

Memenin Paget Hastalığında Cerrahi Ülkemizdeki Yaklaşım

Doç.Dr. Ragıp KAYAR • Op.Dr. Hidayet ÇATAL
İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi 1. Cerrahi Kliniği

ÖZET

Amaç: Memenin Paget Hastalığında ülkemizdeki cerrahi yaklaşımı değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: 1933-2009 tarihleri arasında Türk ve yabancı tıp dergilerinde yayınlanmış makaleler taranarak bulunan veriler incelendi. Kişisel olarak tedavi edip izlediğimiz 6 Paget olgusu ile konuya ilişkin 3 ilginç olguya ait verileri geriye dönük değerlendirdik.

Bulgular: 6 olgumuzun yaş ortalaması 49.7'dir. Olguların 4'üne meme koruyucu cerrahi (MKC), 2'sine modifiye radikal mastektomi uygulanmıştır. Olgular ortalama 72.8 ay (18-223) izlenmiş olup, yerel yineleme gözlenmemiştir. 2 olgu kaybedilmiştir. Türk yazarlarının bildirdiği 141 (buradaki 6 olgu dahil) olgu içinde MKC yapılan yalnızca 4 olgu bulunmakta ve bu olguların tümü serimizde yer almaktadır.

Yine bekçi düğüm tekniği uygulanan yalnızca 2 olgu bulunmakta, bunlar da serimizde yer almaktadırlar.

Sonuç: Dış literatür desteğiyle MKC'nin memenin Paget hastalığında emniyetle uygulanabileceği ve uygun olgularda bekçi düğüm tekniğinin eklenmesi gerektiği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Bekçi düğüm, Meme başı hastalıkları, Meme başı kanseri

Surgery In Mammary Paget's Disease: Approach in Turkey

SUMMARY

AIM: To search the surgical approach to mammary Paget's disease(MPD) in Turkey.

Material and Method: Turkish medical literature between 1933-2009 was reviewed and a series of 6 cases treated by us was presented. Evaluation was made retrospectively.

Results: Average age of six patients with MPD was 49.7. Four of them were treated by breast conservative surgery (BCS) and two by modified radical mastectomy. Average follow-up was 72.8 months (18-223). There was no local recurrence. 2 cases were died. Our cases were the only ones treated by BCS among 141 cases reported from Turkey. Two cases with sentinel lymph node biopsy (SLNB) were the unique cases undergoing SLNB in Turkish literature.

Conclusion: BCS is a reliable method in the surgical treatment of MPD and SLNB should be added unless there is axillary lymphatic involvement.

Key Words: Breast, Nipple, Paget

MEMENİN PAGET HASTALIĞINDA CERRAHİ Ülkemizdeki Yaklaşım

Doç.Dr. Ragıp KAYAR • Op.Dr. Hidayet ÇATAL

İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi 1. Cerrahi Kliniği

Giriş

Memenin Paget Hastalığı 1856'da Velpeau tarafından tanımlanmışsa da 1874'de Paget eksiksiz tanımı yapan ilk kişi olmuştur.⁽¹⁾

Memenin Paget Hastalığı (MPH), memenin kötü huylu hastalıkları içinde %1 ile 3'ü gibi oldukça düşük bir bölümünü kapsar.

Klinik olarak memebaşı ve areola derisinde eritem, kabuklanma, yara (ülser), kaşıntı ve kanama bulguları ile ortaya çıkar. Sıklıkla memebaşının iyi huylu deri hastalıklarıyla karışır. Tanı deri biyopsisiyle konur.

MPH'nın üç histopatolojik tipi vardır: Saf (pür) Paget, invazif duktal karsinom (İDK) ve duktal karsinoma insitu (DKİ) nun eşlik ettiği Paget... Eşlik eden kanser genellikle memenin areola arkasına yakın yerleşirse de herhangi bir kadranda da yerleşebilir. MPH'da eşlik eden kanserlerin %32-41 olguda çok odaklı ve çok merkezli olduğu bildirilmiştir.⁽¹⁾

MPH'nın patogeneğinde iki kuram vardır:

- Paget hücrelerinin meme başı derisindeki keratositlerin dönüşümü sonucu oluşması.
- Meme başına yakın kanallardan köken alan kanser hücrelerinin memebaşı veya areola derisine göçü sonucu oluşan hastalık (epidermatropik kuram)⁽²⁾...

