

Pagetův karcinom prsu a karcinom močového měchýře u muže – raritní synchronní nádorová duplicita

Martin Ratajský¹, Jiří Gatěk^{1, 3}, Petr Vázan²

¹Chirurgické oddělení EUC Klinika Zlín, a. s.

²CGB laboratoř a. s., pracoviště Zlín

³Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Formou kazuistického sdělení článek popisuje Pagetovu chorobu prsu (MPD) u mužů. Shrnuje klinickou a patologickou prezentaci, epidemiologii, diagnostiku, léčbu i prognózu, zdůrazňuje společné a odlišné vlastnosti při výskytu u mužů a žen. Na případu pacienta s nádorovou duplicitou MPD a karcinomu močového měchýře dokumentuje klinickou praxi, postup stanovení diagnóz obou chorob i problémy s prolínáním jejich léčby.

Klíčová slova: karcinom prsu u muže, Pagetova choroba, karcinom močového měchýře, duplicita.

Paget disease of the breast and bladder cancer in man - rare synchronous multiple cancer

This article refers mammary Paget's disease (MPD) in men. It summarizes clinical and pathological presentation, epidemiology, making of diagnosis, appropriate treatment and prognosis. It emphasises common and different findings in male and female patients. In additional case report we present patient with two concomitant malignancies – MPD and bladder cancer. We describe diagnosis procedure and disease management in real clinical setting, which implies in various problems with overlapping of their treatment.

Key words: breast cancer in men, male, Paget's disease, bladder cancer, multiple cancer.

Úvod

Karcinom prsu u mužů (MBC) je sporadické onemocnění vyskytující se dle dostupné literatury v 0,5 až 1 % případů všech karcinomů prsu (1). Histologicky vzhledem ke stavbě mužské žlázy převažují karcinomy duktální invazivní (80 %) a duktální in-situ (10 %). U žen relativně častý lobulární Ca je u mužů zastoupen přibližně 1 % (2). Velmi raritní je i tzv. Pagetův karcinom (1,5 %) (3).

Pagetova choroba prsu (MPD) je definována jako změny kůže v oblasti bradavky a areoly na podkladě nádorové invaze epidermis tzv. Pagetovými buňkami (3). Klinický náález a jeho patologický podklad poprvé identifikoval chirurg a patolog Sir James Paget v roce 1874 (4). Pod pojmem Pagetova

choroba lze nalézt i Pagetovu chorobu kostí (5); Paget-Schroetterovu chorobu – trombózu hlubokých žil horní končetiny (6). O těchto pojmech následující text nepojednává. Na základě shodného histologického obrazu, ale bez souvislosti s prsem rozeznává medicína i tzv. extramamární Pagetovu chorobu (EMPD).

Karcinom močového měchýře (Ca MM) tvoří 4,5 % nově diagnostikovaných tumorů. V České republice je to 7. nejčastější malignita (24), s incidencí 20 na 100 000 obyvatel a mortalitou 8 na 100 000 (25), muže postihuje 3x častěji, střední věk v době diagnózy je 73 let (7). Projevuje se obvykle hematurií, dysuriemi. Diagnózu stanoví cystoskopie (CSK), případně transuretrální

resekce tumoru (TUR). Histologicky se v 95 % jedná o uroteliální karcinomy, ostatní formy – adenokarcinomy, spinocelulární, nediferencované karcinomy jsou minoritní (8).

Kazuistiku pacienta se souběhem MPD a Ca MM jsme v odborné literatuře nenalezli, proto bychom ji rádi prezentovali jako součást našeho sdělení.

