

## **ENFERMEDAD DE PAGET: ¿SIEMPRE MASTECTOMÍA?**

**Dra. María Isabel Medina**

Escuela Argentina de Mastología  
XXIX Curso Anual de Mastología para Graduados (2003)

*Rev Arg Mastol* 2004; 23(80):273-287

### **INTRODUCCIÓN**

De las múltiples patologías que afectan a la mama, pocas han sido objeto de tantas controversias como la enfermedad de Paget.

Descrita como un carcinoma ductal con expresión de células atípicas en la epidermis del pezón; la histogénesis de esta enfermedad ha sido discutida durante muchos años, pero actualmente se sabe que es un carcinoma derivado del epitelio glandular de los conductos galactóforos que produce la diseminación de células carcinomatosas en la epidermis.

Si bien Velpeau en 1840 fue el primero en describir la lesión costrosa del pezón y areola, no fue hasta 1874 que Paget correlacionó la presencia de esta lesión con un carcinoma profundo de la mama.

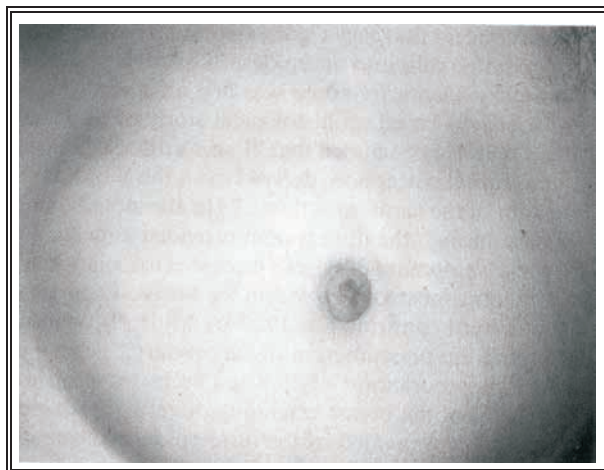
Es una enfermedad poco frecuente que constituye el 1-2% de los carcinomas de mama. Según Haagensen corresponde a un 2,5% y Uriburu observó una frecuencia del 1,5%.<sup>1</sup>

Durante mucho tiempo, la cirugía de elec-

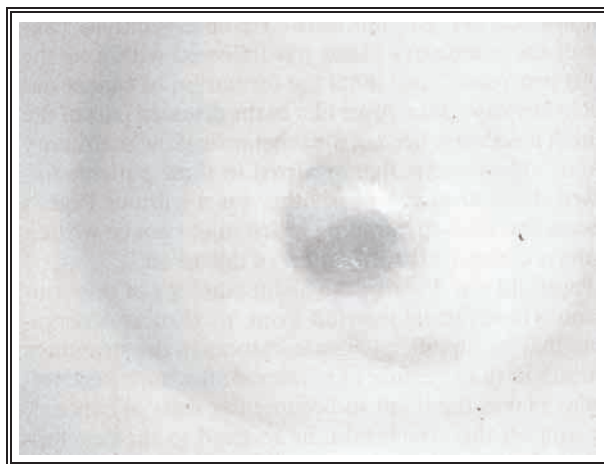
ción para esta patología ha sido la mastectomía, inicialmente la de Halsted y posteriormente la de Madden, que representaba la operación de rutina para todos los casos de carcinoma mamario independientemente de las características clínicas, histológicas y de evolución local-regional; pero en los últimos años se ha modificado esta actitud adoptándose una estrategia terapéutica relacionada con un mejor conocimiento de la historia natural del cáncer de mama y con los avances en el diagnóstico temprano. Esto llevó a muchos autores a plantearse la posibilidad de realizar un tratamiento conservador en la enfermedad de Paget, especialmente en los casos que sólo comprometen el pezón y que se presentan sin nódulo palpable y/o microcalcificaciones sospechosas de carcinoma intraductal al examen mamográfico.

Debido a la relativa infrecuencia de esta enfermedad, su significado clínico, patogénesis y opciones de tratamiento aún no han sido totalmente establecidas.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de las características de esta patología y sus distintas modalidades terapéuticas, con espe-



**Figura 1.** Enfermedad de Paget limitada a la superficie del pezón (Rosen,<sup>12</sup> 1997).



**Figura 2.** Enfermedad de Paget extendiéndose a la areola (Rosen,<sup>12</sup> 1997).

cial énfasis en el tratamiento conservador.

## DESARROLLO

### Definición

La enfermedad de Paget es una forma especial de presentación del carcinoma ductal *in situ* o invasor, en la que se produce una infiltración intraepitelial de células neoplásicas que presentan diferenciación glandular.

### Historia

En 1840 Velpeau fue el primero en observar la presencia de lesión costrosa en dos casos. Pero en 1874 fue Paget quien infirió de sus observaciones clínicas que esa enfermedad superficial inducía en las estructuras subyacentes, en el curso de varios meses, una degeneración que las hacía aptas para convertirse en asiento de un cáncer.<sup>2</sup>

Más tarde, en 1889, Darier describió a las células de Paget. Jacobeus en 1904 determinó el origen de estas células en los conductos terminales, basándose en el estudio de 3 casos. Finalmente en 1955 Veronesi y col. la definen como un carcinoma intramamario con extensión epidérmica.

### Epidemiología

Constituye el 1-2% de los carcinomas de mama. En múltiples series el rango de edad fue de 26 a 88 años.<sup>3,4</sup> Haagensen evidenció una edad promedio de 53,9 años,<sup>5</sup> y en la serie de Uriburu fue de 56,9 años.<sup>1</sup> Se han reportado menos del 1% de casos de enfermedad de Paget en hombres.<sup>6</sup> Raramente se la ha diagnosticado en pacientes con síndrome de Klinefelter.<sup>7</sup>

### Forma de presentación

La enfermedad de Paget comienza exclusivamente en el pezón (Figura 1) desde donde se extiende en forma centrífuga comprometiendo la areola (Figura 2) y la piel circundante. Comúnmente este compromiso es unilateral.

La primera manifestación clínica suele ser el prurito, aún antes de la aparición de la lesión. A éste le suele seguir el enrojecimiento del pezón, con posterior engrosamiento de la epidermis del mismo. El pezón puede aparecer cubierto por pequeñas escamas que se desprenden fácilmente, constituyendo una lesión eczematosas



**Figura 3.** Enfermedad de Paget extendiéndose a la piel de la mama (Rosen,<sup>12</sup> 1997).

seca que puede confundir el diagnóstico. Más tarde se produce la erosión del pezón que puede presentarse como una fisura o grieta con fondo sucio que mancha la ropa de la paciente. Ésta a veces puede cerrarse o cubrirse de costras y reabrirse tiempo después, para finalmente progresar en su evolución hacia una úlcera.