İkinci sav daha çok taraftar bulmuştur. Nitekim MPH'da olguların %82-100 gibi neredeyse tümüne yakın bir bölümünde invazif veya insitu bir duktal kanserin eşlik etmesi bu kuramı destekleyen bir veri olarak kabul edilmektedir.⁽¹⁾

MPH'nı sıklıkla karıştığı Bowen ve malign melanom (MM)dan ayırt etmek için dokukimyasal boyalar kullanılmaktadır. Paget hücreleri genellikle PAS, Alsiyan mavisi, CEA ve CK7 ve Cerb-B2 ile olumlu tepki verirken Bowen

ve MM'da olumlu saptanan S-100 ve HMB-45 ile olumsuz tepki vermektedirler.^(3,4) Son yıllarda Paget hücrelerinin atipik Toker hücreleriyle karışabildiği, ayırmada CD 138 ve p53'ün Paget hücrelerinde olumlu olduğu gösterilmiş,⁽⁸⁾ Toker hücrelerininse Paget hücrelerinin prekursoru olabileceği ileri sürülmüştür.⁽⁹⁾

Ayrıca Paget hastalığına eşlik eden invazif duktal kanserlerin saldırgan türleri (Cerb- B2 pozitifliği, HG3 ve lenfovasküler invazyonu) daha sık içerdiği ortaya konmuştur.

Geçmişte mastektomi MPH için seçkin ve tek cerrahi yöntem olarak kabul edilmekteyken günümüzde uygun olgularda meme koruyucu cerrahi (MKC) ve radyoterapi ile mastektomilere eşit sonuçlar alındığı gösterilmiştir.^(1,2,5,6)

Burada kendi deneyimimiz olan MPH'lı altı olguya ait tedavi ve izlem sonuçlarını ülkemizde yayınlanmış bulunan sonuçlarla birlikte değerlendirmek istiyoruz.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 1988-2009 arasında kendi saptadığımız ve tedavi edip, izlediğimiz 6 olguya ait verileri geriye dönük sunuyoruz. Ayrıca konu ile yakın ilişkileri bakımından biri bu 6 olgudan biri olan 3 ilginç olgu sunumu ile dikkatleri çekmek istediğimiz noktaları, ülkemizde 1933'ten bu yana yapılan yerli çalışmalar ve yabancı literatür eşliğinde değerlendirmek istedik.

Yerli literatürü 4. üncüsü henüz basılmamış olan Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası (Cilt 1-3) ile Pubmed, Turkmedline, Ulakbim Meme Sağlığı Dergisi (2005-9), Ulusal Cerrahi Dergisi (1986-09) ve Meme Hastalıkları Dergisi'ni (1994-05) tarayarak elde ettik.⁽⁷⁾

Bulgular

Son 20 yılda kişisel olarak tanı koyup, tedavi uyguladıktan sonra izlediğimiz memenin Paget hastalığı saptanan 6 olguya ait veriler Tablo 1'de sunulmuştur. Buna göre hastaların yaş ortalaması 49,7 (34-59) olup üçü postme-

nopozal, ikisi premenopozal ve biri perimenopozaldır. Olguların 3 ü evre I, 2'si evre 2A ve biri evre 3B' dir (Tablo 2).

Olguların yalnızca üçünde reseptörler bakılabilmektedir. Üç olguda da östrojen reseptörü (ÖR) negatif olup, PR; iki olguda negatif, bir olguda %40 (++) pozitif bulunmuştur. Cerb-B2'nin bakıldığı iki hastada (+++) %100 pozitif bulunmuştur.

Olguların patolojik raporlarının incelenmesinde insitu kanser bir olguda, invazif ve insitu kanser birlikte bir olguda Paget hastalığına eşlik etmekte, üç olgu ise pür Paget olarak tanımlanmaktadır.

Olguların 4'üne meme koruyucu cerrahi (MKC), iki olguya ise modifiye radikal mastektomi (MRM) uygulanmıştır. 2 olguya aynı seansta mavi boyayla bekçi düğüm (sentinel node) tekniği uygulanmıştır. Olgular ortalama 72,8 ay (6,1 yıl) izlenmiştir. MKC uygulanan 4 olgudan 3'üne RT uygulanmış (birinde iletişimsizlik nedeniyle RT süresi geçtiğinden uygulanamadı) olup, 2 olguda adjuvan kemoterapi 3 olguda ise endokrin tedavi (iki olguda tamoksifen ve bir olguda aromataz inhibitörü) uygulanmıştır.