Popis případu

81letý bývalý důlní pracovník, exkuřák, pro hematurii podstoupil v 4/2018 ambulantní cystoskopii s nálezem high grade (HG) uroteliálního karcinomu močového měchýře. Vzhledem k věku pacienta a komorbiditám byl primárně



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

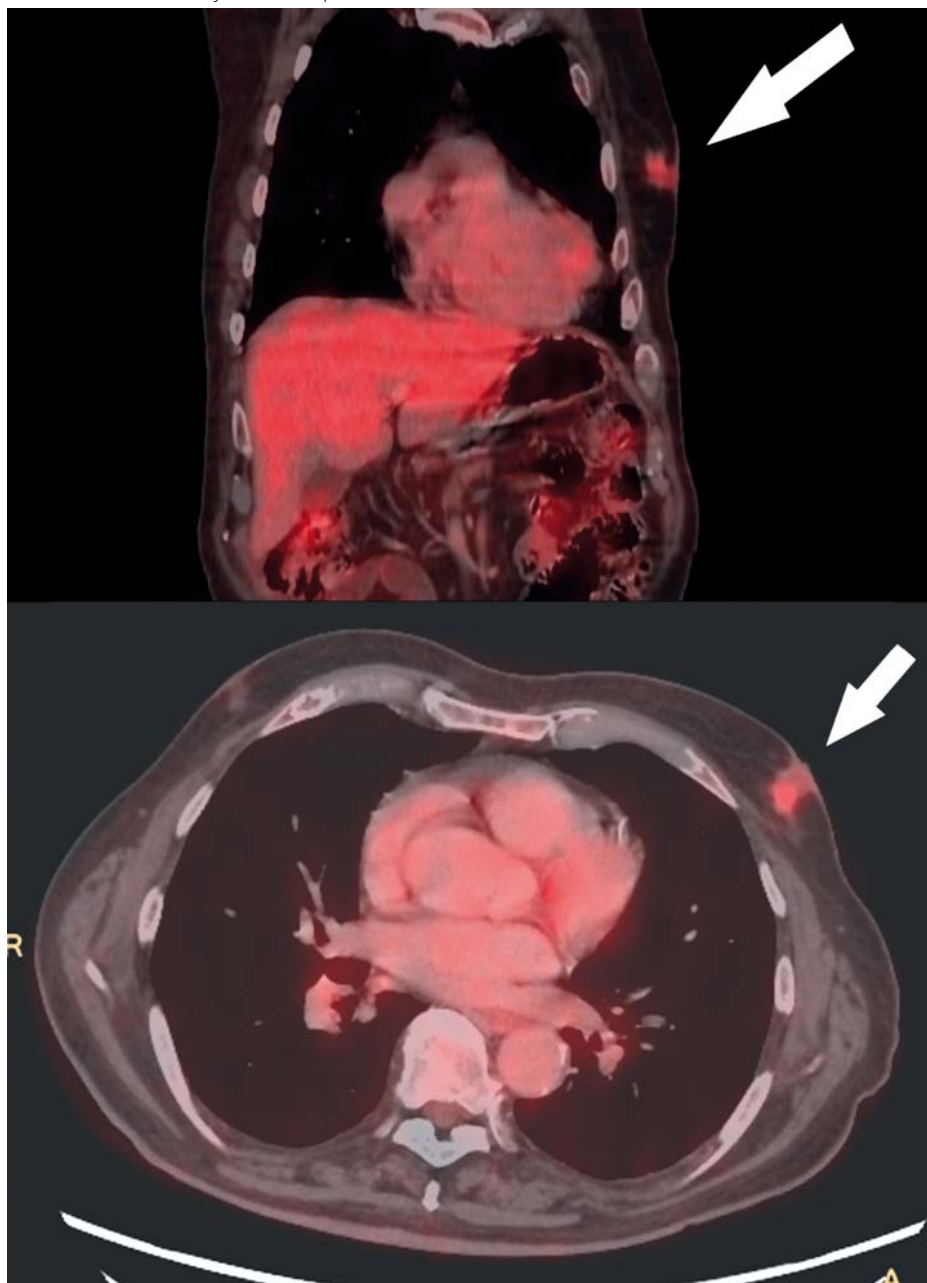
MUDr. Martin Ratajský, martin.ratajsky@eucklinika.cz

