LA MALADIE DE PAGET MAMMAIRE INDICATRICE D'UN ADÉNOCARCINOME SOUS-JACENT

M.A. Reginster (1), P. Quatresooz (2), C. Piérard-Franchimont (3), G.E. Piérard (4, 5)

RÉSUMÉ : La maladie de Paget mammaire est un carcinome intraépithélial se manifestant au niveau du mamelon et de son aréole. Cette tumeur atteint préférentiellement des femmes d'âge moyen. Elle est très fréquemment associée ou contiguë à un adénocarcinome mammaire sous-jacent. Les aspects histopathologiques et immunopathologiques sont typiques et liés à la présence des cellules de Paget. Le diagnostic doit être précoce et implique une recherche sénologique d'un éventuel carcinome sous-jacent. Le traitement, chirurgical, est déterminé par les caractéristiques du carcinome mammaire profond.

Mots-clés : *Maladie de Paget - Sein - Adénocarcinome - Carcinome intraépithélial - Cellule de Paget - Cellule de Toker*

Mammary Paget's disease

SUMMARY : Mammary Paget's disease is an intraepithelial carcinoma present on the nipple and its areola. The tumor typically develops in middle aged women. It is frequently associated or contiguous to an underlying galactophoric adenocarcinoma. The histopathologic and immunopathologic aspects are typical and linked to the presence of Paget's cells. Early diagnosis is required searching for a possible underlying carcinoma. The surgical treatment is directed by the characteristics of the deep mammary carcinoma.

Keywords : *Paget's disease - Breast - Adenocarcinoma - Intraepithelial carcinoma - Paget's cell - Toker's cell*

Introduction

Les maladies de Paget sont de type mammaire et extramammaire. Elles correspondent à des carcinomes intra-épidermiques formés de cellules de Paget (1, 2). Ce sont des maladies peu fréquentes (1-3 % des néoplasies mammaires) (3), dont les caractères cliniques, histopathologiques et immunohistochimiques sont bien établis, mais dont l'étiopathogénie est incertaine. Une association avec un adénocarcinome mammaire sous-jacent est presque toujours retrouvée dans la maladie de Paget mammaire (4). Une telle association est beaucoup plus inconstante dans la forme extramammaire au cours de laquelle, l'adénocarcinome profond est parfois situé à distance des lésions cutanées.

Tout comme les cancers du sein, la maladie de Paget atteint essentiellement la femme (5), mais des cas ont été exceptionnellement rapportés chez l'homme (6). La majorité des maladies de Paget mammaires surviennent entre 50 et 70 ans, mais l'affection peut apparaître chez des femmes bien plus jeunes (1, 2).

Présentation clinique

La maladie de Paget mammaire est presque toujours unilatérale, mais elle peut être bilatérale (7) ou se manifester au niveau d'un sein surnuméraire. L'affection débute au niveau d'un mamelon sous la forme d'une croûtelle ou d'une macule érythémato-squameuse, parfois prurigineuse, évoquant un eczéma (8). Au cours de l'évolution, la tumeur s'étend de manière centrifuge pour former un placard au contour circiné et assez bien limité (Fig. 1). La lésion est parfois fissurée et suintante, responsable de sensations de brûlure ou d'autres douleurs. Une rétraction du mamelon doit faire suspecter la présence d'un carcinome mammaire invasif sous-jacent.

Il existe une forme rare de maladie de Paget pigmentée qui peut évoquer un élargissement de l'aréole ou un mélanome (9, 10). Les autres diagnostics différentiels cliniques sont l'eczéma, la gale, le psoriasis, la maladie de Bowen et l'adénomatose érosive du mamelon.