Burada sunulan olgulardan biri (AÜ 1998) ile konuya ilişkin özellikler taşıyan ilginç iki olgu olmak üzere 3 olgunun sunumunu gerekli gördük.

Olgu 1

A.M. 60 yaşında postmenopozal kadın. Ocak 2000'de sağ memebaşındaki yaradan sarımtırak akıntı ile başvurdu. Yaymada kötü huylu G2 geldi. Ertesi gün ülserden koparma biyopsisi yapıldı ve sonuç iyi huylu olarak geldi. Mamografide lipomatö memede sağ areola altında 16x6 mm'lik bir opasite saptandı. Ultrasonda sağ koltukaltında 11 mm. kuşkulu lenf düğümü gözlemlendi. Meme hacmi sağda 1.000 solda 900 ml. olarak ölçüldü ve makromasti tanısı kondu. Hastanın vücut kitle indeksi 29,5 idi. Hastada sağda tek lezyon olmasına rağmen makromastinin küçültme endikasyonu oluşturacak düzeyde olduğu düşüncesiyle iki taraflı küçültme ameliyatı uygulandı. Sağdan 520 soldan 470 gr doku çıkarıldı. Patolojik incelemede sağdaki olayın egzematoid dermatit ve periduktal mastit olduğu, lenf bezelerinin ise salim bulunduğu görüldü. Sol memede ise 4 mm'lik tesadüfi bir kanser odağı bulundu. İnvazif lobüler kanser tanısı alan bu lezyonun evresi erkendi (pT1NoMo). Hastaya 4 seans antrasiklinli kemoterapi ve arkasından radyoterapi uygulandı. Paget hastalığını taklit etmesi açısından olgu olarak sunulmuş, serimize alınmamıştır.

Olgu 2

S.S. 61 yaşında postmenopozal kadın. 1988-97 yılları arasında memenin kistik hastalığı nedeniyle tarafımızca izlendi. Bu izlem sırasında çeşitli kist aspirasyonları, İİAB ve

Tablo 1: Memenin paget hastalıklı olgularımıza ait histopatolojik veriler

İsim	Yaş	İDK	DKİ	Pat.Evre	ÖR	PR	CerbB2	Diğer tetkikler
FG	59	(-)	(+)	T1N0	?	?	?	-
NK	52	(-)	(-)	T2N0	?	?	?	-
AÜ	34	(-)	(-)	T1N0	?	?	?	-
GK	51	(+)	(+)	T3N2	(-)	(-)	(+3)	-
MA	58	(+)	(+)	T1N0	(-)	40	100	-
MB	44	(-)	(-)	T2N0	(-)	(-)	?	EMA (+) S100(-)(-)CEA(-)

İDK: İnvazif Duktal Karsinom, DKİ: Duktal Karsinoma in Situ, ÖR: Östrojen Reseptörü, PR: Progesteron Reseptörü

Tablo 2: Olgularımızdaki tedavi verileri

İsim Yılı	Pat.Evre	Cerrahi Tedavi	Sınır	Ek Tedaviler	İzlem (Ay)	Sonuç
FG 1991	1	MRM	Salim	Tx	223	iyi
NK 1994	2A	MKC	Salim	RT+Tx	90	iyi
AÜ 1998	1	MKC	Salim	RT	15	eks
GK 2004	1	MRM	Salim	RT+KT	24	eks
MA 2006	2A	MKC+BD	15 mm.	RT+KT+AI	46	iyi
MB 2006	3B	MKC+BD	Salim	(-)	36	iyi

MRM: Modifiye Radikal Mastektomi, MKC: Meme Koruyucu Cerrahi, BD: Bekçi Düğüm, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, AI: Aromataz İnhibitörü, Tx: Tamoksifen, EKS: Eksitus

eksizyonel biyopsiler uygulandı. Hiçbirinde kötü huylu lezyon saptanmadı. 1997'de izlemi bırakan hastanın 8 yıl boyunca hiçbir kontrol yaptırmadığı öğrenildi. Bu olguda tedavi başka merkezde gerçekleştiği için serimizde yer almamıştır.