Luego de un tiempo se produce la destrucción del pezón/areola y aquí es donde se suele realizar el diagnóstico, la mayoría de las veces, luego de que la paciente ha concurrido a múltiples consultas y su enfermedad ha sido tratada como un eccema, con toda clase de ungüentos y medicaciones tópicas. Posteriormente la enfermedad llega a comprometer la piel circundante (Figura 3).

En algunos casos puede asociarse a un tumor palpable o no, que suele ser central y puede estar en continuidad o no con la lesión cutánea u ocasionalmente puede ubicarse más periféricamente en cualquier sitio del parénquima mamario. Los casos que presentan tumor palpable suelen asociarse a carcinoma ductal invasor (90%) y el 45% al 66 % manifiestan metástasis axilares,<sup>9</sup> pero en los que no presentan tumor palpable frecuentemente se detecta un carcinoma ductal *in situ* (66% de casos en un estudio).<sup>9</sup> Se puede presentar derrame por pezón producido por la

neoplasia intraductal, generalmente de tipo sanguinolento. Una pequeña proporción de casos de enfermedad de Paget son clínicamente asintomáticos y sólo se detectan por histología en el estudio del pezón y areola de una pieza de mastectomía.

La mamografía es el estudio obligado en todos los casos de enfermedad de Paget para localizar un tumor asociado. Pueden encontrarse anomalías como engrosamiento del pezón, un tumor retroareolar o microcalcificaciones características de carcinoma intraductal, ya sea siguiendo el trayecto de los conductos galactóforos o como focos múltiples dispersos en el parénquima mamario.

Según algunos autores la mamografía no sería suficientemente sensible para la detección del compromiso del pezón en la enfermedad de Paget.<sup>10,11</sup> Stomper y col.<sup>10</sup> observaron que la mamografía mostró anomalías del pezón en sólo 3 de un total de 25 casos (12%) y que su sensibilidad para la detección de un tumor subyacente en pacientes con evidencia clínica de enfermedad de Paget del pezón fue de 6 en 14 casos (43%), por lo que postulan que su mayor utilidad en las pacientes con evidencia clínica de enfermedad de Paget del pezón sería probablemente la detección de una neoplasia subyacente con el objeto de planificar una óptima estrategia terapéutica.

Kothari,<sup>36</sup> en un trabajo publicado en 2002, reportó una subestimación de la real extensión del carcinoma subyacente por la mamografía del 43%, sugiriendo que la resonancia magnética nuclear sería un método más efectivo para la evaluación de la enfermedad subyacente en la enfermedad de Paget.

### Diagnóstico

Se han planteado diferentes métodos para el diagnóstico de la enfermedad de Paget; como la

biopsia por "raspado" superficial de la epidermis, la biopsia por *punch*, y la biopsia en cuña del pezón.

La muestra obtenida por medio de la biopsia por raspado de la epidermis presenta el inconveniente de que no suele contener suficientes células de Paget, ya que suele estar compuesta mayormente por elementos superficiales queratinizados o exudado inflamatorio, que pueden crear confusión con dermatopatías inflamatorias o neoplasia escamosa. Raramente contiene una muestra de los sectores más profundos de la dermis o de los conductos galactóforos.

Si bien la biopsia por *punch* incluye estroma subyacente y posiblemente parte de un ducto, frecuentemente se encuentra muy escaso epitelio en el estudio de la muestra.

La biopsia en cuña es la que más factiblemente puede aportar una muestra diagnóstica representativa, ya que brinda suficiente material de la epidermis e incluye una sección de los conductos galactóforos.

### Histopatología

La característica histopatológica de esta enfermedad es la presencia de adenocarcinoma en el epitelio queratinizado del pezón en la forma de células de Paget. Se ha producido mucho debate respecto del origen exacto de estas células, pero actualmente la mayoría de los autores sostienen la teoría epidermotrópica, asumiendo que las células de Paget corresponderían a células de un carcinoma ductal que han migrado de los conductos mamarios subyacentes a la epidermis del pezón (Figuras 4a y 4b).

Esta teoría se ve sustentada por la presencia de un carcinoma ductal *in situ* o invasor subyacente en casi todas las pacientes,<sup>8,23,32</sup> aunque existen algunos interrogantes respecto del exacto mecanismo de la presencia de estas células intra-

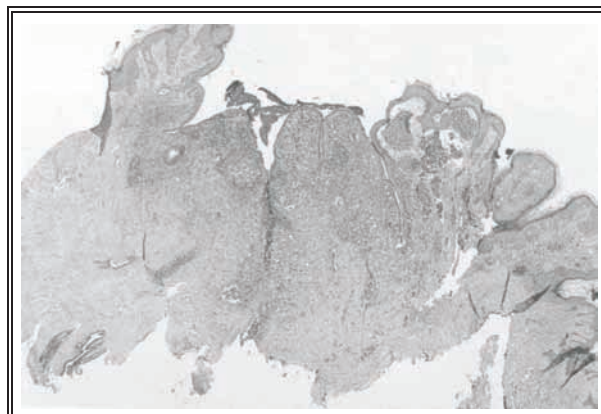


Figura 4a

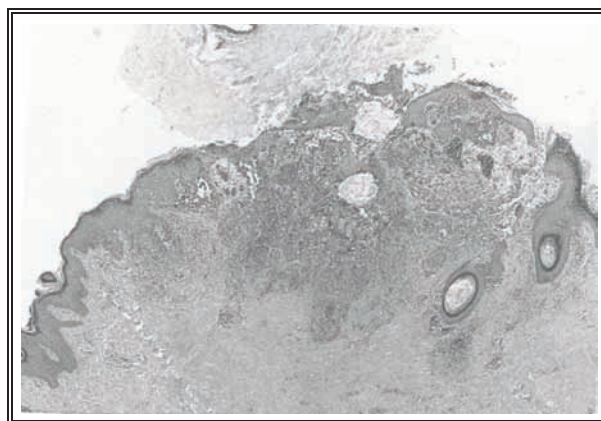
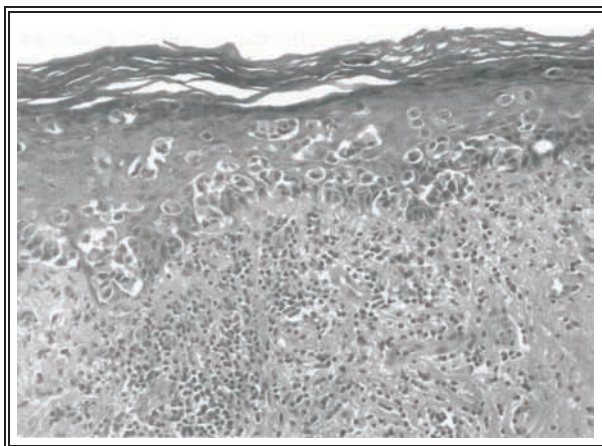


Figura 4b. Imágenes de un carcinoma ductal invasor surgiendo desde los conductos cercanos a la superficie del pezón con enfermedad de paget en los bordes laterales (Rosen,<sup>12</sup> 1997).

