

Ανασκόπηση

Νόσος Paget της θηλής του μαστού

Χ. Κοσμίδης
Γ. Ανθιμίδης
Κ. Βασιλειάδου
Ε. Φαχαντίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος Paget στο μαστό αποτελεί κλινική οντότητα στην οποία ευρήματα της θηλής και της θηλαίας άλω συνοδεύονται συχνά από υποκείμενο καρκίνωμα του μαστού. Χαρακτηρίζεται από ερύθημα ή εξέλκωση της θηλής και της θηλαίας άλω, εισολκή θηλής, εκροή αιμορραγικού υγρού από αυτήν, έκζεμα, πάχυνση του δέρματος του μαστού με ή χωρίς αλλοιώσεις της θηλής και συχνά ψηλαφητή μάζα. Η διαγνωστική προσέγγιση βασίζεται κυρίως στα κλινικά ευρήματα του μαστού και συμπληρώνεται από τη μαστογραφία, το έγχρωμο υπερηχογράφημα, τη μαγνητική τομογραφία, αλλά και από τους δείκτες p-21 και c-erbB2, ενώ οριστική διάγνωση τίθεται με την παθολογοανατομική εξέταση. Ιστοπαθολογικά χαρακτηρίζεται από τη διήθηση της επιδερμίδας της θηλής από κακοήθη κύτταρα, τα λεγόμενα κύτταρα Paget. Κατά τη θεραπεία ακολουθείται το πρωτόκολλο που εφαρμόζεται στον καρκίνο του μαστού, με σύγχρονη τάση προς την τοπική εκτομή του όγκου σε υγιή όρια με διατήρηση του μαστού, βιοψία του φρουρού λεμφαδένα και ακόλουθη ακτινοβολία της περιοχής. Σε περίπτωση υποκειμένου καρκινώματος Grade III διενεργείται μαστεκτομή, με πρόγνωση που εξαρτάται κυρίως από τον τύπο του καρκινώματος και την έκφραση του c-erbB2.

Όροι ευρετηρίου: N. Paget, καρκίνος μαστού, θηλαία άλω, θηλή.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Paget της θηλής έχει περιγραφεί για πρώτη φορά το 1856 από τον Velpeau ως μία ασυνήθιστη οντότητα του μαστού. Ωστόσο, η περιγραφή της νόσου συμπληρώθηκε από τον Sir James Paget το 1874, χαρακτηρίζοντάς την ως ένα σύνδρομο στο οποίο η εξέλκωση της θηλής συνδέεται με ένα υποκείμενο πορογενές καρκίνωμα του μαστού^{1,2}. Συνήθως πρόκειται για in situ καρκίνωμα των πόρων, με ή χωρίς διηθητικό χαρακτήρα. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου κυμαίνεται σε ποσοστό περίπου 1-3%, με υψηλότερη επίπτωση στην 5η-6η δεκαετία^{3,4}.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η νόσος Paget του μαστού χαρακτηρίζεται από ερύθημα ή εξέλκωση της θηλής και της θηλαίας άλω, εισολκή θηλής, εκροή αιμορραγικού υγρού από αυτήν, έκζεμα, κνησμό ή πάχυνση του δέρματος του μαστού με ή χωρίς αλλοιώσεις της θηλής (Εικόνες 1,2)⁵.

Η εκζεματοειδής αντίδραση αφορά αρχικά την περιοχή της θηλής και γρήγορα επεκτείνεται στη θηλαία άλω. Τα κλινικά αυτά χαρακτηριστι-

???

Αλληλογραφία:
???

Κατατέθηκε: 5/2/09
Εγκρίθηκε: 15/3/09



Εικόνα 1. Τυπική κλινική εικόνα νόσου Paget.



Εικόνα 1. Τυπική κλινική εικόνα νόσου Paget.

