoma Arasındaki Histopatolojik Farklar

	Paget hast.	PMM (*)
İntakt bazal tabaka	+	-
Dermis invazyonu	-	+
PAS reaksiyonu diastaz rezistan	+	-
Alcian-blue	+	-
DOPA	-	+

(*) PMM: Pagetoid malign melanoma.

tir. Bu primer antikorların pahalılık ve ülkemiz koşullarında elde edilebilirliğinin güç olması nedeniyle daha kolay ulaşılabilen ve ucuz olan primer antikorların kullanılmasına öncelik verilerek S-100 ve sitokeratin uygulandı. Uygulanan şüpheli S-100 (+)'liği ve sitokeratin (+)'liği ve ayrıca DOPA (-)'liği de Paget lehine olarak değerlendirildi (13,14,16,18).

Haagensen's serisinde palpe edilen kitlesi olmayan Paget hastalıklı olgularda 10-yıllık sağkalım oranı % 81 olarak bildirilmiştir (7). Buna karşılık palpe edilebilen kitlesi olanlarda ise bu oran % 52 olarak bildirilmiştir (7). Olgumuzda lenf nodu metastazı saptanmamış olması yaşam beklentisinin de uzun olabileceğini destekleyen bir parametre olarak dikkat çekmiştir. Literatürde lenf noduna metastaz yapan olguların oranı % 20 olarak verilmektedir (1).

Olgumuzda da olduğu gibi, kitle palpe edilen ve edilmeyen olgularda yapılacak tedavi modaliterinin başında cerrahi olarak memenin çıkarılması gelmektedir. Çünkü, tipki Paget dışı diğer meme kanserlerinde olduğu gibi Paget hastalığında da lezyonlar multisentrik olabildikleri gibi aksiller lenf düğümü metastazları da yapabilmektedirler (1).

KAYNAKLAR

1. Aktan A Ö, Gököz A, Göksel H: Paget's disease without a palpable mass in the breast. Br J Surg 77: 226-7, 1990.
2. Ashkiani R, Park K, Andrew HG: Paget's disease of the breast. Cancer 26: 680-5, 1970.
3. Bancroft JD, Stevens A: Theory and Practice of Histological Techniques. Churchill-Livingstone, Edinburg 1982, pp 195-6.
4. Bancroft JD, Stevens A: Theory and Practice of Histological Techniques. Churchill-Livingstone, Edinburg 1976, pp 255.
5. Bernhard MC: Paget's disease (cancer of the breast). Ann Surg 1966, 163: 931-6.
6. David JB Ashley; Evans Histological Appearances of Tumors, Churchill-Livingstone, 1980, vol 1; pp 396-8.
7. Haagensen CD. Diseases of the Breast. ed. 2. Philadelphia: WB Saunders. 1971, pp 784.
8. Helman P, Kliman M. Paget's disease of the nipple. A clinical review of 27 cases. Br J Surg 43: 481-8, 1955.
9. Juan Rosai; Ackerman's Surgical Pathology, Lippincott 1989, Philadelphia, volume 2, pp. 1238-9.
10. 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: 545-51, 1984.
11. Lever WF, Schaumburg-Lever G: Histopathology of the Skin, 6 edition, Lippincott, Philadelphia, 1983, pp. 509-13.
12. Kay S. Paget's disease of the nipple. Surg Gynecol Obstet 123: 1010-14, 1966.
13. Kirkham N, Berry N, Jones DB, Taylor, Papadimitriou J; Paget's disease of the nipple. Immunohistochemical localization of milk fat globule membrane antigens. Cancer 55: 1510-12, 1985.
14. Lever WF, Lever GS; Histopathology of the skin; Lippincott, Philadelphia, 1983, pp 509-515.
15. Mayer WP, Rosemond GP, Harasym EL. Paget's disease of the female breast. Surg Gynecol Obstet 128: 1253-63, 1969.
16. Millis RR, Girling AC; Diagnostic Surgical Pathology; (ed. Sternberg SS); chapter 8: The Breast, Raven Press, 1990, volume 1, pp 253-313.
17. Nagle RB, Lucas DO, McDaniel KM, Clark VA, Schmalzel GM; New evidence linking mammary and extramammary Paget cells to a common cell phenotype. Am J Clin Pathol. 83: 431-38, 1985.
18. Ordonez NG, Awalt H, Mackay B; Mammary and extramammary Paget's disease. An immunocytochemical and ultrastructural study. Cancer 59: 1173-83, 1987.
19. Sternberger LA, Sternberger NH: The unlabeled antibody method comparison of peroxidase antiperoxidase with avidin biotin complex by a new method of quantification. J Histochemistry Cytochemistry 34: 599-605, 1986.