

Co wiemy o raku Pageta piersi?

Arkadiusz Jeziorski, Piotr Sęk, Dariusz Nejc, Janusz Piekarski

Rak Pageta jest rzadką postacią raka przewodowego i stanowi około 5% wszystkich raków piersi. Charakteryzuje się występowaniem zmian na szczycie brodawki, którym w części przypadków towarzyszy wyczuwalny w piersi guz. Przeżycia 10-letnie chorych z naciekającym rakiem Pageta są gorsze niż przeżycia chorych na raka przewodowego naciekającego niesklasyfikowanego (NOS). Prawdopodobną przyczyną jest szereg różnic biologicznych, stwierdzanych w raku Pageta, w tym wysoki stopień złośliwości histologicznej, wysoka ekspresja markerów molekularnych związanych ze złym rokowaniem, takich jak c-erbB-2, antygen Ki-67, cyklina D1 oraz niska ekspresja białka bcl-2 i receptorów dla hormonów sterydowych. Rokowanie chorych na raka Pageta zależy także od występowania wyczuwalnego palpacyjnie guza w piersi – przeżycia w grupie chorych bez wyczuwalnego guza są lepsze. W związku z tym czy rak Pageta może być traktowany jako marker złego rokowania? Choć sugestia taka jest uzasadniona, to mała liczba przeprowadzonych dotychczas badań oraz małe liczebnie grupy badane nie pozwalają na jednoznaczne postawienie takiego wniosku.

What do we know about Paget's disease?

Paget's disease is an unusual presentation of breast cancer which accounts for some 5% of breast cancer malignancies. The classic clinical presentation of Paget's disease is nipple discharge with an ulcerated, granular or scaly surface. Another important symptom is the presence of a clinically palpable lump in the breast. Overall survival in patients with Paget's disease is worse than in patients with ductal infiltrating unclassified carcinoma (NOS). This is brought on by a number of causes: a higher degree of malignancy, the higher expression of molecular markers associated with poor prognosis, such as c-erbB2, Ki-67 antigen, cyclin D1 and the low expression of markers of good prognosis, such as bcl-2 protein and steroid receptors. Prognosis also worsens if the mass in the breast is palpable. One hypothesis states that Paget's disease of the breast should be treated as "a marker of worse prognosis". Unfortunately there exists only a limited number of trials involving very few patients thus explaining the low credibility of this supposition.

Słowa kluczowe: rak piersi u kobiet, rak Pageta, rokowanie

Key words: breast carcinoma, Paget's disease, prognosis

W roku 1874 sir James Paget po raz pierwszy opisał związek pomiędzy charakterystycznymi zmianami brodawki a rakiem piersi [1]. Ten typ nowotworu, znany od pierwszego opisu jako rak Pageta, jest rzadką postacią raka przewodowego i stanowi od 0,5-5% wszystkich raków piersi [2-6]. Po upływie lat opis choroby przedstawiony przez Pageta nie uległ zmianie: większość kobiet chorych na raka Pageta skarży się na świąd lub ból brodawki, a zmiany na jej szczycie są opisywane w 67-100% przypadków [7-9]. Do wczesnych objawów przedmiotowych należą także: wyciek, owrzodzenie brodawki, zaczerwienienie lub strup [10]. Zmiany z czasem mogą obejmować otoczkę brodawki oraz skórę piersi [11]. U 33-50% chorych [2, 8, 12] zmianom na brodawce towarzyszy wyczuwalny w mięszu piersi guz. Do kazuistyki należą przy-

padki raka Pageta u mężczyzn [2] oraz w obrębie brodawek dodatkowych [13].

Typowym elementem obrazu histologicznego raka Pageta piersi jest obecność położonych śródskórkowo, na powierzchni brodawki, dużych atypowych komórek o obfitej cytoplazmie, tak zwanych komórek Pageta [14]. Powstawanie tych komórek oraz pojawianie się zmian na szczycie brodawki w przebiegu raka Pageta jest niejasne, choć istnieją dwie teorie próbujące wyjaśnić ich pochodzenie. Pierwsza z teorii, epidermotropowa, mówi o migracji komórek obecnego w piersi raka do naskórka brodawki drogą przewodów mlekonosnych, a druga zakłada przemianę nowotworową *in situ* keratynocytów brodawki [15-17]; obecnie autorzy skłaniają się raczej w kierunku teorii epidermotropowej [8, 18].