Eylül 2005'te sol memebaşında kaşıntı ve kabuklanma nedeniyle başvurduğunda, sol koltukaltında 2 cm'lik sabit lenfadenopati saptandı. Paget düşünüldü. Daha sonra başka bir merkezde Paget tanısı konduğu ve MRM uygulandığı öğrenildi.

Olgu 3

A.Ü. 39 yaşında premenopozal kadın. 1 yıl önce başka bir kentte sol memeye MRM uygulanmış. İzlemde ilk olaydan 3 yıl sonra sağ memedeki kitle İİAB'de malign geldiği için MKC, 6 seans antrasiklinli kemoterapi sonrası radyoterapi uygulandı. Evre 2B (pT2N1Mo) idi. 3 yıl sonra sağ meme başındaki kaşıntılı kabuklanma eksize edildi. Paget tanısı (pür) kondu. Hasta 18 ay içinde tümör yayılımıyla kaybedildi. Bu olgu sunduğumuz seride yer almaktadır.

Sunulan olguların ilkinde Paget görünümü veren bir meme başı egzemasında, ileri makromasti için konan küçültme endikasyonu, sorun taşımadığı sanılan karşı memede tesadüfi kanseri ortaya koymuştur.

Tablo 3: Türkiye'de Memenin Paget Hastalığına Cerrahi Yaklaşım

Kurum	Yıllar	OS	RM	MRM	BM	MKC
Cerrahpaşa TF	1960-70	4	3	-	1	-
Hacettepe TF	1959-87	19	19	-	-	-
Vakıf Gureba	1973-84	5	1	2	2	-
Cerrahpaşa TF	1976-85	14	5	9	-	-
Ege TF	1983-7	10	-	9	1	-
Cerrahpaşa TF	1985-94	9	-	9	-	-
Ege TF	1988-06	35	-	35	-	-
19 Mayıs TF	1989-94	7	1	6	-	-
Bozyaka SSK	1989-03	5	-	5	-	-
Ege TF	1990-05	29	-	27	2	-
Çalışmamız	1988-09	6	-	2	-	4
Toplam		143	29	104	6	4

OS: Olgu Sayısı, RM: Radikal Mastektomi, MRM: Modifiye Radikal Mastektomi, BM: Basit Mastektomi, MKC: Meme Koruyucu Cerrahi

Tablo 4: Türkiye'de Memenin Paget Hastalığı'nda ek tedaviler ve izlem sonuçları

Kurum	OS	RT	KT	ET	İzlem (yıl)	YY	Met	Yaşam(%)
Cerrahpaşa TF	7	3	1	-	5.4	0	1	86
Hacettepe TF	19	3	-	-	8.6	0	1	84
19 Mayıs TF	4	2	4	-	3.4	0	0	100
Adana Başkent	18	?	?	?	1.6	?	7	?
Çalışmamız	6	4	2	3	6.9	0	2	67

OS: Olgu Sayısı, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, ET: Endokrin Tedavi, YY: Yerel Yineleme, Met: Metastaz

İkinci olguda 9 yıl izlenen kistik hastalıklı kadında, kontrolün yapılmadığı 8 yıl ardından bir Paget gelişebildiği görülmektedir. Bu olgu da gerçek selim meme hastalıkları geçiren kadınlarda yıllık izlemin sürdürülmesinin önemini vurgular.

Son olgu ise (olgu 3) ayrı zamanlı ve iki taraflı bir meme kanserinde kanser tedavisi gören bir memede 3 yıl sonra pür Paget karsinomu gelişebileceğini göstermesi bakımından ilginç bulunmuştur.

Ülkemizde MPH'na ait yayınların tümü incelenmiş, ulaşılabilenler arasında cerrahi tedaviye ait 10 ve izlem sonuçlarına ait 4 seri yayınlandığı saptanmıştır (Tablo 3 ve 4).

Bu yayınlar incelendiğinde Ege ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin 3'er çalışmasında, yalnızca son Ege çalışmasının (1990-2005) tedavi sonuçlarını içerdiği gözlenmiştir. Cerrahpaşa'daki 3 yayın ise farklı dönemlere ait olguları yansıtmaktadır

Tartışma

1933-2009 arasındaki yerli literatür tarafımızdan titiz bir şekilde incelenmiş ve yapılan yayınlarda 141 olgu (burada sunulan 6 olgu dahil) saptanmıştır. Bu olguların 137'si (%97) mastektomi ile tedavi edilirken; yalnızca 4'ü (%3)

meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilmiştir. Bu dört olgu da çalışmamızda yer almaktadır.