L'adénomatose érosive du sein, dénommée également papillomatose bénigne du mamelon ou adénomatose papillaire superficielle, est une tumeur des canaux galactophores. Elle est fréquemment confondue cliniquement avec un carcinome mammaire ou une maladie de Paget (11). Elle survient chez la femme, à tout âge après la puberté, avec un pic de fréquence autour de la cinquantaine. Son expression clinique est polymorphe. Elle peut correspondre à un petit nodule charnu, à une lésion eczémateuse, érosive, croûteuse, ou elle se manifeste par un écoulement mamelonnaire parfois sanguinolant. Divers symptômes sont souvent présents, incluant un prurit, des sensations de brûlure ou des douleurs. Le diagnostic est fourni par l'examen histopathologique qui révèle une hyperpla-

(1) Chef de Laboratoire, (2) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire, (3) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.
(5) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Hopital Saint-Jacques, Besançon, France.

sie de structures glandulaires et canaliculaires ressemblant à un hidradénome papillifère. Une infiltration plasmocytaire est fréquente. Il n'y a pas d'association reconnue avec une néoplasie maligne sous-jacente. L'excision chirurgicale apporte la guérison.

Histopathologie

Le diagnostic de maladie de Paget mammaire doit être établi avec certitude. En cas de lésion érodée, un frottis cytologique non invasif peut s'avérer utile (10, 11). On y observe des cellules isolées ou en agrégats tridimensionnels, au cytoplasme vacuolisé et au noyau excentré (Fig. 2). Ces cellules sont retrouvées en quantité variable, associées à un fond de débris de kératine et de cellules inflammatoires, pouvant mener à un diagnostic erroné (20).

Le diagnostic de certitude repose cependant sur l'examen dermatopathologique et immunopathologique révélant la présence d'un nombre variable de cellules de Paget dans l'épiderme et les annexes épidermiques. Ces larges cellules ont un cytoplasme abondant, clair et parfois bleu alcian et PAS-positif. Leur noyau volumineux, d'aspect vésiculeux est nucléolé et peut être refoulé à la périphérie de la cellule. Ces cellules sont isolées ou groupées en petites collections sur toute la hauteur de l'épiderme, mais elles prédominent cependant au niveau des couches les plus profondes (Fig. 2, 3, 4). En immunohistochimie, les cellules de Paget expriment les kératines 7 (CK7) et 20 (CK20) (Fig. 3) et des antigènes de différenciation glandulaire tels que l'antigène épithélial membranaire (EMA) (Fig. 4), l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) et inconstamment la protéine S100 (19, 20). Leur activité proliférative est intense (12-14).

L'épiderme lésionnel présente, par ailleurs, des altérations non spécifiques de type hyperplasie ortho- ou parakératosique ou érosion. Les altérations du derme sont accessoires avec œdème, ectasies des capillaires et infiltrat inflammatoire polymorphe.

Il y a habituellement une infiltration de la partie terminale de canaux galactophores (Fig. 2c), mais sans contiguïté directe avec un éventuel adénocarcinome mammaire sous-jacent. Le diagnostic différentiel histopathologique doit être établi avec un mélanome, un porocarcinome eccrine, un carcinome apocrine (15), une maladie de Bowen et une histiocytose à cellules de Langherhans (20).

Histogenèse

Une théorie a suggéré une migration pagétoïde épidermotrope de cellules néoplasiques vers la peau du mamelon puis de l'aréole à partir d'un adénocarcinome galactophorique situé plus profondément. Cependant, l'absence de continuité entre l'adénocarcinome intramammaire et la maladie de Paget, ainsi que l'existence de formes isolées sans cancer sous-jacent et la démonstration de différences génétiques entre les cellules de la maladie de Paget et les cellules de l'adénocarcinome galactophorique vont à l'encontre de cette théorie.

Une autre théorie plus récente fait intervenir les cellules de Toker, qui sont des cellules claires intra-épidermiques présentes à l'état normal dans le mamelon chez 10 % des femmes (16,17). Elles ont un cytoplasme clair abondant, avec un noyau petit, uniforme. Elles expriment la CK7, l'EMA et les récepteurs hormonaux. Ces cellules seraient des éléments intraépidermiques d'origine mammaire. Cette hypothèse est renforcée par leur aspect ultrastructural et immunohistochimique en partie similaire (22). Ces cellules pourraient proliférer et devenir malignes, soit en réponse à un facteur carcinogène commun à celui responsable de l'adénocarcinome mammaire, soit encore sous l'influence de facteurs de croissance sécrétés par ce dernier. Elles exprimeraient, dès lors, le HER2 Neu. La possibilité d'une carcinogenèse en champs n'est pas exclue.