Chirurgie EUC Klinika Zlín, a. s., Třída T. Bati 5 135, 760 01 Zlín

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. E): 112–115

Článek přijat redakcí: 4. 5. 2020

Článek přijat k publikaci: 18. 6. 2020

Obr. 1. FDG akumulující ložisko v prsu na PET-CT

indikován paliativní a hemostyptický výkon v rozsahu TURČ s následnou onkologickou dispenzarizací cystoskopickými vyšetřeními. Tento pT2 tumor byl odstraněn v 5/2018. Z pooperačního CT břicha a malé pánve bylo vysloveno podezření na metastázy v S7/8 jater. Doplnující PET-CT 8/2018 jejich povahu nerozhodlo, ukázalo ale na FDG akumulující gynekomastii vlevo (obrázek 1). Klinickým nálezem na prsu byla 3 cm velká rezistence pod areolou s lehkou změnou jejího povrchu a vtažením kožního krytu. Ložisko bylo došetřeno mamografií (MG), sonografií s core cut biopsií. Axily byly bez suspicie patologicky změněných uzlin. Histologie prokázala invazivní low grade duktální karcinom. Mammární komisí byla doporučena mastektomie s biopsií

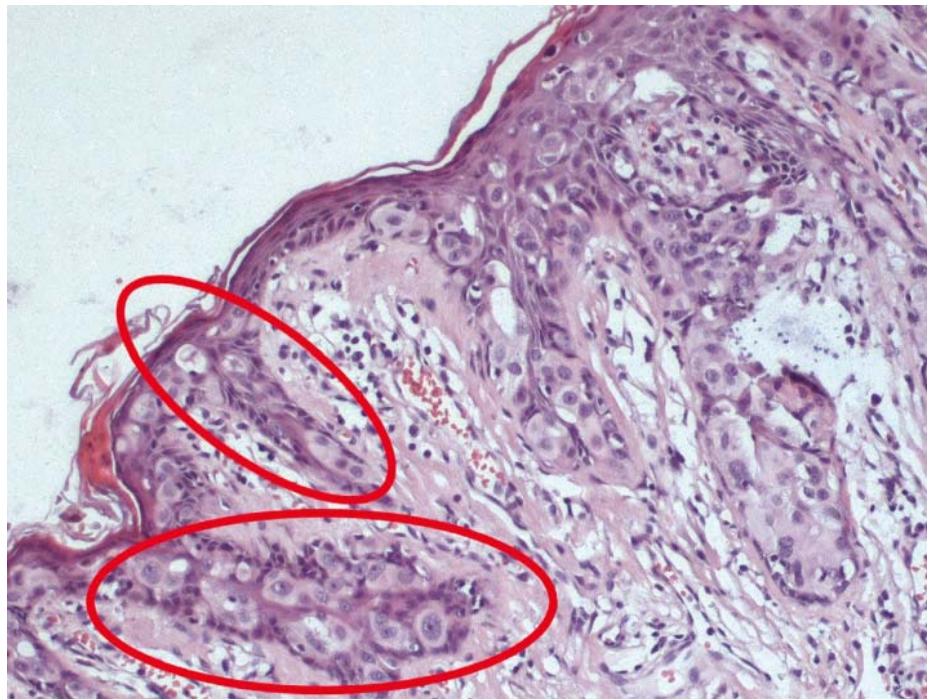
sentinelové uzliny (SLNB). Uroonologický multidisciplinární tým ale dal přednost určení stadia Ca MM a jeho eventuálnímu řešení. Pro časovou náročnost dalšího šetření byl karcinom prsu vzhledem k imunohistochemickému profilu 100 % ER+, 50 % PR+, HER-2/neu-, 60 % AR+ reindikován k neoadjuvantní hormonoterapii (HT). Zvolen byl inhibitor aromatáz (AI) Letrozol. Biopsie jaterních ložisek 10/2018 určila jejich benignitu. Na kontrolních CSK a urologických UZV byl pacient opakovaně bez známek lokální recidivy Ca MM. Na základě těchto skutečností bylo uroonologickou komisí od další bezprostřední léčby upuštěno. Klinický nález na prsu se během 3 měsíců neoadjuvantní HT zmenšil na polovinu. Mastektomie s SLNB proběhla