Böylelikle ülkemizde MKC ile tedavi edilen ilk Paget olgusu 1994'te tarafımızca ameliyat edilmiştir (Tablo 2). Günümüze kadar da henüz bizim dışımızda hiçbir olguya meme koruyucu cerrahi uygulandığı bildirilmemiştir.

Yabancı literatürde ise MPH'da ilk MKC uygulaması 1981'de Paone ve Baker tarafından bildirilmişse de daha geniş seriler 1995 ve sonrasında artış göstermiştir.⁽⁶⁾

Ülkemizde MPH'na yaklaşım tablo 4'de özetlenmiştir. Beş yıldan uzun izlem üç merkezde (Hacettepe, Cerrahpaşa ve çalışmamızda) bildirilmiştir. Bu üç merkezde yaşam oranları %67-86 arasında değişmektedir. Serimizdeki düşük genel yaşam oranını (%67) serimizdeki hasta sayısının azlığıyla açıklayabiliriz.

Kıyaslamalı serilerde MKC ile mastektomilerin tıpkı meme kanserinde olduğu gibi Paget'li kanserler de de aynı yaşam ve yerel yineleme oranları sağladığı gösterilmiştir (Tablo 5).

Memenin Paget hastalığında MKC sonrası yerel yineleme MRM'ye kıyasla hayli yüksektir. Karolinska Kanser Enstitüsü'nde bir kat, Avrupa Kanser Enstitüsü'nde 4,5 kat fazladır (Tablo 5). Bunda başlıca etken hastalığın çok merkezli oluşu ve sıklıkla eşlik eden insitu veya invazif kanserlerin Paget'li hastalarda ortalama meme kanserli hastalarda görülenden daha yüksek oranda saldırgan bir alt grubu

içermesidir. Bu nedenle MKC'nin Paget'de rutin değil seçilmiş, (tek odaklı, kitlenin eşlik etmediği) olgularda yapılırsa yerel yinelemenin hayli düşük düzeylerde kalacağı gösterilmiştir (Tablo 6).⁶

Kıyaslamalı serilerde MKC sonrası yerel yinelemeler MRM ye kıyasla daha yüksek bildirilmişse de uygun olgu seçimi ile yerel yinelemelerin MRM'de görülen düzeye indirilebildiği (%0-14) gösterilmiştir (Tablo 6).

Memenin Paget hastalığı (MPH) serilerine bakıldığında MKC oranının %15-53 arasında değiştiği görülmektedir.^(2,19,20,24,25) Günümüzde MPH'nın MKC ile tedavisi için tercih edilen memede kitle yapmamış veya T2 ve daha küçük, çok odaklı olmayan olgularda uygulanışı bu düşük orandan sorumlu gözükmektedir.

MPH'nda 15 yıl yaşam oranları pür olgularda %88 iken İDK ile birlikte olan olgularda %61'e düşmekte, DKİ ile birlikte olan olgularda ise %94 düzeylerinde seyretmektedir.⁽²⁾

Ancak Paget hastalığının tedavi sonuçları incelendiğinde hastanın prognozunu Paget'ye eşlik eden İDK'un saldırganlığının belirlediği ve bu tür İDK'ların Paget'de %65 gibi yüksek bir sıklık düzeyine ulaştığı bildirilmiştir.⁽²⁾

Yine çalışmamızda ülkemizde ilk kez memenin Paget hastalığında bekçi (sentinel) lenf düğümü tekniği uygulanmıştır. Uygulama 2006'da iki olguda gerçekleşmiş (Tablo-2), ikisinde de lenf düğümleri frozunda (ve daha sonra HE) ile salim bulunduğu için klasik koltukaltı diseksiyonu ön-

Tablo 5: MPH'da MKC ve MRM'yi kıyaslayan seriler⁽⁶⁾

	OS	İzlem(yıl)	MKC	YY	GYO	MRM	YY	GYO
SEER ⁽²⁾	1642	15	233	?	92	573	?	94
			60	?	87	776	?	60
Karolinska ⁽¹⁹⁾	212	12	43	16	94	169	8	85
Avr. Kans.Ens. ⁽¹⁾	114	6	43	14	?	71	3	?