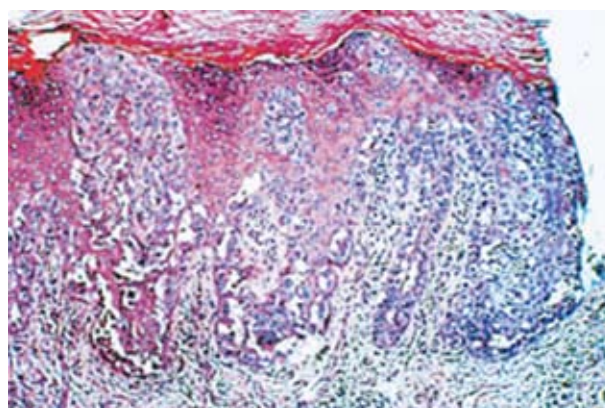
κά είναι δυνατόν να παρερμηνευθούν ως μία καλοήθης δερματολογική πάθηση του μαστού και να οδηγήσουν στην τοπική θεραπεία με στεροειδή⁵. Για το λόγο αυτό η διάγνωση της νόσου Paget στο μαστό μπορεί να καθυστερήσει μέχρι και 6-11 μήνες σε αντίθεση με το χρονικό διάστημα 1-2 μηνών στο οποίο συνήθως διαγιγνώσκεται το καρκίνωμα των πόρων⁵.

Η νόσος Paget στο μαστό είναι δυνατόν να συνδυάζεται με υποκείμενο επιθετικό ή μη επιθετικό καρκίνωμα, αλλά και να μη συνδέεται με υποκείμενη νεοπλασία⁵. Σύμφωνα όμως με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας η νόσος Paget και ο καρκίνος του μαστού συνυπάρχουν σε ποσοστό 82-100%, επηρεάζοντας αρνητικά την πρόγνωση⁵. Συνήθως πρόκειται για συνυπάρχον επιθετικό καρκίνωμα με αρνητικούς οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς και με σημαντική υπερέκφραση του c-erbB-2 γονιδιού⁶. Το υποκείμενο καρκίνωμα μπορεί να ανιχνεύεται σε οποιοδήποτε σημείο του μαστού, με επίπτωση πολυεστιακής ή πολυκεντρικής εντόπισης 32% ως 41%. Στην περίπτωση αυτή τα ευρήματα από τη θηλή συνυπάρχουν με ψηλαφητή μάζα στο μαστό⁵.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Ιστοπαθολογικά, η νόσος Paget στο μαστό χαρακτηρίζεται από τη διήθηση της επιδερμίδας της θηλής από μεγάλα, στρογγυλά ή ωοειδή κακοήθη κύτταρα, τα κύτταρα Paget⁷. Πρόκειται για κύτταρα με άφθονο, ωχροκύτταρο και υπερχρωματικό πυρήνα, κεντρικά τοποθετημένο, με διακριτούς πυρηνίσκους (Εικόνα 3)⁷.

Η ιστολογική διάταξη των κυττάρων Paget και η διήθηση της επιδερμίδας είναι χαρακτηριστική και γνωστή



Εικόνα 3. Κύτταρα Paget (μεγέθυνση x 50, χρώση Αιματοξυλίνη-Εωσίνη).

με τον όρο «διασπορά των κυττάρων Paget (pagetoid spread)». Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται σε κάθε περίπτωση στην οποία τα κύτταρα κατανέμονται μεμονωμένα ή σε ομάδες σε επιθηλιακό ιστό⁸. Άλλες καταστάσεις με την ίδια εικόνα περιλαμβάνουν την επιφανειακή επέκταση κακοήθους μελανώματος, νόσο Bowen, μυκητιάσεις, ιστοκύττωση κυττάρων Langerhans. Όλες αυτές οι παθήσεις μπορούν να εμφανιστούν επίσης στο δέρμα του μαστού και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διαφοροδιάγνωση⁸.