v 1/2019. Extrakce drénu a dimise byla 4. pooperační den. V definitivní histologii patolog popsal 13mm invazivní dobře diferencovaný duktální karcinom nízké proliferativní aktivity Ki67 10%, v oblasti areoly nádor infiltroval do hlubokého a papilárního koria kůže jako Pagetův karcinom epidermis (obrázek 2). Všechny pět sentinelových uzlin (SLN) bylo negativních. Staging TNM odpovídal pT1c, pN0, M0. Rána se zhojila per primam. Radioterapie (RT) nebyla indikována, pokračovalo se HT. V období 1–7/2019 při dispenzárních kontrolách nebyly zjištěny známky recidivy Ca MM. Obtíže se objevily v 8/2019, kdy byl pacient hospitalizován pro uroinfekt při obstrukční hydronefróze I. sín., urology byla založena nefrostomie vlevo a provedeno TURČ stenotizující oblasti. Histologické vyšetření prokázalo rozsáhlou infiltraci vzorků HG nádorem z nediferencovaných buněk. Pravděpodobně došlo k dediferenciaci původního uroteliálního nádoru. Uroonologickou komisí byla zvažována radikální cystektomie (RACE), alternativně pak chemoradioterapie (CHRT), pacient souhlasil s CHRT. Započetí léčby bylo pro recidivy uroinfektů s nutností hospitalizace v 9 a 10/2019 opakovaně odloženo, při druhém pobytu byla diagnostikována dilatace KPS i vpravo, která si vynutila založení druhostranné nefrostomie. Klinický stav pacienta se rychle zhoršoval. Na rentgenovém snímku hrudníku a posléze HRCT provedeného pro dušnost byla jako vedlejší nález popsána osteolytická ložiska TH 2, 3, 6. Jejich osteolytickou povahu podporovala hyperkalcemie. Pro opakované hematurie a špatný celkový stav proběhla v 11/2019 už jen paliativní hemostyptická radioterapie na oblast MM. 12/2019 nastalo další zhoršení stavu, pokročila kachektizace, v laboratoři se objevila hyperazotemie, známky další uroinfekce s pyurií. Pacient v důsledku komplikací základních onemocnění zemřel na začátku ledna 2020.

Diskuze

Americký institut zhoubných nádorů v databázi SEER mezi lety 1973 a 2012 eviduje 120 případů MPD u mužů (mMPD), což představuje 1,5 % ze všech mužských karcinomů prsu. U 74% pacientů byl zjištěn vznik z invazivního duktálního karcinomu prsu, u 12 % na podkladě duktálního karcinomu in situ, u 14 % se Pagetovy buňky nacházely pouze v epidermis, prsní žláza byla prostá nádorových buněk. Střední věk v do-

Obr. 2. Histologický preparát s Pagetovými buňkami (barvení hemotoxylin-eosinem)



bě diagnózy byl 68 let. U žen se v témže období diagnostikoval MPD v 0,7 % případů karcinomu ženského prsu, jejich střední věk byl 63 (3).

Příčiny vzniku mMPD vzhledem k silné vazbě na karcinom prsu jsou hlavně společné s rizikovými faktory mužského karcinomu prsu, tj. věk, genetická predispozice, rodinný výskyt Ca prsu či ovarii, přítomnost genů asociovaných s Ca prsu, u mužů zejména BRCA2, méně BRCA1; Klinefelterův syndrom, hormonální dysbalance, převaha estrogenů (často vyvoláno obezitou), snížené hladiny testosteronu, v předchorobí rakovina prostaty léčená estrogeny (9), u africké populace pak infekční choroby poškozující jaterní funkce (10). Námi prezentovaný pacient byl o 13 let starší, než je střední věk v době diagnózy, rodinná anamnéza byla negativní, šetření mířené na ostatní faktory včetně dnes již doporučovaného genetického (11) neproběhlo. Příčiny jedinečné pro vznik MPD popsány zatím nebyly (3). Gynekomastie není považována za prekancerózu, nicméně bývá často přítomná u hormonální dysbalance (12, 13).