Bilan exploratoire

Un adénocarcinome mammaire sous-jacent à une maladie de Paget est découvert dans près de la moitié des cas lors de l'examen clinique sénologique. Lorsqu'une masse est palpable, il y a un risque accru d'être en présence d'un carcinome infiltrant, multifocal avec métastases ganglionnaires (20). Une cytoponction de tout nodule suspect est nécessaire. En l'absence de masse tumorale palpable sous-jacente, la mammographie standard peut également rester négative (18). Au cours de ces maladies de Paget mammaires, sans masse palpable associée et avec une mammographie négative, un carcinome sous-jacent est cependant retrouvé dans 85 à 100% des cas lorsque la mastectomie est pratiquée. Dans ce cas, le carcinome mammaire associé est souvent multifocal. Une IRM du sein permet de détecter certains de ces carcinomes mammaires multifocaux restés occultes cliniquement et à la mammographie. Ce bilan préopératoire permet de sélectionner au mieux les patientes qui ne pourront pas bénéficier d'un traitement chirurgical conservateur du sein.

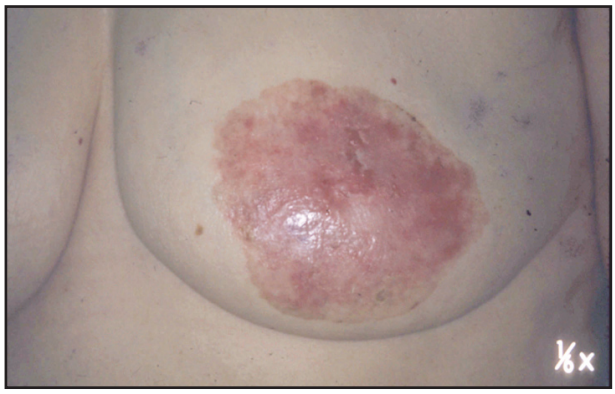
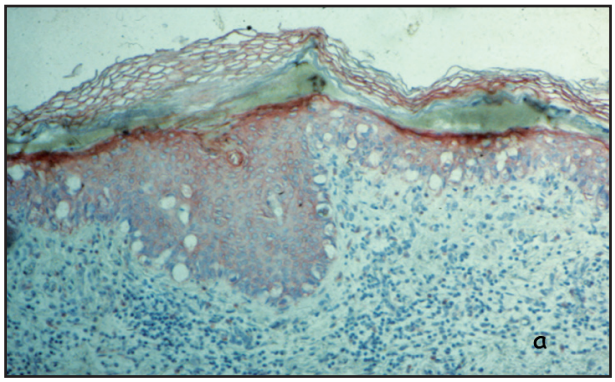
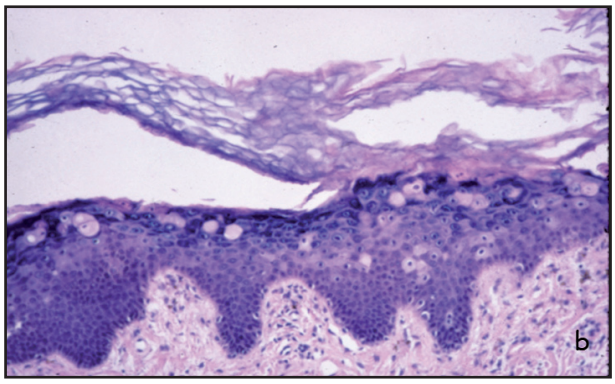


Figure 1. Maladie de Paget mammaire s'étendant comme un placard érythémateux péri-mamelonnaire.





