

ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA EXPERIENCIA DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA ÁNGEL H. ROFFO

Dra. Diana Montoya

Leído el 28 de octubre de 2004

RESUMEN

La enfermedad de Paget de la mama es una manifestación poco común de un carcinoma ductal reconocido entre el 1% y 4% de todos los cánceres mamarios.

Treinta pacientes con enfermedad de Paget de la mama fueron revisados retrospectivamente en el Hospital Roffo entre 1984 y 2004. Ocho pacientes tenían masa palpable y 22 pacientes no tenían tumor palpable al momento del diagnóstico.

El tratamiento fue mastectomía radical modificada en 15 pacientes, mastectomía simple en 4 pacientes y cirugía conservadora de la mama en 6 pacientes. En 5 pacientes se realizó la técnica de ganglio centinela.

Cinco pacientes desarrollaron recurrencia local, síntomas de metástasis a distancia y murieron durante el seguimiento; cuatro de ellos tenían masa palpable.

Los pacientes con tumor palpable tienen mayor incidencia de carcinoma ductal invasor, ganglios linfáticos positivos y significativamente peor rango de supervivencia.

PALABRAS CLAVE: ENFERMEDAD DE PAGET - CARCINOMA MAMARIO
Rev Arg Mastol 2005; 24(82):28-37

SUMMARY

Paget disease of the nipple is an uncommon manifestation of ductal cancer recognized in 1-4% of all breast cancers.

Thirty patients with Paget disease of the breast were retrospectively reviewed at Roffo Hospital from 1984 to 2004. Eight patients had palpable mass and 22 patients had nonpalpable tumor.

The treatment was modified radical mastectomy in 15 patients, simple mastectomy in 4 patients and breast conserving operation in 6 patients. In 5 patient was performed sentinel node.

Five patients developed a local recurrence, symptoms of distant metastasis and died during the follow up; four of them had a palpable mass.

Patients with palpable tumor has much higher incidence of invasive ductal cancer, positive lymph node and significantly worse survival rate.

KEY WORDS: PAGET DISEASE - BREAST CARCINOMA

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget de la mama es una forma especial y poco común de presentación de un carcinoma ductal que representa el 1% al 4% de todos los cánceres mamarios.¹⁻³ Si bien Velpau⁴ en 1840, fue el primero en describir la lesión costrosa del pezón y la aréola, no fue hasta 1874 en que Paget⁵ relacionó la presencia de esta lesión con un carcinoma subyacente; asociación que es actualmente reconocida en el 70% al 100 % de los casos.^{1,2,6}

Histológicamente la enfermedad de Paget está caracterizada por la diseminación intraepidérmica de células grandes con citoplasma pálido, núcleos pleomórficos e hiper cromáticos y nucléolo prominente.⁷ Si bien existen controversias con respecto al origen exacto de las mismas, la mayoría de los autores sostienen la teoría epidermotrópica, que postula a la célula de Paget como proveniente de un carcinoma ductal subyacente, en contraposición a la teoría de transformación *in situ*.⁸

Durante muchos años la mastectomía fue considerada el tratamiento estándar de la enfermedad de Paget; no obstante, en los últimos tiempos, han sido utilizados tratamientos conservadores de la mama en grupos seleccionados de pacientes con resultados alentadores.⁸⁻¹² Es el objetivo de este trabajo analizar la experiencia del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo en pacientes con enfermedad de Paget de la mama durante los últimos 20 años.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas de 30 pacientes con enfermedad de Paget clínicamente evidente, que concurren al servicio de Patología Mamaria del Instituto Roffo entre febrero de 1984 al 1º de julio del 2004. En todos los casos se realizó biopsia en cuña del pezón para certificar el diagnóstico ana-

tomopatológico y en caso de haber sido realizada la misma fuera del Instituto se confirmó mediante la revisión de los preparados histológicos. En un segundo tiempo se realizó el tratamiento quirúrgico definitivo.

El análisis estadístico se realizó utilizando el método de análisis de los tiempos de supervivencia y la curva de supervivencia de Kaplan-Meier. Se realizó la comparación de la sobrevida entre dos (con y sin tumor palpable) mediante la confección de la curva de Kaplan-Meier. Para establecer si la diferencia de la sobrevida global entre dos grupos fue estadísticamente significativa se utilizó el test de hipótesis no paramétrico denominado logrank (*logrank test*).

El software utilizado fue EpiInfo® 2002, MedCalc® Versión 6.16 y Statistix® Versión 7.

RESULTADOS

Durante los últimos 20 años concurren al Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo 30 pacientes con enfermedad de Paget de la mama, clínicamente evidente. La edad media fue de 54 años (35 a 76 años). El 80% de las pacientes (24 pacientes) eran posmenopáusicas al momento del ingreso y el 20% restante (6 pacientes) premenopáusicas. El 10% (3 pacientes) tenía antecedentes familiares en primer grado de cáncer de mama. El porcentaje de compromiso mamario fue igual para la mama derecha (50%) que para la izquierda (50%).