Klinickými známkami MPD jsou nejčastěji pohmatové a vizuální abnormality v areolomamilárním komplexu, jako jsou rezistence v prsu, změny kožního krytu, sekrece z bradavky, retrakce bradavky (14, 15). Takové změny kromě sekrece a retrakce byly přítomné i u kazuistického pacienta, zaregistrovány však byly až po „upozornění“ z PET-CT. V diferenciální diagnostice nastává nejčastěji záměna za podobně vy-

padající dermatitidy různé etiologie, psoriázu, bazocelulární karcinom, povrchově se šířící melanom (SSM) (16).

V zobrazovacích metodách má dominantní postavení mamografie (MG) doplněná sonografií. Magnetická rezonance se provádí jen zřídka, pokud MG není výtěžná. Na snímcích můžeme pozorovat ztlustění kůže, kalcifikace, projasnění daná tumorem (obrázek 3) (17). Pokud je nalezen takovýto podklad změn areolomamilárního komplexu, doplňuje se core cut biopsie, pokud ne, vhodná je probatorní excize z kožní léze s navazujícím histologickým vyšetřením.

Histologicky pozorujeme nádorovou invazi epidermis tzv. Pagetovými žláзовými buňkami, které mají bazofilní jemně zrnitou cytoplazmu s velkým pleomorfním jádrem, s diferencovatelným jadérkem (obrázek 2) (4). Imunohistochemická barvení jsou důležitá pro odlišení od jiných chorob postihujících kůži jako Bowenova dermatóza, SSM (16). MPD u mužů bývá výrazně pozitivnější jak v estrogenových, tak progesteronových receptorech než u žen (93 % vs. 47 %, resp. 74 % vs. 35 %) (3). To v obou případech náš pacient splňoval a tento fakt byl využit ve vynucené neoadjuvantní léčbě.

Terapie mužského karcinomu prsu historicky vycházela ze zkušeností s léčbou u žen. Při detekci operabilního tumoru je základním výkonem u muže mastektomie s biopsií sentinelové uzliny či s disekcí axily dle předoperačního stavu uzlin (18), v adjuvantní i neoadjuvantní terapii se

Obr. 3. Mamografie – maligní tumor v mužském prsu



při pozitivě receptorů uplatňuje hormonoterapie Tamoxifénem, alternativně lze použít inhibitory aromatáz (AI), např. Letrozol. Ten medikoval i náš pacient. Ve srovnání s Tamoxifénem ale mají muži užívající AI zhoršené celkové přežívání (19). Dalším problémem je, že mechanismem svého působení zvyšují hladinu androgenů. Nádory prsu mají často pozitivní i androgenní receptory (20), může tak docházet k jejich růstové stimulaci, a proto by u muže měly být doplněny chemickou či chirurgickou kastrací (21). Ani jedna z výše uvedených skutečností u pacienta pravděpodobně nebyla uvažována a respektována. Ca prsu mužů nelze považovat za identickou chorobu jako u žen a je správný specifický přístup (21). Danou terapií došlo k regresi tumoru přibližně na polovinu, zmenšení ale neovlivnilo rozsah chirurgického výkonu. Systémová chemoterapie je metodou volby u agresivní choroby či při absenci receptorů (22). Zajišťující radioterapie nastupuje při tumorech > 5 cm, po-

zitivních uzlinách či okrajích (3). Adjuvantní léčba MPD při nenalezení podkladního Ca prsu je dosud nevyjasněná otázka. Při úvaze o jeho vzniku transformací z epidermálních keratinocytů, stejně jako v případě extramamární Pagetovy choroby (EMPD), se v rámci výzkumu s dobrými výsledky zkouší fotodynamická terapie s aminolevulátem (23). Jde o metodu používanou též např. u bazocelulárního karcinomu.