OS: Olgu Sayısı, MKC: Meme Koruyucu Cerrahi, YY: Yerel Yineleme, GYO: Genel Yaşam Oranı, MRM: Modifiye Radikal Mastektomi

Tablo 6: MPH'da MKC de yerel yineleme

	OS	YY	İzlem(yıl)
Fowble ve ark.	70	8.6	5
Haffty ve ark.	98	6.1	9
Bussieres ve ark.	37	0	4
Dale-Giuliano	25	4.8	4
Pierce ve ark. ⁽²²⁾	30	14.0	5
Bijker ve ark. ⁽⁵⁾	61	5.2	6
Marshall ve ark. ⁽²³⁾	38	13.0	15

OS: Olgu Sayısı, YY: Yerel Yineleme

lenmiştir. Literatürde de Paget hastalığında koltukaltı lenf tutulumu düşük (%11) olduğu için⁽²⁶⁾ bekçi düğüm tekniğinin öncelikle düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir⁽²⁷⁾


Burada sunulan 3 olguda ise Paget hastalığı ile ilgili farklı noktalara dikkati çekmek istedik: İlk olguda Paget'yi taklit eden bir meme başı egzemasında yanlış pozitif sonuçlanan bir sitolojik tanı vardır. Bu tanı hastanın fizik bakışında saptanan ve küçültme gerektirecek düzeyde bir makromasti (meme hacmi 1.000 ml ölçüldü) nedeniyle cerrahi işlemin küçültmeye dönüşmesi sayesinde klinik yakınının bulunmadığı karşı memede görüntüleme atlanan kanser odağının ortaya konmasını sağlamıştır.

İkinci olgunun ilginç yanı ise kistik hastalık nedeniyle 9 yıl izlenen hastanın, izlemi bıraktıktan 8 yıl sonra Paget hastalığı tanısı ile mastektomi geçirmek zorunda kalışdır. Bu

da kistik hastalıkta artmış kanser riskini ve yıllık izlemin kesintisiz yapılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Üçüncü olgu, ise MKC sonrası Paget gelişen ve 18 ayda kaybedilen genç iki taraflı iki zamanlı kanseri bulunan bir olgudur. MKC sonrası yerel yinelemelerin Paget şeklinde olma olasılığı 183 olguluk bir yerel yineleme serisinde %2.2 (4 olgu) bulunmuştur.⁽²⁸⁾

Literatürde, iki zamanlı Paget olguları⁽²⁹⁾ bildirildiği gibi, küçültme sonrasında,⁽³⁰⁾ meme başı greftinde⁽³¹⁾ ve mastektomi derisinde⁽³²⁾ bile Paget hastalığının ortaya çıkabilirdiği olgular bildirilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma memenin Paget hastalığında meme koruyucu cerrahinin ve bekçi düğüm tekniğinin uygun olgularda emniyetli bir şekilde yapılabileceği görüşünü desteklemektedir. 