Podstawową metodą rozpoznania raka Pageta jest badanie histopatologiczne wycinka pobranego ze szczytu brodawki. Rozpoznanie ułatwia wykazanie obecności antygenu CEA w cytoplazmie komórek Pageta [2]. Znacze-

nie diagnostyczne może mieć również badanie cytologiczne odcisku ze szczytu brodawki [19] łącznie z analizą immunohistochemiczną [2, 20, 21]. W przypadkach, w których zmianom na brodawce towarzyszy guz, uzupełnieniem diagnostyki jest biopsja cienkoigłowa. Zmiany na szczycie brodawki należy różnicować z wypryskiem kontaktowym, gruczolakiem brodawki, rozstrzeniami przewodów, brodawczakiem, rakiem podstawnokomórkowym, chorobą Bowena oraz czerniakiem [22-24]. Przyczyną zmian na brodawce są także lokalne zmiany zapalne otoczki brodawki (*thelitis*), zapalenie okołoprzewodowe (*periductal mastitis*) lub rozstrzenie przewodów mlekośnych (*duct ectasia*).

Diagnostyka obrazowa w raku Pageta ma większe znaczenie przy planowaniu rozległości leczenia chirurgicznego niż przy rozpoznawaniu choroby. Mammografia nie spełnia oczekiwanej roli: wynik badania jest opisywany jako prawidłowy w u 22-50% chorych [4, 25-27], a zmiany brodawki są widoczne jedynie u 12% chorych [7]. Ocenę rozległości procesu nowotworowego ułatwia tomografia rezonansu magnetycznego, która pozwala uwidocznić zmiany w obrębie brodawki oraz w tkance gruczołowej, nawet w przypadku braku objawów klinicznych [2, 8, 12, 28, 29]. W wykrywaniu pozabrodawkowych ognisk raka Pageta pomocna może być również scyntygrafia z zastosowaniem $^{99m}\text{TcMIBI}$ [30].

Standardem leczenia chorych z rakiem Pageta jest amputacja piersi według metody Maddena [2, 31, 32], zwłaszcza w przypadku współistnienia zmian na brodawce z wyczuwalnym guzem piersi. Pamiętać należy, że rak Pageta jest często chorobą wieloogniskową, z obecnością komponentu *in situ* w przewodach mlekośnych, dlatego operacja Maddena jest uzasadniona. Kontrowersje dotyczą leczenia chorych z rakiem Pageta bez wyczuwalnego guza piersi. U takich chorych podejmowane są próby leczenia oszczędzającego, nie przez wszystkich akceptowane [2, 3, 12, 32]. Aktualne rekomendacje do leczenia oszczędzającego mają chore, u których zmiany w badaniu klinicznym i badaniach dodatkowych dotyczą jedynie brodawki. Z kolei po usunięciu brodawki, otoczki i fragmentu tkanki gruczołowej efekt kosmetyczny jest niejednokrotnie gorszy niż po usunięciu piersi z jednoczasową lub odroczoną rekonstrukcją.

Rokowanie chorych na raka Pageta piersi zależy od kilku czynników. Jednym z najważniejszych jest obecność klinicznie wyczuwalnego guza w piersi. U chorych bez wyczuwalnego guza odległe wyniki leczenia są dobre [2, 9, 33], ale u tych chorych, odsetek przypadków, w których występuje wyłącznie rak wewnątrzprzewodowy sięga nawet 90% [2, 3, 8]. U chorych z wyczuwalnym guzem w piersi rak wyłącznie wewnątrzprzewodowy występuje znacznie rzadziej, w opisach do 39% przypadków [2, 3, 8, 9]. Różnice odsetka, jaki stanowią raki wewnątrzprzewodowe w analizowanych grupach chorych, przekładają się na częstość występowania przerzutów w węzłach chłonnych: u chorych bez wyczuwalnego guza 0-21% [2, 8], u chorych z wyczuwalnym guzem w 50-60% przypadków [2, 3, 8, 9]. W konsekwencji przeżycia 5-letnie chorych bez wyczuwalnego guza wynoszą 75-100% [2, 3, 9, 33],