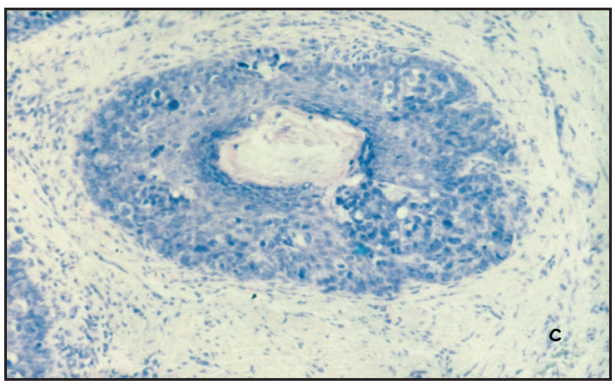
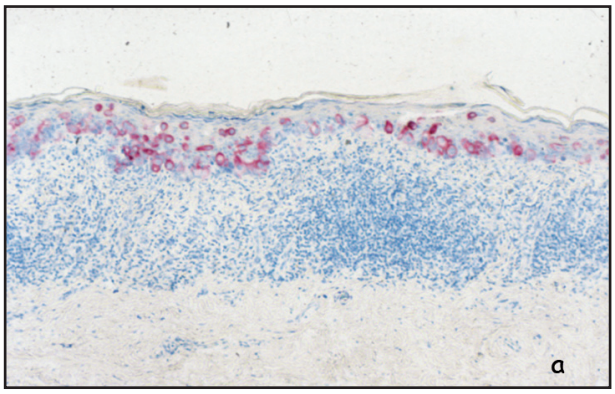


Figure 2. Aspect histopathologique de la maladie de Paget : a. De larges cellules claires de Paget infiltrent l'épiderme de la couche basale aux couches plus superficielles; b. Larges cellules claires de Paget intraépidermiques; c. Cellules de Paget dans un canal galactophore.



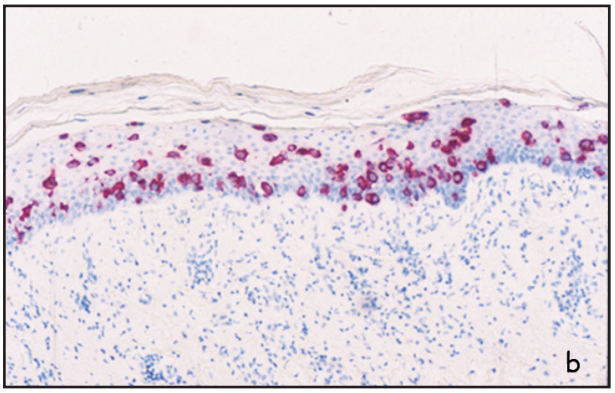


Figure 3. Maladie de Paget. Immunomarquage pour la kératine 7. Positivité des cellules de Paget : a. X20; b. X40

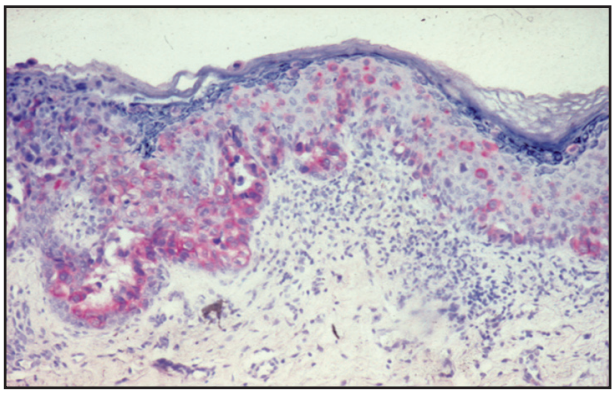


Figure 4. Maladie de Paget. Immunoréactivité des cellules de Paget pour l'anticorps anti-EMA (Epithelial Membrane Antigen).

Traitement

La prise en charge de la maladie de Paget mammaire chez l'homme est la même que chez la femme, mais le pronostic semble plus sombre. Le traitement chirurgical est celui du carcinome mammaire sous-jacent. De même, le suivi post-opératoire est fonction des caractéristiques du carcinome mammaire sous-jacent (composante intracanalaire ou infiltrante, tumeur multifocale, grade histopathologique …). Une maladie de Paget mammaire apparemment isolée doit bénéficier de la même surveillance qu'un carcinome *in situ*.