Υπάρχουν διαφωνίες σχετικά με την παθογένεση των κυττάρων αυτών, με δύο επικρατέστερες θεωρίες⁹. Σύμφωνα με την πιο διαδεδομένη θεωρία, πρόκειται για κύτταρα του κύριου εκφορητικού πόρου, που μεταναστεύουν στο επιθήλιο της θηλής και της θηλαίας άλω⁹. Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται και από την παρουσία υποκείμενου καρκίνου του μαστού σχεδόν σε



Εικόνα 4. Ψηφιακή μαστογραφία αμφοτέρων των μαστών, όπου απεικονίζονται η εστιακή επικράτηση των πόρων στο δεξιό άνω έως τεταρτημόριο, η πάχυνση του δέρματος της περιθλαίας περιοχής, η επιπέδωση και εισολκή της θηλής.

όλους τους ασθενείς⁹. Σύμφωνα με την εναλλακτική εκδοχή, τα κύτταρα Paget δημιουργούνται στην επιδερμίδα της θηλής, ανεξάρτητα από το υποκείμενο καρκίνωμα, μέσω *in situ* κακοήθους εξαλλαγής ή εκφυλισμού των υπαρχόντων κυττάρων της επιδερμίδας⁹. Στη διαφοροδιάγνωση των δύο αυτών περιπτώσεων βοηθούν οι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες GCDFP-15 και κυτοκερατίνη 7 και 20, οι οποίοι είναι θετικοί στην πρώτη περίπτωση και χρήσιμοι συνεπώς για την ανακάλυψη υποκείμενου καρκινώματος¹⁰.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η νόσος Paget στο μαστό διαγιγνώσκεται αρχικά από την κλινική εξέταση του μαστού και τις αλλοιώσεις της θηλής, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι ψηλαφητής μάζας¹¹. Στους ασθενείς στους οποίους η νόσος περιορίζεται στη θηλή, η πρόγνωση είναι καλύτερη σε σχέση με αυτούς στους οποίους τα ευρήματα από τη θηλή συνοδεύονται από ψηλαφητή μάζα στον μαστό και πιθανώς ύποπτη μαστογραφία¹¹. Στην περίπτωση αυτή η πιθανότητα επιθετικού καρκινώματος είναι μεγάλη και η πρόγνωση εξαρτάται από το στάδιο της κακοήθειας¹¹.

Σε περίπτωση υπόνοιας νόσου Paget στο μαστό διενεργείται οπωσδήποτε μαστογραφία με σκοπό την ανίχνευση πιθανού συνυπάρχοντος καρκινώματος. Τα στοιχεία που αναζητούνται στη μαστογραφία αφορούν κυρίως πάχυνση του δέρματος στη θηλαία άλω και μικροεπασβετώσεις κάτω από την περιοχή αυτή, εισολκή θηλής ή επιπέδωση αυτής και μία ακτινολογικά διακριτή μάζα (Εικόνα 4)³.

Ωστόσο, η μαστογραφία δεν είναι σε θέση να καταδείξει την υποκείμενη παθολογία, που θα οδηγούσε σε συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα. Επιπλέον και

καθώς η συχνότητα υποκείμενου καρκινώματος σε ασθενείς με νόσο Paget είναι μεγάλη, ακόμη και σε περιπτώσεις με φυσιολογική μαστογραφία και απουσία ψηλαφητής μάζας, θεωρείται χρήσιμη η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας (MRI) και έγχρωμου υπερηχοτομογραφήματος, μεθόδων με υψηλή διαγνωστική ακρίβεια ακόμη και αρχόμενων αλλοιώσεων¹². Σημαντικό διαγνωστικό ρόλο έχει και η βιοψία διά λεπτής βελόνης ή βιοψία πυρήνα. Αξίζει να σημειωθεί ωστόσο ότι μία αρνητική βιοψία δεν αποκλείει τη διάγνωση της νόσου Paget¹³.