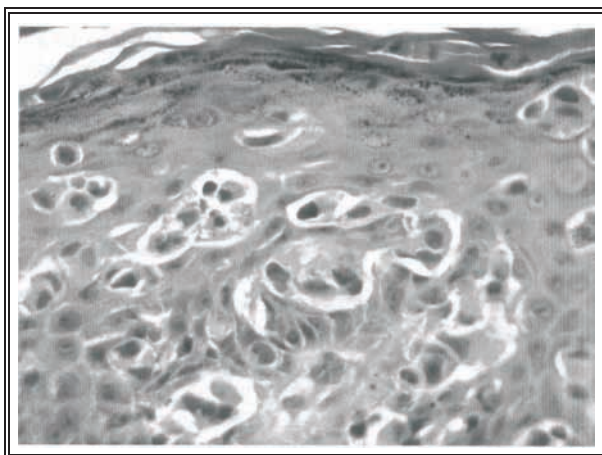
epidérmicas, especialmente porque en algunas pacientes se observa enfermedad de Paget limitada a la epidermis sin una neoplasia mamaria asociada.

Estas células aparecen dispersas en las capas epidérmicas superficiales, pero más frecuentemente forman grupos, estructuras glandulares o nidos sólidos en los sectores más profundos (Figura 5). Nunca invaden la dermis a través de la basal, sino que su desplazamiento se produce desde la basal hacia la superficie. Se caracterizan por ser grandes, con abundante citoplasma finamente granuloso, basofílico o anfofílico, con un





**Figura 5.** Enfermedad de Paget. Las células neoplásicas forman una banda en la epidermis profunda y se sitúan dispersas en el epitelio escamoso (Rosen,<sup>12</sup> 1997).



**Figura 6.** Disposición lacunar de las células neoplásicas comúnmente observada en la enfermedad de Paget (Rosen,<sup>12</sup> 1997).

halo claro que las diferencia de los queratinocitos (Figura 6). En su interior pueden contener vacuolas secretoras de mucina y otras de pigmento similar a la melanina. Además contienen glucógeno, por lo que se ponen de manifiesto ante la tinción con ácido periódico de Schiff (PAS). Los núcleos suelen ser grandes, centrales, eosinófilos, hiper cromáticos con nucléolos prominentes (Figura 7). Puede observarse atipia nuclear, mitosis

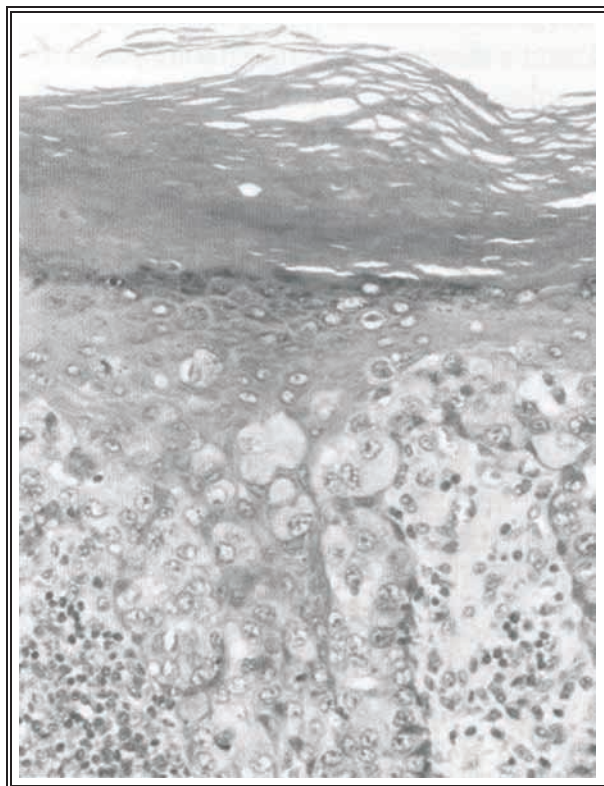
y pleomorfismo.

Otros aspectos microscópicos que se presentan son la hiperplasia y la hiperqueratosis de la epidermis.

El estroma dérmico superficial del pezón frecuentemente se encuentra infiltrado por una moderada reacción linfocítica. Esto puede conducir al diagnóstico erróneo de una condición inflamatoria, especialmente cuando la ulceración desnuda el epitelio y el estroma queda expuesto, ya que la biopsia pondrá de manifiesto sólo la reacción inflamatoria subyacente. Debido a esto la ausencia de epidermis en la muestra debe considerarse una indicación de rebiopsia.<sup>12</sup>

El carcinoma asociado a la enfermedad de Paget es de tipo ductal, presentándose como *in situ* o invasor. Comienza como una proliferación atípica del epitelio ductal que acaba por llenar por completo y taponar los conductos por células neoplásicas, produciendo además la dilatación de los mismos. Mientras el tumor permanece confinado en el interior de las membranas basales, constituye un carcinoma intraductal no infiltrante. Raramente se han observado formas especiales del mismo (por ejemplo, papilar o medular), o su origen a partir de una papilomatosis florida del pezón. El carcinoma intraductal característicamente tiene un patrón de crecimiento de tipo comedo o sólido. Las formas cribriforme o papilar se encuentran en alrededor del 10%, y los carcinomas de tipo mixto se hallan en un 40%.<sup>13</sup> Suele ser poco diferenciado y se origina en el epitelio ductal en la unión escamo columnar o en su cercanía, extendiéndose en forma centrífuga hacia arriba dando las características epidérmicas de la enfermedad de Paget.

En 1927 Muir describió el fenómeno de enfermedad de Paget secundaria como el compromiso de la epidermis por metástasis cutáneas en cualquier lugar del cuerpo o la extensión de un carcinoma primario a la piel.<sup>14</sup>



**Figura 7.** Enfermedad de Paget. Las células tumorales tienen bordes definidos, abundante citoplasma pálido, núcleos pleomórficos y nucléolos prominentes (Rosen,<sup>12</sup> 1997).

### Inmunohistoquímica

Las células neoplásicas en la enfermedad de Paget tienen propiedades histoquímicas e inmunohistoquímicas en común con los adenocarcinomas de la mama, lo que sustentaría la teoría de que estas células son el resultado de una diseminación intraepidérmica del carcinoma ductal. Son positivas para el antígeno epitelial de membrana (EMA) y para la globulina de la grasa de la leche humana (HMFG). EMA es un marcador de la mayoría de los epitelios normales y neoplásicos, pero también es expresado por una variedad de neoplasias mesenquimáticas y linfoides. Los anticuerpos monoclonales para HMFG muestran mayor especificidad epitelial que los de EMA.<sup>16</sup>

Las citoqueratinas son proteínas insolubles presentes en casi todos los epitelios. Existen al menos 20 subclases basadas en su peso molecular y su pH. El Cam 5.2 es una combinación de anticuerpos que marca a las citoqueratinas de bajo peso molecular y pone de manifiesto a las células de Paget en el 70-90% de los casos,<sup>3</sup> mientras que la epidermis adyacente no se tiñe porque expresa citoqueratinas de alto peso molecular. Las células de Paget no reaccionan con anticuerpos para estas citoqueratinas.