a chorych z wyczuwalnym guzem w piersi, wynoszą od 0% do 60% [2, 3, 9]. Aby jednak właściwie ocenić rokowanie chorych na raka Pageta piersi, konieczne jest porównanie rokowania chorych na raka Pageta z rokowaniem chorych na raka przewodowego niesklasyfikowanego. Porównanie takie, na dużej licznie grupie chorych, przeprowadził Kotari [8] i w oparciu o materiał własny wykazał, że przeżycia 10-letnie chorych na raka Pageta z komponentą naciekania są gorsze (49%) niż przeżycia chorych na raka przewodowego naciekającego niesklasyfikowanego (64%). Badania własne na mniejszej grupie chorych są potwierdzeniem powyższych obserwacji.

U podstawy różnic rokowania chorych na raka Pageta i raka przewodowego naciekającego niesklasyfikowanego leży szereg różnic biologicznych. Przede wszystkim stwierdzono, że raki Pageta z komponentą naciekania cechują się wysokim stopniem złośliwości histologicznej [8]. Także ekspresja receptorów dla estrogenów i progesteronu w raku Pageta jest niższa [34, 35]. Nadekspresja c-erbB-2 wiąże się z gorszym rokowaniem [36], brakiem odpowiedzi na leczenie hormonalne [37] oraz podwyższonym ryzykiem nawrotu miejscowego [38, 39]. W raku przewodowym naciekającym niesklasyfikowanym nadekspresja c-erbB2 występuje w 20-30% przypadków, natomiast u chorych na raka Pageta w 71-100% przypadków [8, 34, 40]. W komórkach raka Pageta obserwowana jest również wysoka ekspresja antygenu Ki-67, związane go ze złym rokowaniem [34]. Wysoki indeks proliferacji Ki-67, wskaźnik również złego rokowania [41] w raku Pageta opisano u 85,7% badanych [34]. Nadekspresja cykliny D1 wiąże się z częstszym występowaniem przerzutów [42] i jest opisywana u 35-50% chorych na raka naciekającego piersi [43]. W badaniu przeprowadzonym przez Wei Fu nadekspresja cykliny D1 była obecna u wszystkich chorych z rakiem Pageta [34]. Obecność białka bcl-2 w komórkach raka piersi pozostaje we współzależności z korzystnymi czynnikami rokowniczymi takimi jak ekspresja receptorów dla hormonów steroidowych, niskim indeksem Ki-67, brakiem ekspresji p53 i Her2 [44] oraz niskim stopniem złośliwości histologicznej [45]. Białko bcl-2 jest wykrywane w 46-76% raków piersi [45]. W badaniu przeprowadzonym przez Wei Fu [34] ekspresję białka Bcl-2 obserwowano zaledwie u 15% chorych na raka Pageta.

Różnice biologiczne są widoczne również u chorych, u których występuje tylko rak wewnątrzprzewodowy. Raki wieloogniskowe i wielośrodkowe występują nawet u 2/3 chorych na raka Pageta bez wyczuwalnego guza w piersi [3, 8]. Wielośrodkowość w przypadku raka wewnątrzprzewodowego (DCIS) jest obserwowana w jednej trzeciej przypadków [46]. Rak wewnątrzprzewodowy u chorych na raka Pageta występuje najczęściej jako typ czopiasty [2]. Podtyp ten cechuje się wysokim stopniem złośliwości histologicznej, a nadekspresja c-erbB2 występuje w postaci *in situ* tego nowotworu u 96,5% chorych [8].