Kaynaklar

1. Çalışkan M, Gatti G, Sosnovskikh İ, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:513-21.
2. Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation and treatment in the US. *Cancer* 2006; 107:1448-58.
3. Özdemir F, Ünal İ, Erhan Yamaç, Alper S, Özdemir N, Eldem A, ve ark. Memenin Paget hastalığı: klinik, patolojik ve immunohistokimyasal çalışma. *Türk Neoplazi Derg* 1996;4:92-101.
4. Selek E, Sayhan S, Dikicioğlu E. Memenin Paget Hastalığı. *İzmir Atatürk Eğitim Hastane Derg* 2004; 42:117-21.
5. Bijker N, Rutgers EJT, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataliotti L. Breast conserving therapy for paget disease of the nipple. A prospective EORTC study of 61 patients. *Cancer* 2001;91: 472-7.
6. Pezzi CM, Kukore JS, Audet IM, Herbert SH, Horvick D, Richter MP. Breast conservation surgery using nipple-areolar resection for central breast cancers. *Arch Surg* 2004;139:32-7.
7. Kayar R. Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası cilt- I (1933-93), II (1994-6). III (1997-2000) İzmir Duyal Matb 1993,1997 ve 2001.
8. DiTommaso L, Franchi G, Destro A, Broglia F, Minuti F, Rahal D, et al. Toker cells of the breast. Morphological and immunohistochemical characterisation of 40 cases. *Human Pathol* 2008;39:1295
9. Marucci G, Betts CM, Golough R, Peterse JL, Foschini MP, Eusebi V. Toker cells are probably precursors of Paget cell carcinoma: a morphological and ultrastructural description. *Virchows Arch* 2002; 441:117
10. Ünal G, Koniçe H, Genca E, Tözen M. Memenin Paget hastalığı. *Türk Tıp Cem Mec* 1971;37:144.
11. Aktan AÖ, Gökoç A, Göksel H. Paget's disease without a palpable mass in the breast. *Br J Surg* 1990;77:226.
12. Ertekin T, Ataseven A, Kutaniş R. Memenin Paget kanseri. *Vakıf Gureba Hstn Bül* 1985;309.
13. Özbal A, Alver O, Şirin F, Alemardoğlu K. Memenin paget hastalığı *Medica* 1985;1:17.
14. Erhan Y, Çalısır E, Kandiloğlu AR, Sayın AY, Başdemir G. Memenin paget hastalığı *Ege Üni TF Derg* 1987;26:1201.
15. Çelik V, Ünal G, Calay Z, Ünal H, Çeçel A, Yüceyar S. Memenin Paget hastalığı *Meme Hstl Derg* 1995;2:113.
16. Bilgen İG, Oktay A. Paget's disease of the breast: clinical, mammographic sonographic and pathologic finding in 52 cases. *Eur J Radiol* 2006;60:256
17. Çalıkluşu A, Özen N, Ulusoy AN, Barış S. Memenin Paget hastalığı. *Meme Hstl Derg* 1996;3:30.
18. Parlakgümüş A, Yıldırım S, Bolat FA, Çalışkan K, Ezer A, Çolakoğlu T, et al. Dermatoses of the nipple. *J Can Chir* 2009;52:160-1.
19. Dalberg K, Hellborg H, Warnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:313-9.
20. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE 3rd. Paget's disease of the breast: a 33 year experience. *J Am Coll Surg* 1998;187:171-7.
21. Zakaria S, Patvaitya G, Ghosh K, Dengim AC. Paget's disease of the breast: accuracy of pre-operative assesment. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102:137.
22. Pierce LJ, Haffty BG, Solin KJ, Mc Cormick B, Vicini FA, Waser DE et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997;80:1065.
23. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, Solin LJ, Vicini FA, McCormick B et al. Conservative management of paget disease of the breast with radiotherapy: 10-15 year results. *Cancer* 2003; 97:2142-9.
24. Kawase K, DiMaio DJ, Tucker SL, Buchholz TA, Ross M, Feig BW, et al. Paget's Disease of the breast: there is a role for breast consering therapy. *Ann Surg Oncol* 2005;12:1-7.
25. Fu W, Mittel VK, Young SC. Paget disease of the breast: analysis of 41 patients. *Am J Clin Oncol* 2001;24:397-401.
26. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS III, Brogi E, Fey JV, Borgen PI et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1020-3
27. Laronga C, Hasson D, Hoover S, Cox J, Canlor A, Cox C, Carter WB. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2006; 192:481-3.
28. Plastaras JP, Haris EE, Solin LJ. Paget's disease of the nipple as local recurrence after breast conservation treatment for early stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005;6:349
29. Gubitosi A, Moccia G, Malinconico FA, Iside G, Gilio FiCognetti C, et al. Metachronous Pagt's disease of the breast: case report. *G Chir* 2009; 30:153-5
30. Pimentel CL, Barnadas MA, Dalmau J, Puig L, Sancho F, Alonso C, et al. Pigmented Paget's disease in a man previously treated with mammoplasty reduction for gyneco mastia. *J Am Acad dermatol* 2006; 55:5- 62
31. Basu CB, Wahba M, Bullocks JM, Elledge R. Paget disease of a nipple graft following completion of a breast reconstruction with a nipple-sharing technique. *Ann Plast Surg* 2008; 60: 144
32. Giovannini M, D'Atri C, Piubello Q, Molino A. Mammary Paget's disease occurring after mastectomy. *World J Surg Oncol* 2006;4:51