Bibliographie

1. Jamali FR, Ricci A Jr, Deckers PJ.— Paget's disease of the nipple-areola complex. *Surg Clin North Am*, 1996, **76**, 35-381.
2. Fraiture AL, Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, et al.— Maladies dermatologiques du mamelon et de son aréole. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 500-502.
3. Claessens N, Rakic L, Arrese JE, Piérard GE.— Breast cancer metastatic to the eyelids. *Eur J Dermatol*, 2000, **10**, 473-474.
4. El Harroudi T, Tijami F, El Otmany A, Jalil A.— Paget disease of the male nipple. *J Cancer Res Ther*, 2010, **6**, 95-96.
5. Markopoulos C, Gogas H, Sampalis F, et al.— Bilateral Paget's disease of the breast. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1997, **18**, 495-496.
6. Von Dach B, Neuweiller J, Haller U.— Differential diagnosis of breast tumors with eczematous breast changes: two rare cases. *Helv Chir Acta*, 1992, **59**, 217-220.
7. Miller L, Tyler W, Maroon M, et al.— Erosive adenomatosis of the nipple : a benign imitator of malignant breast disease. *Cutis*, 1997, **59**, 91-92.
8. Wang CC, Wang KH, Cheng CJ, Chen JH.— Pigmented mammary Paget's disease presenting as an enlarged areola. *Breast J*, 2009, **15**, 421-423.
9. Meyer-Gonzalez T, Alcaide-Martin A, Contreras-Steyls M, et al.— Pigmented mammary Paget disease mimicking cutaneous melanoma. *Int J Dermatol*, 2010, **49**, 59-61.
10. 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, **9**, 291-295.
11. Gupta RK, Simpson J, Dowle C.— The role of cytology in the diagnosis of Paget's disease of the nipple. *Pathology*, 1996, **8**, 248-250.
12. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Replication of Paget cells in mammary and extrammamary Paget's disease. *Brit J Dermatol*, 1984, **111**, 69-74.
13. Buxant F, Fayt I, Noel JC.— Assessment of proliferating activity in Paget's disease of the nipple by double stain immunohistochemistry. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2009, **30**, 500-502.
14. Noel JC, Fayt I, Buxant F.— Proliferation activity in Paget disease of the nipple. *Pathol Oncol Res*, 2010, **16**, 7-10.
15. Usui K, Ochiai T, Abe I, et al.— Apocrine gland carcinoma of the mammary skin concomitant with pagetoid phenomenon. *J Dermatol*, 2010, **37**, 350-354.
16. Nofech-Mozes S, Hanna W.— Toker cells revisited. *Breast J*, 2009, **15**, 394-398.
17. Park S, Suh YL.— Useful immunohistochemical markers for distinguishing Paget cells from Toker cells. *Pathology*, 2009, **41**, 640-644.
18. Vielh P, Validire P, Kheirallah S, et al.— Paget's disease of the nipple without clinically and radiologically detectable breast tumor. Histochemical and immunohistochemical study of 44 cases. *Pathol Res Pract*, 1993, **189**, 150-155.
19. Cordoliani F, Rybojad M, Verola O, et al.— Dermatoses du mamelon et de l'aréole. *Arch Anat Cytol Path*, 1995, **43**, 82-87.
20. Lloyd J, Flanagan AM.— Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol*, 2000, **53**, 742-749.
21. Abbe U, Howen JB. Epidermotropic lesions : a review. *J Cutan Pathol*, 2009, **36**, 1037-1052.
22. Di Tommaso L, Franchi G, Destro A, et al.— Toker cells of the breast. Morphological and immunohistochemical characterization of 40 cases. *Human Pathol*, 2009, **39**, 1295-1300.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. M.A Reginster, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : marie-annick.reginster@chu.ulg.ac.be