Γενετικοί δείκτες όπως το γονίδιο p53 ή το bcl-2, που χρησιμοποιούνται με επιτυχία στον καρκίνο του μαστού δεν έχουν διαγνωστική σημασία στη νόσο Paget, καθώς έχουν βρεθεί αρνητικοί στις περισσότερες μελέτες. Αντίθετα το γονίδιο p21 έχει βρεθεί θετικό σε αρκετές περιπτώσεις νόσου Paget, ενώ, όπως προαναφέρθηκε, το c-erbB2 εκφράζεται σημαντικά σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις¹⁴.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση σε ασθενείς με νόσο Paget χωρίς ψηλαφητή μάζα είναι καλή. Μάλιστα σε αυτούς στους οποίους δεν παρατηρείται συμμετοχή των λεμφαδένων, η πρόγνωση 10ετούς επιβίωσης μπορεί να φθάσει και το 85-90%⁵. Σε περίπτωση νόσου Paget όπου συνυπάρχει και ψηλαφητή μάζα, η πρόγνωση είναι παρόμοια με εκείνη του διηθητικού καρκινώματος των πόρων. Σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση παίζει επίσης ο βαθμός θετικότητας της έκφρασης του γονιδίου c-erb-B25.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Με σκοπό τον επαρκή τοπικό έλεγχο μίας πάθησης η οποία σχεδόν πάντα συνδέεται με υποκείμενο καρκίνωμα, και μάλιστα συχνά Grade III, η μαστεκτομή έχει καθιερωθεί ως η θεραπεία εκλογής για τη νόσο Paget του μαστού. Σύμφωνα με πολλές μελέτες το 20-40% των δειγμάτων μαστού που εξετάζονται παθολογοανατομικά μετά από μία μαστεκτομή ασθενούς με νόσο Paget έχουν πολυεστιακά ή πολυκεντρικά στοιχεία, τα οποία είχαν υποτιμηθεί στη μαστογραφία⁵. Για το λόγο αυτό μία χειρουργική επέμβαση τοπικής εκτομής του όγκου με διατήρηση του μαστού συνδέεται σε ανάλογη περίπτωση με υψηλό ποσοστό υποτροπής¹⁵.

Εναλλακτική θεραπεία στη μαστεκτομή, σε κατάλληλα επιλεγμένους όμως ασθενείς, αποτελεί η τοπική εκτομή του όγκου ακολουθούμενη από ακτινοβολία του μαστού, θεραπευτικό σχήμα που έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει μεγάλο διάστημα ελεύθερο νόσου και μέση επιβίωση 10-15 έτη¹⁶. Ανάλογα αποτελέσματα υποστηρίζονται πάντως και από άλλη μεγάλη μελέτη, στην οποία τη θεραπεία εκλογής σε νόσο Paget αποτέλεσε η ριζική τροποποιημένη μαστεκτομή⁶.

Από πολλούς ερευνητές υποστηρίζεται η χειρουργική θεραπεία με διατήρηση του μαστού και η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα ως θεραπεία εκλογής σε νόσο Paget με συνοδό αρχόμενο καρκίνωμα¹⁷. Η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα συμβάλλει στην αξιολόγηση της κατάστασης των μασχαλιαίων λεμφαδένων σε περίπτωση επιθετικού καρκινώματος και σε ασθενείς με ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία των πόρων. Τα παραπάνω υποστηρίζονται και από πρόσφατη μελέτη 39 ασθενών με νόσο Paget, όπου επιθετικό καρκίνωμα παρατηρήθηκε σε ποσοστό 27% των περιπτώσεων, ενώ η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα ήταν θετική μόνο στο 11% αυτών¹⁸.

Καθώς όμως, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, τα ποσοστά συνυπαρξης νόσου Paget και συνυπάρχοντος καρκινώματος είναι πολύ μεγάλα, ακόμη και επί απουσίας κλινικών ή απεικονιστικών ευρημάτων, σε κάθε ασθενή με νόσο Paget θα πρέπει να εφαρμόζεται το θεραπευτικό πρωτόκολλο που ισχύει και για τον καρκίνο του μαστού¹⁹.