Aktualny stan wiedzy na temat raka Pageta piersi u kobiet pozwala przypuszczać, że ten typ nowotworu, w szczególnych postaciach klinicznych, jest markerem złego rokowania. Badania własne, przeprowadzone na małej grupie chorych na raka Pageta, potwierdzają tak

postawioną tezę. Aby ją zweryfikować należałoby jednak przeprowadzić badania wielośrodkowe, oparte na dużej liczbie grupie badanej i porównawczej.

Dr hab. med. Arkadiusz Jeziorski

Klinika Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi
ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź
e-mail: jeziorski@post.pl

Piśmiennictwo

- Paget J. On the disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Bartholomew Hosp Rep* 1874; 10: 87-9.
- Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG et al. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 9-18.
- Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB et al. Paget's Disease of the Breast: A 33-Year Experience. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 171-7.
- Dixon AR, Galea MH, Ellis IO et al. Paget's disease of the nipple. *Br J Surg* 1991; 78: 722-3.
- Ashikari R, Park K, Huvo AG et al. Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970; 2: 680-5.
- Nance FC, DeLoach DH, Welsh RA et al. Paget's disease of the breast. *Ann Surg* 1970; 171: 864-72.
- Stomper P, Penetrante R, Carson W. Sensitivity of mammography on patients with Paget's disease of the nipple. *Breast Dis* 1995; 8: 173-8.
- Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer* 2002; 95: 1-7.
- Sheen-Chen SM, Chen HS, Chen WJ et al. Paget disease of the breast – an easily overlooked disease? *J Surg Oncol* 2001; 76: 261-5.
- Kruszewski WJ, Kopacz A, Wojtacki J et al. Choroba Pageta sutka. *Pol Przegl Chir* 1999; 71: 799-810.
- Ward KA, Burton JL. Dermatological diseases of the breast in young women. *Clin Dermatol* 1997; 15: 45-52.
- Piekarski J, Jeziorski A. Rak Pageta piersi u kobiet – rozległość procesu nowotworowego a sposób leczenia. *Onkol Pol* 2000; 3: 123-7.
- Decaussin M, Laville M, Mathevet P et al. Paget's disease versus Tokier cell hyperplasia in a supernumerary nipple. *Virchows Arch* 1998; 432: 289-291.
- 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.
- Paone J, Baker R. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer* 1981; 48: 825-9.
- Mai KT. Morphological evidence for field effect as mechanism for tumour spread in mammary Paget disease. *Histopathology* 1999; 35: 567-76.
- Mai KT, Yazdi HM, Perkins DG. Mammary Paget's disease: evidence of diverse origin of the disease with subgroup of Paget's disease developing from the superficial portion of lactiferous duct and a discontinuous pattern of tumor spread. *Pathol Int* 1999; 49: 956-61.
- Jamali FR, Ricci A Jr, Deckers PJ. Paget disease of the nipple-areola complex. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 365-81.
- Lucarotti ME, Dunn JM, Webb AJ. Scrape cytology in the diagnosis of Paget's disease of the breast. *Cytopathology* 1994; 5: 301-5.
- Smith KJ, Tuur S, Corvette D, et al. Cytokeratin 7 staining in mammary and extramammary Paget's disease. *Mod Pathol* 1997; 10: 1069-74.
- Erdorh A, Paranche RM, Migeon C et al. Expression of the c-erbB-2 oncoprotein in mammary Paget's disease. *Pathol Biol Paris* 1995; 43: 584-9.
- Miller L, Tyler W, Maroon M, et al. Erosive adenomatosis of the nipple: a benign imitator of malignant breast disease. *Cutis* 1997; 59: 91-2.
- Hitchcock A, Topham S, Bell J et al. Routine diagnosis of mammary Paget's disease. A modern approach. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 58-61.
- Kohler S, Rouse RV, Smoller BR. The differential diagnosis of pagetoid cells in the epidermis. *Mod Pathol* 1998; 11: 79-92.