Prognóza mužů s MPD je horší než u žen, celková doba přežití je 80 vs. 108 měsíců, pětileté přežití 20–30 % vs. 30–40 % u žen (3). Námi prezentovaný pacient žil po operaci 12 měsíců bez známek lokální recidivy Ca prsu. Osteolytická ložiska TH páteře, která by mohla být metastázami jak Ca prsu, tak Ca MM, nebyla biopticky verifikována a nelze je přiřadit ani k jedné chorobě.

Hlavními rizikovými faktory Ca MM jsou kouření, expozice některým chemickým látkám, zejména aromatickým aminům, chronické infekce, infestace parazity (8). První 2 faktory se vyskytovaly i v naší kazuistice. Léčba nižších stadií spočívá v TURT doplněná o intravesikální CHT, v pokročilých stadiích v radikální cystektomii (RACE) s lymfadenektomií, zatíženou však značnou morbiditou. U inoperabilních nálezů s komplikacemi (bolesti, krvácení) se uplatňuje RT či systémová CHT (8). V prezentovaném pří-

padě byl nález pro polymorbiditu a věk pacienta primárně řešen paliativním přístupem, od RACE bylo upuštěno a relativně nezatěžující TURT se odstranilo krvácějící ložisko. Po prokázání recidivy a dediferenciace starší pacient z obav z morbidit RACE zvolil CHRT. Jejího začátku v kurativním režimu se však pro pravděpodobnou generalizaci jednoho z tumorů a celkové zhoršení stavu nedočkal. Nedlouho před jeho smrtí byla užita jen samotná paliativní RT.

Závěr

mMPD je v současné době raritní onemocnění, s přibývajícím mužským karcinomem prsu ale vzrůstá incidence i této diagnózy. To vyvolává nutnost širší edukace v problematice MBC, resp. mMPD jak lékařů, tak mužské části veřejnosti a potřebu dalších studií. Kazuistika ukazuje důležitost pečlivého klinického vyšetřování všech přístupných lokalit, vedení diagnostického procesu i léčby bez zbytečných časových ztrát, respektování specifík mužského karcinomu prsu potažmo mMPD. Pacientův případ dokladuje selhání dispenzární cystoskopie a urologického ultrazvuku v detekci recidivy.

Seznam zkratk

Ca MM – karcinom močového měchýře

CSK – cystoskopie

EMPD – extramammary Paget's disease – extramamární Pagetova choroba

FDG – fluorodeoxyglukóza

HG – high grade

CHRT – chemoradioterapie

KPS – kalichopánvičkový systém

MBC – male breast cancer – mužský karcinom prsu

MG – mamografie

MPD – mammary Paget's disease – mamární Pagetova choroba

mMPD – male mammary Paget's disease – mužská mamární Pagetova choroba

RACE – radical cystectomy – radikální cystektomie

RT – radioterapie

SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results – databáze Národního institutu zhoubných nádorů v USA