Otros anticuerpos antiqueratinas han sido considerados más sensibles que el Cam 5.2. La citoqueratina 7 (CK7) que se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos neoplásicos y no neoplásicos es un marcador sensible aunque no específico para la enfermedad de Paget. El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una glicoproteína que normalmente se detecta en células epiteliales fetales, pero que también se expresa intensamente en adenocarcinomas. Aproximadamente 35% de los casos de enfermedad de Paget son positivos para CEA.<sup>17</sup>

La S100 es una proteína ligadora de calcio que está presente en las células de la glía, células de Schwann, melanocitos, condrocitos, adipositos y células mioepiteliales. Es útil para el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Paget y melanoma especialmente en conjunción con el HMB-45,<sup>18</sup> aunque se ha observado expresión del S100 en más del 25% de casos de enfermedad de Paget.

En la enfermedad de Paget las células tumorales generalmente muestran un patrón inmunohistoquímico de receptores para estrógeno y progesterona similar al del carcinoma de mama asociado. En un estudio se informó un resultado positivo del 28,6% para receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR) en la enfermedad de Paget.<sup>19</sup>

La sobreexpresión del oncogén c-erb B-2 se

correlaciona con la amplificación génica; en carcinomas de mama se asocia a tumores de gran tamaño, mayor grado y peor pronóstico, aunque no se relaciona con la presencia de metástasis linfáticas. El gen codifica un receptor transmembrana para el factor de crecimiento de la familia tirosina quinasa, relacionado con el receptor del factor de crecimiento epidérmico, y su amplificación experimental produce transformación celular. Los anticuerpos monoclonales contra esta proteína reaccionan en la mayoría de los casos de enfermedad de Paget (90-100%)<sup>19</sup> y la neoplasia mamaria asociada. El c-erb B-2 es detectado en alrededor del 44% de casos de carcinoma ductal *in situ*, y está más comúnmente presente en lesiones de alto grado (comedo y micropapilar). Sólo el 16% de los carcinomas ductales invasores son positivos para c-erb B-2. Su alta prevalencia en los casos de enfermedad de Paget reflejaría el hecho de que en la mayoría de los casos esta enfermedad está asociada a carcinoma ductal *in situ* de más alto grado.<sup>14</sup>

Se ha demostrado inmunorreactividad para el producto proteico p21 del oncogén ras en la enfermedad de Paget, especialmente en los casos asociados a carcinoma invasor.<sup>20</sup>

### Diagnósticos diferenciales

Dentro de los diagnósticos diferenciales de la enfermedad de Paget debemos considerar:

- Dermatitis del pezón.
- Eccema alérgico o microbiano. Suele comenzar en la areola, es bilateral y se puede presentar a cualquier edad.

Estas lesiones afectan al pezón pero no lo destruyen.

- Grietas o fisuras del pezón. En pacientes jóvenes durante la lactancia.
- Escabiosis del pezón.
- Adenoma del pezón. Surge a partir de un

conducto galactóforo en la superficie del pezón, o se abre produciendo una ulceración que sangra fácilmente.

- Papilomatosis florida del pezón. Cuando se manifiesta por un poro galactóforo, puede ulcerarse y sangrar.
- Células claras. Su presencia en la epidermis constituye una alteración no neoplásica de los queratinocitos y suele ocurrir en células aisladas en las capas más superficiales de la epidermis. Suelen ser vacuoladas. La mucina y otras sustancias detectables en la enfermedad de Paget están ausentes en esta patología.
- Melanoma maligno/lentigo maligno. Las células atípicas en el melanoma maligno de extensión superficial suelen disponerse en forma de nidos a lo largo de la unión dermoepidérmica, mientras que las células de Paget se distribuyen en forma más difusa. Algunos melanomas no tienen pigmento, y las células de Paget pueden incorporar melamina de las células epidérmicas y en muchos casos no contienen mucina. La demostración inmunohistoquímica de receptores de estrógeno en el núcleo de las células de Paget excluye el diagnóstico de melanoma. Los marcadores inmunohistoquímicos S100 y HMB-45 son positivos en la mayoría de los casos de melanoma.<sup>13</sup> Los melanocitos no se marcan con los anticuerpos comúnmente usados para identificar células de Paget (Cam 5.2, anti-EMA, anti-CEA).<sup>14</sup>
- Enfermedad de Bowen (carcinoma *in situ* de células escamosas). La lesión en la enfermedad de Paget, de larga data frecuentemente, muestra una pronunciada hiperqueratosis y paraqueratosis con hiperplasia epidérmica, y atipia reactiva de los queratinocitos, lo que puede confundir el diagnóstico de la enfermedad de Paget con el de enfermedad de Bowen si no se identifican las características glandulares de las células atípicas infiltrantes. Las células disqueratóticas han sido consideradas un indicador muy útil para la en-

fermedad de Bowen pero también pueden ser observadas en la enfermedad de Paget, la que se asocia a atipia escamosa. La enfermedad de Bowen puede mostrar un patrón pagetoide de compromiso epidérmico. La mucina intracelular, las células sello y las estructuras glandulares son rasgos útiles para distinguir a la enfermedad de Paget, ya que se encuentran ausentes en la enfermedad de Bowen. En los casos en los que las características morfológicas de diferenciación glandular estén ausentes, la inmunohistoquímica (Cam 5.2, EMA, CEA positivas en la enfermedad de Paget) resolverá el problema.<sup>15</sup>

- Micosis fungoide. Las células T neoplásicas infiltrantes en la micosis fungoide tienen rasgos característicos con núcleos grandes cerebriformes y citoplasma pálido. Las células dispersas tienen un halo claro, por lo que se asimilan a las células de Paget. Se pueden observar agregados de linfocitos atípicos (abscesos de Pautrier) los que pueden ser confundidos con formaciones glandulares. Un infiltrado linfocítico dérmico suele estar presente en casos de micosis fungoide y enfermedad de Paget, por lo que no es útil para el diagnóstico diferencial. La técnica inmunohistoquímica para marcadores de células T (CD3, UCHL-1) es positiva en la micosis fungoide.<sup>14</sup>

## Tratamiento

Como se dijo anteriormente la enfermedad de Paget no constituye una enfermedad independiente; es la manifestación de un carcinoma ductal. En consecuencia, el pronóstico de las pacientes está determinado por la extensión del carcinoma asociado,<sup>4,8</sup> siendo altamente favorable en aquellas con enfermedad de Paget estrictamente limitada al pezón, mientras que en las que presentan tumor palpable es muy similar a la de cualquier paciente con carcinoma ductal infiltrante, y es indiscutible que la presencia de metástasis axilares continúa siendo el factor de pro-

nóstico más importante.