- Sawyer RH, Asbury DL. Mammographic appearances in Paget's disease of the breast. *Clin Radiol* 1994; 49: 185-8.
- Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS et al. Paget's disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1993; 189: 89-94.
- Ceccherini AF, Evans AJ, Pinder SER et al. Is ipsilateral mammography worthwhile in Paget's disease of the breast? *Clin Radiol* 1996; 51: 35-28.
- Friedman EP, Hall-Craggs MA, Mumtaz H et al. Breast MR and the appearance of normal and abnormal nipple. *Clin Radiol* 1997; 52: 854-61.
- Tilanus-Linthorst MMA, Obdeijn AIM, Oudkerk M et al. MRI in patients with axillary metastases of occult breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 44: 179-82.
- Mezi S, Scopinaro F, Marzullo A et al. 99mTc MIBI prone scintimammography in breast Paget's disease: a case report. *Oncol Rep* 1999; 6: 45-8.
- Kocialkowski K, Grodecka-Gazdecka S. Rak Pageta w sutku, problem kliniczny. *Ginek Pol* 1993; 64: 82-6.
- Sutton RJ, Singh A, Baker CB et al. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? *Breast* 1999; 8: 181-94.
- Piekarski J, Jeziorski A, Baklinska M et al. Patients with Paget disease of nipple and with palpable mass in breast have unfavorable prognosis. *Exp Clin Cancer Res* 2004; 23: 33-7.
- Fu W, Lobocki CA, Silberberg BK et al. Molecular markers in Paget disease of the breast. *J Surg Oncol* 2001; 77: 171-8.
- Tani EM, Skoog L. Immunocytochemical detection of estrogen receptors in mammary Paget cells. *Acta Cytol* 1988; 32: 825-8.
- de Potter CR. The neu-oncogene: More than a prognostic indicator? *Hum Pathol* 1994; 25: 1264-8.
- Newby JC, Johnston SR, Smith IE et al. Expression of epidermal growth factor receptor and c-erbB3 during the development of tamoxifen resistance in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1643-51.
- Torregrosa D, Bolufer P, Lluch A et al. Prognostic significance of c-erbB-2/neu amplification and epidermal growth factor receptor in primary breast cancer and their relation to estradiol receptor status. *Clin Chim Acta* 1997; 262: 99-119.
- Andrulus IL, Bull SB, Blackstein ME et al. neu /erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1340-9.
- Wolber RA, Dupis BA, Wick MR. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in mammary and extramammary Paget's disease. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 243-7.
- Wintzer HO, Zipfel I, Schulte-Monting J et al. Ki-67 immunostaining in human breast tumors and its relationship to prognosis. *Cancer* 1991; 67: 421-8.
- Peters G, Fantl V, Smith R, et al. Chromosome 11q13 markers and D-type cyclins in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 33: 125-35.
- Barnes DM, Gillett CE. Cyclin D1 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 1-15.
- Leek RD, Kaklamanis L, Pazzella F et al. Bcl-2 in normal human breast carcinoma, association with oestrogen receptor-positive, epidermal growth factor receptor-negative tumours and in situ cancer. *Br J Cancer* 1994; 69: 135-9.
- Bozzetti C, Nizzoli R, Naldi N, et al. Bcl-2 expression on fine needle aspirates from primary breast carcinoma: Correlation with other biologic factors. *Cancer* 1999; 87: 224-30.
- Schwartz GF, Patchefsky AS, Finklestein SD et al. Non-palpable in-situ ductal carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1989; 124: 29-32.
- Claus EB, Chu P, Howe CL, Davison TL et al. Pathobiologic findings in DCIS of the breast: morphologic features, angiogenesis, HER-2/neu and hormone receptors. *Exp Mol Pathol* 2001; 70: 303-16.
- Sauer T, Lomo J, Garred O, et al. Cytologic features of ductal carcinoma in situ in fine-needle aspiration of the breast mirror the histopathologic growth pattern heterogeneity and grading. *Cancer* 2005; 105: 21-27.

Otrzymano i przyjęto do druku: 28 sierpnia 2005 r.