El tiempo medio de evolución de la lesión antes del diagnóstico fue de 10,9 meses (3 a 48 meses). Los signos y síntomas más comunes fueron: en el 53% (16 pacientes) una lesión ulcerada; en el 36% (11 pacientes) una lesión eczematiforme; y en el 10% (3 pacientes) una lesión eritematosa con intenso prurito. En 5 pacientes (17%) la lesión se acompañó con derrame hemático por pezón (no relacionado con la hemo-

rragia de la lesión cutánea). Todas las lesiones fueron unilaterales. De las 30 pacientes, 22 casos (73%) no presentaron tumor palpable al examen físico, mientras que el 26% restante (8 pacientes) lo presentaban. La localización de los mismos se resume en la Tabla I.

Los informes de las mamografías fueron obtenidos en 27 de las 30 pacientes estudiadas. El 44% (12 pacientes) tenían mamografía negativa. El 56% restante (15 pacientes) tenían mamografías informadas como anormales. Las alteraciones diagnosticadas en las mismas se resumen en la Tabla II.

Dentro del grupo de mamografías positivas, el engrosamiento de la piel del pezón fue un dato presente en el 18,5% de los casos (5 pacientes). Si consideramos en forma separada el grupo de pacientes sin tumor palpable, de las 22 pacientes estudiadas pudieron obtenerse 20 informes mamográficos. En este grupo, el 50% de las pacientes (10 casos) tuvo mamografía negativa; de las restantes, 7 pacientes presentaron microcalcificaciones (35%), 1 paciente presentó un nódulo no palpable (5%) y 2 pacientes presentaron un aumento de densidad retroareolar (10%). De las 8 pacientes con tumor palpable, en 1 caso no fue posible hallar el informe de la mamografía. De las 7 restantes, 2 pacientes tuvieron mamografía negativa (29%), 3 pacientes presentaron nódulo más microcalcificaciones (43%), 1 paciente sólo microcalcificaciones (14%) y 1 paciente con aumento de densidad (14%). Los resultados se presentan en la Tabla III.

Con respecto al tratamiento quirúrgico, de las 30 pacientes que concurrieron a la consulta 25 casos completaron dicho tratamiento en el Instituto. A 15 pacientes (60%) se les realizó una operación de Madden, en 6 pacientes (24%) se realizó un procedimiento conservador y en las 4 pacientes restantes (16%) una mastectomía simple (dos de ellas por antecedente de cirugía conservadora 3 y 8 años antes).

Tabla I

	n	%
Sin tumor palpable	22	74,0
Con tumor palpable	8	26,0
CSE	4	13,0
CSI	1	3,3
CIE	1	3,3
Central	2	6,6

Tabla II

	n	%
Mamografías normales	12	44,0
Mamografías anormales	15	56,0
Nódulo	1	3,7
Microcalcificaciones	8	29,0
Nódulo más microcalc.	3	11,0
Densidad	3	11,0

Los tratamientos conservadores consistieron en: 2 pacientes con exéresis del pezón con 0,5 cm de areola más galactoforectomía total hasta plano muscular, según técnica descrita por Gori; y 4 pacientes donde se realizó cuadrantectomía central con exéresis completa del complejo areola pezón y reconstrucción mamaria. En todas ellas se completó el tratamiento con radioterapia a dosis de 5.000 cGy en volumen mamario más *boost* de 1.600 cGy.

No se realizó exploración de la axila en 3 pacientes (12%). El vaciamiento axilar fue negativo en 13 pacientes (52%), fue positivo en 4 pacientes (16%) y se realizó técnica de ganglio centinela en 5 pacientes (20%), siendo en todos los casos negativo. Los datos se presentan en la Tabla IV.

Con respecto al diagnóstico histológico de las 25 pacientes operadas, 1 paciente presentó enfermedad de Paget sin carcinoma subyacente (4%). En las 24 restantes (96%) se confirmó un carcinoma asociado: 14 carcinomas ductales *in situ* (56%); 9 carcinomas ductales infiltrantes

Tabla III

	Sin tumor palpable n = 20	Con tumor palpable n = 7
Mamografía normal	10 (50%)	2 (29%)
Mamografía anormal	10 (50%)	5 (71%)
Nódulo	1 (5%)	
Microcalcificaciones	7 (35%)	1 (14%)
Nódulo más microcalc.		3 (43%)
Densidad	2 (10%)	1 (14%)

Tabla IV

	n = 25	VAC	GC	No VAC No GC
Operación de Madden	15 (60%)	15		
Mastectomía simple	4 (16%)		2	2
Tratamiento conservador	6 (24%)	2	3	1