De las pacientes con enfermedad de Paget sin nódulo palpable ni imágenes patológicas en la mamografía, la mayoría presentan un carcinoma ductal *in situ* (CDIS), por lo que los ganglios axilares generalmente no se hallan comprometidos.

Si bien la mastectomía de Madden ha sido durante muchos años el tratamiento de elección para todos los estadios quirúrgicos, con altas tasas de control local y supervivencia,<sup>4</sup> su uso en el CDIS no necesariamente resultaría en una curación del 100%. Un metaanálisis de pacientes mastectomizadas reportó una tasa específica de mortalidad por carcinoma mamario del 1,7% a los 8,6 años de seguimiento.<sup>34</sup> Algunos estudios reportaron recurrencias de carcinoma invasor posteriores a la mastectomía. Dixon y col.<sup>32</sup> observaron una tasa de recurrencia local-regional invasora del 5% en 2 de 37 pacientes con enfermedad de Paget de la mama sin nódulo palpable, luego de la mastectomía.

Aunque el uso de la mastectomía puede resultar en un mejor control local en comparación con el tratamiento conservador, existen obvias consecuencias cosméticas y psicológicas. Con el advenimiento de la cirugía conservadora, comenzó a plantearse la posibilidad de realizar intervenciones quirúrgicas menores, menos mutiladoras, para tratar aquellas lesiones que sólo comprometen el pezón, sin nódulo palpable y que no presentan multicentricidad clínica ni radiológica; es decir, con un diagnóstico temprano de la enfermedad.

En los últimos años algunos estudios han sugerido un rol para el tratamiento conservador en grupos seleccionados de pacientes con enfermedad de Paget, proponiendo diferentes opciones terapéuticas. El primero de estos estudios fue presentado en 1981 por Paone J. y Baker R.,<sup>23</sup> quienes en un período comprendido entre 1949



y 1979 estudiaron 5 casos sin nódulo palpable, y los trataron con escisión en cono, sin radioterapia, reportando una sobrevida libre de enfermedad del 100% a los 5 años. Posteriormente en 1984, Lagios M. D. y col.<sup>24</sup> describieron 5 pacientes tratadas por escisión del complejo areola-pezones, sin tratamiento radiante ni linfadenectomía. En cuatro de estas pacientes se efectuó escisión total del complejo areola-pezones y en una de ellas escisión parcial del mismo inicialmente, y posterior escisión completa cuando presentó recurrencia luego de 12 meses. Las pacientes seleccionadas para este tratamiento no tenían evidencia clínica ni radiológica de enfermedad más allá del pezón. Permanecieron sanas durante un período de seguimiento de 36 a 69 meses (promedio de 50 meses).

Fourquet y col.<sup>25</sup> presentaron en 1987 un estudio retrospectivo de 20 casos atendidos en el Instituto Curie de París entre 1960 y 1984, de los que sólo 6 presentaban calcificaciones en la mamografía. De estas pacientes, 17 fueron tratadas exclusivamente con radioterapia (57 Gy en la totalidad de la mama más *boost*) y de las 3 restantes, 2 fueron sometidas a extirpación total del complejo areola-pezones y 1 a extirpación parcial del mismo, con el agregado de radioterapia. Durante el seguimiento medio de 7,5 años fueron publicadas 3 recidivas locales (dos recidivas se presentaron dentro de los 2 años posteriores al tratamiento y la tercera luego de 4 años del mismo) que fueron tratadas con mastectomía de rescate. No se observaron metástasis axilares y ninguna paciente falleció debido al cáncer. Estos autores informaron una probabilidad de sobrevida libre de enfermedad, con conservación de la mama y un buen resultado cosmético a los 7 años, del 81%.

Más tarde, también en el año 1987, publicaron un trabajo<sup>26</sup> en el que compararon estos resultados con los obtenidos en un grupo de 31 pacientes con enfermedad de Paget limitada al pezón, que fueron tratadas 30 de ellas con mas-

tectomía radical modificada y una paciente con mastectomía simple. En 30 de estas pacientes se detectó carcinoma intraductal asociado al examen macroscópico. Se efectuó el seguimiento durante 5 años y ninguna de ellas falleció por cáncer de mama, observándose una tasa de sobrevida libre de enfermedad del 87%, por lo que concluyeron que la radioterapia podía ser una alternativa válida dentro del tratamiento conservador, en la enfermedad de Paget del pezón sin tumor palpable.

En 1987 Salvadori<sup>27</sup> del Instituto Nacional de Tumores de Milán, considerando la teoría epidermotrópica como origen de la enfermedad de Paget, efectuó como una opción de tratamiento conservador la exéresis completa del complejo areola-pezones en bloque con el cuadrante central incluyendo los conductos galactóforos, en 3 pacientes con enfermedad de Paget limitada al pezón. Realizó vaciamiento axilar en sólo una de ellas sin observar metástasis ganglionares. En un seguimiento medio de 80 meses no evidenció recidivas locales o regionales y las pacientes permanecieron sanas. Múltiples trabajos realizados posteriormente coincidieron en la aceptación del tratamiento conservador para la enfermedad de Paget limitada al pezón, principalmente proponiendo a la radioterapia exclusiva, como una alternativa válida.

Stockdale<sup>28</sup> en 1989 presentó 19 casos de enfermedad de Paget sin nódulo palpable tratados exclusivamente con radioterapia con pequeños campos localizados a nivel de la piel afectada. Durante un seguimiento medio de 5 años y 3 meses observó 3 recidivas de carcinoma (1 invasor y 2 intraductales) que se presentaron a los 4 a 6 años postratamiento, pero las otras pacientes permanecieron sanas.

Trabajos similares fueron presentados por otros autores como Bulens,<sup>29</sup> quien realizó en 1990 un estudio retrospectivo de 13 pacientes tratadas con radioterapia exclusiva (30-65 Gy en

la totalidad de la mama) entre los años 1971 y 1984. En estas pacientes la enfermedad estaba limitada al pezón y no presentaban tumor subyacente; en 2 pacientes se detectaron calcificaciones en la mamografía y en otras 2 pacientes engrosamiento de la piel del pezón. Con un seguimiento medio de 59 meses no se observaron recurrencias locales ni a distancia. En el mismo año Hareyama<sup>30</sup> publicó un caso de enfermedad de Paget de pezón y areola tratado de la misma manera.

El-Sharkawi<sup>31</sup> en 1992 presentó 3 casos que fueron tratados con radioterapia en dosis variables aplicadas al área central de la mama. Las 3 pacientes permanecieron sanas, sin evidencia de recurrencia local ni metástasis durante los 3 a 5,5 años de seguimiento.