Σε γενικές γραμμές και λόγω της χαμηλής επίπτωσης της νόσου, δεν έχει προταθεί συγκεκριμένο πρωτόκολλο θεραπευτικού σχήματος για τη νόσο Paget. Η τάση που κυρίως επικρατεί σήμερα αφορά την τοπική εκτομή του όγκου σε υγιή όρια με διατήρηση του μαστού και την ακολουθούμενη ακτινοβολία της περιοχής¹². Για την αποφυγή μελλοντικής τοπικής υποτροπής εκτελείται η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα, μέθοδος που συνδέεται με υψηλά ποσοστά διάγνωσης, ακόμη και σε περίπτωση απουσίας των κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων¹².

Summary

Kosmidis X, Anthimidis G, Vasiliadou K, Fahantidis E.

Paget's disease of the nipple

Helen Obstet Gynecol 21(2):170-174, 2009

Paget disease of the nipple is a clinical entity in which changes of the nipple and areola usually co-exist with underlying carcinoma of the breast. Clinical findings include erythema or ulceration of the nipple or areola, nipple retraction, bloody nipple discharge, eczema or thickening of the breast with or without nipple changes and usually a palpable mass. Diagnostic studies include physical examination of the breast in adjunction with mammography, color ultrasound, magnetic resonance imaging and p-21 and c-erbB2 markers. It is histologically characterized by infiltration of the nipple epidermis by malignant cells, called Paget cells. Treatment is the same as for breast cancer, with current trend toward breast-conserving surgery, biopsy of the sentinel node, followed by radiation therapy. However, in case of a Grade III underlying carcinoma, mastectomy is the treatment of choice and the prognosis mainly depends on the type of carcinoma and expression of c-erbB2.

Key words: *Paget's disease, breast cancer, areola, nipple.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Velpeau A. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary region (trans: Mitchell H). Sydenham Society, London, 1856.
2. Paget J. On disease of the mammary areola preceding carcinoma of the mammary gland. St Bartholomews Hosp Rep 1874. 10:87-89.
3. Sawyer RH, Asbury DL. Mammographic appearances in Paget's disease of the breast. Clin Radiol 1994; 49:185-188.
4. Dixon AR, Galea MH, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Paget's disease of the nipple. Br J Surg 1991; 78:722-723.
5. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. Cancer 2002; 95:1-7.
6. Chen C, Sun L, Anderson B. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. Cancer 2006; 107:1448-1458.
7. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataliotti L et al. Breast-conserving therapy for Paget's disease of the nipple. Cancer 2001; 91:472-477.
8. Samarasinghe D, Frost F, Sterrett G, et al. Cytological diagnosis of Paget's disease of the nipple by scrape smears - a report of five cases. Diagn Cytopathol 1993; 3:291-5.
9. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE III. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. J Am Coll Surg 1998; 187:171-177.
10. Smith KJ, Tuur S, Corvette D, et al. Cytokeratin 7 staining in mammary and extramammary Paget's disease. Mod Pathol 1997; 11:1069-74.
11. Zakaria S, Pantvaidya G, Gosh K, Degnim AC. Paget's disease of the breast: accuracy of preoperative assessment. Breast Cancer Res Treat 2007; 102(2):137-142.
12. Mujgan Caliskan Z, Giovanna Gatti Z, Irina Sosnovskikh Z, Nicole Rotmensz Z, Edoardo Botteri Z, Simona Musmeci Z, Gabriela Rosali dos Santos Z, Giuseppe Viale Z, Alberto Luini. Paget's disease of the breast: the experience of the European institute of oncology and review of the literature. Breast Cancer Res Treat 2008.
13. Heywang-Kobrunner S, Schreer I, Dershaw DD. Diagnostic breast imaging. New York, NY: Thieme 1997; 227.
14. Takata M, Hatta N, Takehara K. Tumour cells of extramammary Paget's disease do not show either p53

- mutation or allelic loss at several loci implicated in other cancers. *Br J Cancer* 1997; 7:904–8.
15. Polgar C, Orosz Z, Kovacs 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; 94:1904–1905.
 16. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, Solin LJ, Vicini FA, McCormick B et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year outcomes. *Cancer* 2003; 97(9):2142–2149.
 17. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year followup randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation of the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233–1241.
 18. 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.
 19. Laronga C, Nasson D, Hoover S et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2006; 192(4):481–483.