Tabla V

	CDIS	Carcinoma ductal infiltrante	Carcinoma mucinoso	Sin carcinoma subyacente
Con tumor palpable	2	5		
Sin tumor palpable	12	4	1	1
TOTAL	14	9	1	1

(36%); y 1 carcinoma mucinoso (4%). Sobre las 7 pacientes operadas con tumor palpable, 2 fueron carcinomas *in situ* y 5 carcinomas infiltrantes. De las 18 pacientes operadas sin tumor palpable, en 1 paciente no se halló carcinoma subyacente, en 12 pacientes se halló un carcinoma ductal *in situ*, en 4 pacientes un carcinoma ductal infiltrante y en 1 paciente un carcinoma mucinoso. Los datos se resumen en la Tabla V.

Si consideramos a las 6 pacientes en que se realizó cirugía conservadora, 1 paciente presentó Paget sin carcinoma subyacente, 1 paciente un carcinoma mucinoso y las 4 pacientes restantes CDIS. Las características de estas pacientes se resumen en la Tabla VI.

La determinación de receptores hormonales

pudo realizarse en 15 de 25 pacientes operadas: 14 pacientes (93%) tuvieron RE y RP negativo. La identificación del HER-2/neu pudo realizarse por DAKO test en 12 de 25 pacientes operadas siendo positivo 3 + + + en 10 pacientes (83%).

De las 7 pacientes operadas con tumor palpable, 4 pacientes (57%) con carcinoma infiltrante presentaron axila positiva, de ellas 1 paciente recidivó localmente y progresó a distancia, y 3 pacientes presentaron metástasis a distancia, falleciendo todas por la enfermedad. De las 18 pacientes sin tumor palpable, 1 paciente con CDIS (5,5%) recidivó como carcinoma infiltrante a los 28 meses de un procedimiento conservador más ganglio centinela; fue tratada con mastectomía más vaciamiento axilar (cuyo resultado fue negativo) y actualmente se halla con vi-

Tabla VI

Paciente	Nódulo palpable	Mamografía	Cirugía	Anatomía patológica	Estado actual
R.I.	No	Normal	Técnica de Gori más RT	CDIS	Viva sin enferm.
M.E.	No	Nódulo	Cuadrantectomía central más reconstrucción más RT	CDIS	Viva sin enferm.
C.G.	No	Normal	Cuadrantectomía central más reconstrucción más RT	CDIS	Viva con enferm.
G.L.	No	Densidad	Cuadrantectomía central más reconstrucción más RT	Carcinoma mucinoso	Viva sin enferm.
R.Z.	No	Microcalc.	Cuadrantectomía central más reconstrucción más RT	CDIS	Viva sin enferm.
P.C.	No	Normal	Técnica de Gori más RT	Sin carcinoma	Viva sin enferm.

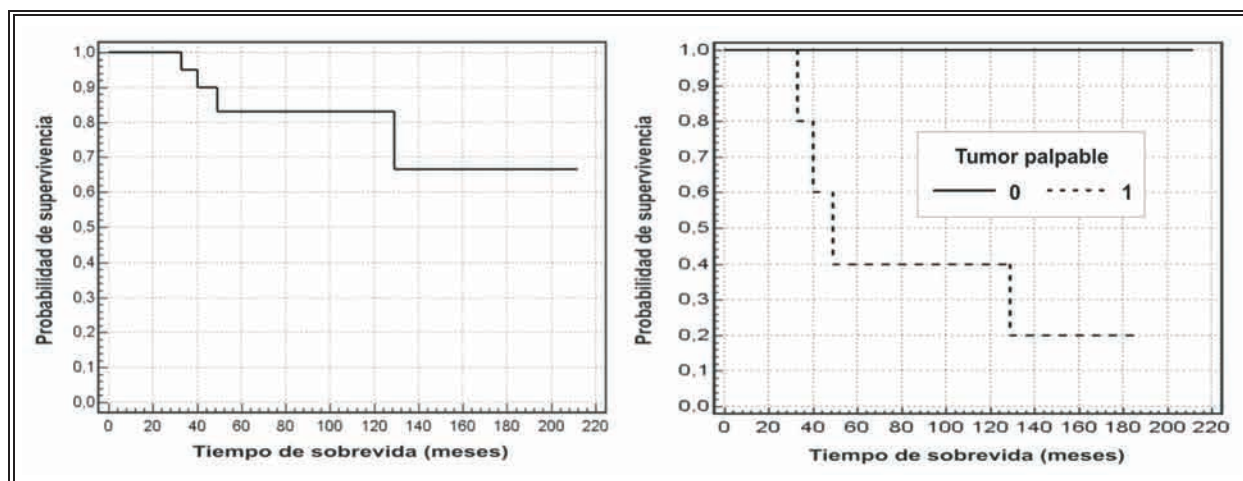


Figura 1

Figura 2

da pero con progresión metastásica de la enfermedad.