En 1991 Dixon<sup>32</sup> reportó 10 casos tratados con escisión en cono, de los cuales 4 presentaron recurrencias locales (1 Paget y 3 carcinomas invasores) y 2 pacientes desarrollaron metástasis en 56 meses de seguimiento medio. Estas pacientes no presentaban tumor palpable, pero en la mamografía se detectaron calcificaciones debajo del pezón.

Pierce<sup>33</sup> en una publicación de 1997 reportó una sobrevida libre de enfermedad muy alta (95%) a los 5 y 8 años, en una serie de 30 pacientes (sin nódulo palpable ni imágenes mamográficas anormales) que fueron tratadas con cirugía limitada (73% con resección total del complejo areola-pezón) y radioterapia (50 Gy a la totalidad de la mama en todas las pacientes y *boost* en el 97% en el pezón remanente o lecho tumoral).

En 1987 la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), inició un estudio prospectivo multicéntrico para evaluar la posibilidad de tratamiento conservador en pacientes con enfermedad de Paget del pezón sin carcinoma invasor asociado.<sup>35</sup> Entre

1987 y 1998, fueron registradas para ingresar al estudio 61 pacientes. Dentro de los criterios de inclusión se consideraron: pacientes con enfermedad de Paget del pezón histológicamente probada, con o sin CDIS subyacente; con nódulo palpable, pero que no revelara invasión al examen histológico; CDIS con una extensión menor a 5 cm del pezón. Criterios de exclusión fueron: pacientes mayores de 75 años; embarazadas; pacientes con una neoplasia maligna previa o concomitante (excepto carcinoma basocelular de la piel adecuadamente tratado o carcinoma *in situ* del cérvix tratado con conización); y aquellas con una condición psicológica o cualquier otra situación que dificultara un seguimiento a largo plazo. La mayoría de las pacientes (97%) no presentaba nódulo palpable. Al examen histológico, la mayoría (93%) de las pacientes presentaba un CDIS subyacente; en el 7% restante, sólo se encontró enfermedad de Paget.

El tratamiento quirúrgico consistió en una escisión en cono del complejo areola-pezón, incluyendo el tejido mamario subyacente con márgenes libres de tumor. Si el margen estaba comprometido, debía realizarse una ampliación de la escisión, pero el tamaño de la pieza no podía ser mayor de 5 cm de ancho y de profundidad. No se realizó linfadenectomía. Este tratamiento fue seguido de radioterapia externa en la totalidad de la mama, con una dosis de 50 Gy en 25 fracciones, iniciada dentro de las 8 semanas posteriores al tratamiento quirúrgico. No se realizó *boost*. En un período de seguimiento medio de 6,4 años, 4 de las 61 pacientes desarrollaron una recurrencia en la mama tratada (1 paciente con CDIS y 3 pacientes con enfermedad invasora). Una paciente desarrolló una recurrencia invasora 11 meses después del tratamiento de su enfermedad de Paget primaria sin evidencia de un CDIS subyacente, lo que sugiere que el carcinoma invasor no fue detectado en el momento en que se documentó la enfermedad de Paget. Una paciente con una recurrencia invasora desarrolló síntomas de metástasis a distancia 8 años des-

pués de la misma y falleció a los pocos meses. Tres pacientes presentaron una recurrencia local dentro de los 5 años, en 2 de ellas fue invasora. A los 5 años la tasa de recurrencia local estimada fue del 5,2% [95% intervalo de confianza (IC), 1,8-14,1%]. Esta serie es la más extensa reportada hasta la fecha respecto del tratamiento conservador, con la técnica de escisión en cono y radioterapia, en la enfermedad de Paget.

Un trabajo publicado en marzo del 2002 por Polgár y col.<sup>37</sup> de 33 pacientes identificadas en la base de datos del Instituto Nacional de Oncología de Budapest, Hungría, que fueron tratadas con escisión en cono exclusivamente, representa el más extenso de los publicados hasta la fecha utilizando esta técnica como único tratamiento. Fueron seleccionadas las pacientes que presentaban enfermedad de Paget confinada al complejo areola-pezones, con o sin carcinoma ductal *in situ* subyacente. Las características clínicas patológicas y los resultados de esta serie de pacientes tratadas con cirugía conservadora fueron comparadas con las del estudio prospectivo de la EORTC. Ambas series fueron similares en cuanto a la edad de las pacientes, el tiempo de seguimiento medio, la histología del tumor primario y el porcentaje de pacientes con tumor palpable. El tiempo transcurrido hasta la aparición de la recurrencia local fue de 34 meses aproximadamente, para ambos grupos y no se observó diferencia significativa entre ambas series respecto de la distribución entre recurrencias invasoras y no invasoras.

Sin embargo, en este estudio la tasa cruda de recurrencia local fue significativamente superior a la reportada en el trabajo de la EORTC (33,3% vs. 6,6%;  $p=0,0012$ ). Estas cifras coinciden con las reportadas por Dixon<sup>32</sup> quien observó una tasa de recurrencia local del 40% en un grupo de pacientes tratadas con escisión en cono exclusivamente. Seis de 10 pacientes con recurrencia invasora en el estudio de Polgár y col., desarrollaron metástasis a distancia y fallecieron a

causa del carcinoma de mama.

El estado hormonal (premenopausia *versus* posmenopausia), la presencia de nódulo palpable y la histología (CDIS subyacente *versus* ausencia de CDIS) fueron evaluados como potenciales factores de riesgo para la recurrencia local en un modelo de regresión de Cox, pero ninguna de estas variables fue significativa. Estos autores concluyeron que la enfermedad de Paget del pezón no puede ser tratada satisfactoriamente sólo con escisión en cono. La radioterapia es fundamental luego de la cirugía conservadora para mantener un adecuado control local.

Marshall<sup>38</sup> en mayo del 2003 publicó una actualización del trabajo colaborativo reportado por Pierce y col.<sup>33</sup> de pacientes con enfermedad de Paget sin nódulo palpable ni densidad mamográfica, tratadas con cirugía conservadora y radioterapia; realizando un seguimiento de 10 a 15 años. A través de una revisión colaborativa de pacientes tratadas en siete instituciones, se incluyeron 38 pacientes. A 25 de estas pacientes (69%) se les efectuó una escisión completa del complejo areola-pezones, a 9 pacientes (25%) una escisión parcial, y a 2 pacientes (6%) sólo biopsia. Los márgenes fueron negativos en 20 casos (56%), positivos en 2 casos (6%) y desconocidos en 14 casos (39%). En 14 pacientes (39%) se realizó linfadenectomía axilar, con una mediana de 13 ganglios resecaados, y en 1 paciente se efectuó biopsia del ganglio centinela, extrayéndose 4 ganglios. Todas las pacientes recibieron tratamiento radiante utilizando campos tangenciales sobre la totalidad de la mama. La dosis media administrada fue de 50 Gy (45-54 Gy). El 97% de las pacientes también recibió un *boost* sobre el pezón remanente o el lecho tumoral, en una dosis total de 61,5 Gy (50,4-70,0 Gy).