SLN – sentinel lymph node – sentinelová lymfatická uzlina

SLNB – sentinel lymph node biopsy – biopsie sentinelové uzliny

SSM – superficial spreading melanoma – povrchově se šířící melanom

TURT – transuretrální resekce tumoru

UZV – ultrazvukové vyšetření

LITERATURA

- Giordano Sharon H. Breast Cancer in Men. *N Engl J Med* 2018; 378: 2311–2320. PubMed, doi:10.1056/NEJMr1707939.
- Fentiman IS. Male breast cancer: a review. *Ecanermedicine* 2009; 3: 140. PubMed Central, doi:10.3332/ecancer.2009.140.
- Adams SJ, Kanthan R. Paget's disease of the male breast in the 21st century: A systematic review. *Breast*. 2016; 29: 14–23. doi:10.1016/j.breast.2016.06.015.
- Karakas C. Paget's disease of the breast. *J Carcinog [serial online]* 2011 [cited 2020 Jun 15]; 10: 31. Available from: <http://www.carcinogenesis.com/text.asp?2011/10/1/31/90676>.
- Tuck P, Stephen, et al. Adult Paget's Disease of Bone: A Review. *Rheumatology*, 2017; 56(12): 2050–2059, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew430>.
- Hughes ESR. Venous Obstruction in the Upper Extremity; Paget-Schroetter's Syndrome; a Review of 320 Cases. *Surg Gynecol Obstet* 1949; 88(2): 89–127.
- Cancer of the Urinary Bladder – Cancer Stat Facts. SEER, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>. staženo 25. dubna 2020.
- Metts MC, et al. Bladder cancer: a review of diagnosis and management. *J Natl Med Assoc*. 2000; 92(6): 285–94.
- Abdelwahab Yousef, Ali Jad. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Seminars in Oncology* 2017; 44(4): 267–272. PubMed, doi:10.1053/j.seminoncol.2017.11.002.
- Leon-Ferre, Roberto A, et al. A Contemporary Review of Male Breast Cancer: Current Evidence and Unanswered Questions. *Cancer Metastasis Rev*. 2018; 37(4): 599–614. PubMed,

doi:10.1007/s10555-018-9761-x.

- Hassett Michael J, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, únor 2020, s. JCO.19.03120. ascopubs.org (Atypion), doi:10.1200/JCO.19.03120.
- Krause W. Male Breast Cancer-an Andrological Disease: Risk Factors and Diagnosis. *Andrologia*, 2004; 36(6): 346–354. PubMed, doi:10.1111/j.1439-0272.2004.00639.x.
- Senger JL, et al. Is Routine Pathological Evaluation of Tissue from Gynecomastia Necessary? A 15-Year Retrospective Pathological and Literature Review. *Plastic Surgery* 2014; 22(2): 112–116.
- Serour F, et al. Paget's Disease of the Male Breast. *Cancer* 1988; 62(3): 601–05. Wiley Online Library, doi:10.1002/1097-0142(19880801)62:3<601::AID-CNCR2820620326>3.0.CO;2-7.
- Fentiman IS, et al. Male Breast Cancer. *The Lancet*, 2006; 367(9510): 595–604. www.thelancet.com, doi:10.1016/S0140-6736(06)68226-3.
- Lloyd J, Flanagan AM. Mammary and Extramammary Paget's Disease. *Journal of Clinical Pathology*, 2000; 53(10): 742–49. PubMed, doi:10.1136/jcp.53.10.742.
- Lim HS, et al. Paget Disease of the Breast: Mammographic, US, and MR Imaging Findings with Pathologic Correlation. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2011; 31(7): 1973–87. PubMed, doi:10.1148/rq.317115070.
- Fentiman IS. Surgical Options for Male Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2018; 172(3): 539–44. Pu-

bMed, doi:10.1007/s10549-018-4952-2.

- Eggemann H, et al. Adjuvant Therapy with Tamoxifen Compared to Aromatase Inhibitors for 257 Male Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2013; 137(2): 465–70. PubMed, doi:10.1007/s10549-012-2355-3.
- Severson TM, Zwart W. A Review of Estrogen Receptor/Androgen Receptor Genomics in Male Breast Cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 2017; 24(3): R27–34. erc.bioscientifica.com, doi:10.1530/ERC-16-0225.
- Gucaip A, et al. Male Breast Cancer: A Disease Distinct from Female Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2019; 173(1): 37–48. PubMed, doi:10.1007/s10549-018-4921-9.
- Giordano SH, et al. Adjuvant Systemic Therapy for Male Breast Carcinoma. *Cancer* 2005; 104(11): 2359–2364. PubMed, doi:10.1002/cncr.21526.
- Nardelli AA, et al. Effectiveness of Photodynamic Therapy for Mammary and Extra-Mammary Paget's Disease: A State of the Science Review. *BMC Dermatology*, 2011; 11: 13 s. PubMed, doi:10.1186/1471-5945-11-13.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf>. staženo 14. června 2020.
- Dušek L, et al. SVOD C67 – ZN močového měchýře – vesicae urinariae. <https://svod.cz/report.php?diag=C67>. Viděno 14. června 2020.