Con un seguimiento medio de 10 años (18 a 257 meses), 4 de 36 pacientes (11%) desarrollaron una primera recurrencia de la enfermedad en la mama tratada a los 21-69 meses de com-

pletada la radioterapia. Dos de estas 4 recurrencias fueron CDIS solamente y las otras 2 recurrencias fueron carcinoma invasor con CDIS. Dos pacientes más (6%) presentaron una recurrencia en la mama simultáneamente con otra regional y a distancia, a los 69 y 122 meses, respectivamente.

Las tasas de control local para la mama como el único sitio de primera recurrencia, fueron del 91% a los 5 años (95% IC, 80-100%) y del 87% (95% IC, 75-99%) a los 10 y 15 años. Las tasas de control local para la recurrencia en la mama, asociada a otra regional y/o a distancia, fueron del 91% (95% IC, 80-100%), 83% (95% IC, 69-97%), y del 76% (95% IC, 58-94%) a los 5, 10 y 15 años, respectivamente. A los 5, 10 y 15 años, las tasas de supervivencia libre de enfermedad fueron del 97% (95% IC, 90-100%) y las tasas de supervivencia global fueron del 93% (95% IC, 84-100%) a los 5 años y del 90% (95% IC, 78-100%) a los 10 y 15 años.

En cuanto al resultado cosmético, éste fue determinado utilizando los criterios sugeridos por Harris y col.<sup>39</sup>. En 10 de 31 pacientes (32%) se obtuvo un resultado excelente, incluyendo a 4 pacientes sometidas a reconstrucción del pezón luego de una resección completa del complejo areola-pezón. Se obtuvo un buen resultado en 18 pacientes (58%) y regular en 3 pacientes (10%). Este estudio es el que presenta el mayor tiempo de seguimiento medio de pacientes con enfermedad de Paget, tratadas con cirugía conservadora y radioterapia. La identificación de factores asociados con la recurrencia local no fue posible en este trabajo, debido a la pequeña muestra de pacientes y a la variación en los tratamientos, al tratarse de un estudio de colaboración. A pesar de las limitaciones, este estudio demostró excelentes tasas de control local, supervivencia causa-específica, y supervivencia global a los 10 y 15 años. Los autores confirmaron que la cirugía conservadora asociada a la radioterapia es una alternativa apropiada respecto de la mas-

tectomía para aquellas pacientes con enfermedad de Paget sin evidencia de nódulo palpable o densidad a la mamografía.

En nuestro país, los Dres. Gori, Castaño y Staringer, fueron los primeros en realizar tratamiento conservador en la enfermedad de Paget,<sup>40,41</sup> aportando además nuevas experiencias, como su utilización en casos con tumor palpable. Desde el año 1981 hasta la actualidad trataron 17 casos, tanto de carcinoma *in situ*, como de carcinomas invasores, con y sin tumor palpable. La terapéutica empleada consistió en la extirpación del pezón y parte circundante de areola de 0,5 cm, con la galactoforectomía total en bloque hasta el plano muscular y la linfadenectomía axilar homolateral inicial o diferida, más el tratamiento radiante sobre el volumen mamario total.

Estos autores evaluaron la posibilidad de emplear este tratamiento conservador en aquellos casos que presentaran tumor palpable, con la consideración que para realizarlo deberían cumplirse ciertas condiciones: lesión circunscripta al pezón; ausencia de relación anatómica entre el tumor y la lesión cutánea; y adecuada relación volumen tumoral/volumen mamario.

En un estudio publicado en 1998, analizaron 7 casos de enfermedad de Paget con carcinomas invasores tratados entre los años 1981 y 1994.<sup>42</sup> Tres de estas pacientes no presentaban signos clínicos ni radiológicos; en 1 caso se evidenciaban microcalcificaciones sospechosas y en 3 casos un tumor palpable, sin continuidad clínica ni radiológica con la lesión cutánea. Cinco de estas pacientes fueron posmenopáusicas.

Se empleó el siguiente tratamiento:

- En uno de los casos se extirpó el complejo areola-pezón en su totalidad. En el resto se extirpó el pezón y parte circundante de 0,5 cm de areola.



- Extirpación de los conductos galactóforos en bloque hasta el plano muscular. En 1 caso en que el tumor estaba ubicado en el cuadrante inferior externo, fuera de la zona retroareolar, se realizó la exéresis del tumor por incisión separada, seguida de la resección de los conductos galactóforos en bloque.
- Linfadenectomía axilar con conservación de ambos pectorales en un segundo acto quirúrgico en los casos sin tumor palpable.
- Tratamiento radiante de 50 Gy en volumen mamario total, con un *boost* de 15 Gy en 4 casos.
- Uno de los casos fue tratado con tamoxifeno 20 mg por día.

En la evaluación histopatológica, las resecciones de pezón y 0,5 cm de areola, demostraron márgenes libres de enfermedad en todos los casos. Ningún tumor estuvo más allá de 3 cm del complejo areola-pezón y en ningún caso se observó multicentricidad del tumor. Se extirparon de 18 a 23 ganglios, presentando un solo caso compromiso metastásico de uno de ellos. No se presentaron recidivas locales ni metástasis a distancia. Los resultados obtenidos con esta técnica fueron altamente satisfactorios.

## CONCLUSIONES

La enfermedad de Paget de la mama constituye una forma especial de manifestación del carcinoma ductal, por lo que su pronóstico está determinado por la extensión del mismo, siendo más favorable en pacientes con enfermedad limitada al pezón, mientras que en las que presentan tumor palpable, su evolución será similar a la de cualquier otra paciente con carcinoma ductal infiltrante.

Dada su proteiforme presentación, existiría la posibilidad de realizar tratamientos diferentes de la mastectomía de acuerdo al momento del diagnóstico.

Es fundamental tener en cuenta que esta enfermedad suele ser diagnosticada tardíamente (1-2 años),<sup>32,43</sup> luego de múltiples tratamientos locales con cremas y productos tópicos, por lo que muchas veces no existe la posibilidad de realizar un tratamiento conservador.

El diagnóstico temprano permitiría detectar a la enfermedad en un momento de su evolución en el que aún es biológicamente benigna.

La enfermedad de Paget cuando sólo compromete el pezón y no presenta nódulo palpable ni tiene expresión mamográfica, se encuentra asociada a un CDIS subyacente en la gran mayoría de los casos, por lo que los ganglios axilares no se encuentran comprometidos aún. Estas pacientes serían candidatas a un tratamiento de su enfermedad con conservación de la mama.

Otro grupo de pacientes que también podría verse favorecido con esta terapéutica, sería el de aquellas que presentan un tumor palpable de tamaño y extensión adecuados para un tratamiento conservador, sin continuidad clínica con la lesión del pezón, y en las que no se evidencie multicentricidad clínica ni radiológica de la neoplasia parenquimatosa.

Múltiples estudios *randomizados*, la mayoría de ellos retrospectivos, han demostrado que la cirugía conservadora sumada a la radioterapia constituye una alternativa aceptable para pacientes que se encuentran en un estadio temprano de la enfermedad. Sin embargo, debido a la baja frecuencia de presentación de la enfermedad de Paget, el escaso número de pacientes incluidas y la amplia variación en la selección de las mismas, sumados a los múltiples tratamientos aplicados y a la corta duración del seguimiento, la realización de un trabajo en forma aleatoria que permita comparar los resultados obtenidos con mastectomía respecto del tratamiento conservador, puede ser sumamente dificultosa.

Aún no existe consenso respecto de cuál sería la técnica más adecuada a emplear en el tratamiento conservador de la enfermedad de Paget, pero sin duda la técnica ideal será aquella que logre garantizar un adecuado control de la recurrencia local y alcance excelentes tasas de sobrevida.

## REFERENCIAS

- Uriburu Julio V. La mama: Estructura, patología, diagnóstico y tratamiento. Ed. López, 1977.
- Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Bartholomew's Hosp Rep* 1874; 10:87-89.
- Chaudary MA, Millis RR, et al. Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 8:139-146.
- Salvadori B, Fariselli G, et al. Analysis of 100 cases of Paget's disease of the breast. *Tumori* 1976; 62:529-536.
- Haagensen CD. Enfermedades de la mama. Ed. Médica Panamericana, 1991.
- Gupta S, Khanna N, et al. Paget's disease of the male breast: a clinicopathologic study and a collective review. *J Surg Oncol* 1983; 22:151-156.
- Brown P, Terz J, et al. Breast carcinoma associated with Klinefelter syndrome: a case report. *J Surg Oncol* 1978; 10(5):413-5.
- Ashikari R, Park K, et al. Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970; 26:680-685.
- Yim JH, Wick MR, et al. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:287-92.
- Stomper P, Penetrante R, et al. Sensitivity of mammography on patients with Paget's disease of the nipple. *Breast Dis* 1995; 8:173-178.
- Ikeda DM, Helvie MA, et al. Paget's disease of the nipple: Radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1993; 189:98-194.
- Rosen PP. Rosen's breast pathology. Ed. Lippincott-Raven, 1997.
- Campana F, Fourquet A, 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.
- Muir R. Paget's disease of the nipple and its relationships. *J Pathol Bacteriol* 1927; 30:451-471.
- Reed W, Oppedal B, et al. Immunohistology is valuable in distinguishing between Paget's disease, Bowen's disease and superficial spreading malignant melanoma. *Histopathology* 1990; 16:583-8.
- Lloyd J, Flanagan A, et al. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol* 2000; 53:742-9.
- Guldhammer B, Norgaard T, et al. The differential diagnosis of intraepidermal malignant lesions using immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol* 1986; 8:295-301.
- Kirkham N, Berry N, et al. Paget's disease of the nipple. Immunohistochemical localization of milk fat globule membrane antigens. *Cancer* 1985; 55:1510-12.
- Guarner J, Cohen C, et al. Histogenesis of extramammary and mammary Paget cells. An immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 1989; 11:313-18.
- Gillet C, Bobrow L, et al. S100 protein in human mammary tissue-immunoreactivity in breast carcinoma including Paget disease of the nipple, and value as a marker of myoepithelial cells. *J Pathol* 1990; 160:19-24.
- Fu W, Loboeki C, et al. Molecular markers in Paget disease of the breast. *J Surg Oncol* 2001; 77(3):171-8.
- Mori O, Hachishuka H, et al. Expression of ras p21 in mammary and extramammary Paget's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114:858-861.
- Paone J, Baker R, et al. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer* 1981; 48:825-9.
- Lagios M, Westdahl P, et al. Paget's disease of the nipple. Alternative management in cases without or with minimal extent of underlying breast carcinoma. *Cancer* 1994; 54:545-551.
- Fourquet A, Campana F, et al. Paget's disease of the nipple without detectable breast tumor: conservative management with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13(10):1463-5.
- Campana F, Fourquet A, et al. Paget's disease of the nipple without any associated mammary tumor clinically or radiologically detectable. A propose of 51 cases treated at Curie Institute. *J Gynaecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1987; 16(8):1069-73.
- Salvadori B. Carcinoma mamario de Paget. Elección terapéutica en ausencia de nódulo infiltrante. *Rev Arg Cirugía* 1987; 53:281.
- Stockdale A, Brierley J, et al. Radiotherapy for Paget's disease of the nipple: a conservative alternative. *Lancet* 1989; 2(8664):664-6.
- Bulens P, Vanuytsel L, et al. Breast conserving treatment of Paget's disease. *Radiother Oncol* 1990; 17:305-9.
- Hareyama M, Saito A, et al. A case report of Paget's disease of the breast treated with radiotherapy alone. *Radiat Med* 1990; 8(4):152-4.
- El-Sharkawi A, Waters J, et al. The place for conservative treatment in the management of Paget's disease of the nipple. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18:301-3.
- Dixon A, Galea M, et al. Paget's disease of the nipple. *Br J Surg* 1991; 78:722-723.
- Pierce L, Haffty B, et al. The conservative management

- of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997; 80:1065-72.
34. Bradley S, Weaver E, et al. Alternatives in the surgical management of in situ breast cancer: a meta-analysis of outcome. *Am Surg* 1990; 56:428-432.
  35. Blijker N, Rutgers E, et al. Breast conserving therapy for Paget disease of the nipple. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001; 91(3):472-7.
  36. Kothari A, Beechey-Newman N, et al. Paget disease of the nipple. A multifocal manifestation of higher risk disease. *Cancer* 2002; 95(1):1-7.
  37. Polgár C, Orosz Z, et al. Breast conserving therapy for Paget disease of the nipple. *Cancer* 2002; 94(6):1904-5.
  38. Marshall J, Griffith K, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10 and 15-year results. *Cancer* 2003; 97(9):2142-9.
  39. Harris J, Levene M, et al. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:257-261.
  40. Gori J, Castaño R y col. Tratamiento conservador de la enfermedad de Paget. VIII Jornadas Argentinas de Mastología de Tucumán. Tomo I. Abst. 21:13; 1987. V Congreso Internacional de Mastología, Tomo I, Trabajo 105; 1988.
  41. Gori J, Castaño R y col. Extensión de las indicaciones del tratamiento conservador en cáncer de mama: Enfermedad de Paget. OGLA 1987; 45:355.
  42. Gori J, Castaño R, Staringer J. Tratamiento conservador en enfermedad de Paget con nódulo palpable. Congreso de Mastología de Portugal 1998.
  43. Nance F, et al. Paget's disease of the breast. *Ann Surg* 1970; 171:864-872.