En nuestra serie la sobrevida global a 5 años fue del 83% (Figura 1) y la sobrevida libre de enfermedad del 80%. En pacientes con tumor palpable la sobrevida global a 5 años fue del 40%. En el grupo de pacientes sin tumor palpable no ocurrieron muertes por cáncer, no obstante 1 paciente se encuentra actualmente con progresión de la enfermedad, siendo la sobrevida libre de enfermedad del 93%. La diferencia de sobrevida

global entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (95% IC; $p=0,0009$) (Figura 2).

Si consideramos por separado el grupo de pacientes con cirugía conservadora, con una mediana de seguimiento de 38 meses, 1 de 6 pacientes presentó recidiva local y progresión a distancia. No obstante, el escaso número de pacientes y el seguimiento limitado en alguna de ellas, hace que sea necesario un mayor tiempo de observación para elaborar conclusiones significativas.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Paget de la mama es un carcinoma mamario con características clínicas que le son propias. Su forma de presentación es variada y comprende desde el cuadro totalmente asintomático, con hallazgo de células de Paget en piezas de mastectomía, hasta lesiones típicas de tipo eczematosas (secas o húmedas), ulceración, prurito, derrame por pezón, induración del complejo teloareolar, etc. En todos los casos es característico que afecte primero el pezón y luego la areola, llegando a veces a destruirla totalmente.¹² En nuestra serie de 30 pacientes que se presentaron a la consulta con características clínicas de enfermedad de Paget de la mama, el 89% de las mismas tenían lesiones eczematosas o ulceradas.⁸ Coincidimos con la mayoría de los trabajos publicados con respecto a la forma de presentación, así también como a la edad de las mujeres afectadas (entre 50 y 60 años) siendo nuestra media de edad de 54 años. Fue similar también el porcentaje de posmenopáusicas que correspondió al 80% de la muestra, así como el largo tiempo transcurrido hasta el diagnóstico definitivo que fue de 10,9 meses. Piekarsky¹³ describe una media de duración de los síntomas de 12 meses, Paone y Beker⁸ de 10,4 meses (1-60 meses) y Mc Lean y col.¹⁴ de 19 meses.

Existen aún algunas controversias con respecto a la histogénesis de la célula de Paget. Dos teorías se han propuesto para explicar la patogénesis de esta enfermedad. Por un lado, la teoría epidermotrófica que propone a las células de Paget como derivadas del epitelio ductal en el cual proliferan desde la basal a la superficie.¹⁵ Mosto¹⁴ describe que la enfermedad de Paget comienza en la unión epidermo-canalicular, en las proximidades del poro galactofórico, en una zona de transformación, por eso las células tienen recuerdos de ambos epitelios. A partir de allí puede presentar dos polos de crecimiento, a la epidermis del pezón con células atípicas características de Paget o al interior de los conductos

desarrollando el carcinoma subyacente. Esta teoría está basada en las siguientes observaciones:

- 1) Las células de Paget en la mama están casi siempre acompañadas por un carcinoma subyacente, lo que sugiere una estrecha asociación entre ambos.
- 2) Existe similitud histopatológica e inmunohistoquímica entre las células de Paget y las células tumorales subyacentes.
- 3) Existe la posibilidad de que las células malignas desarrollen motilidad en respuesta a factores quimiotácticos secretados por los queratinocitos.

La segunda hipótesis (si bien actualmente menos aceptada) es la teoría de la transformación *in situ*, en la cual se propone a la célula de Paget como proveniente de células epidérmicas alteradas que han sufrido transformación en la misma epidermis.⁸ Este proceso es independiente de la presencia de un cáncer relacionado. Esta teoría se basa fundamentalmente en los raros casos de Paget sin carcinoma subyacente, así como aquéllos en los cuales el carcinoma se halla presente, pero a una distancia significativa del pezón sin conexión anatómica demostrable. Por otro lado, hay estudios con microscopía electrónica que muestran desmosomas o estructuras tipo desmosomas entre las células de Paget y los queratinocitos adyacentes.

El perfil inmunohistoquímico de las células de Paget posee propiedades similares a las del carcinoma subyacente. Son generalmente positivas para el antígeno epitelial de membrana (EMA), globulina de la grasa de la leche humana (HMFG), citoqueratinas de bajo peso molecular y antígeno carcinoembrionario (CEA).¹⁶ El porcentaje de receptores de estrógeno y progesterona tiene relación con el carcinoma asociado, y el rango de condición positiva informado en la enfermedad de Paget es del 28,6%.¹⁷ La sobreexpresión del HER-2/neu es detectada aproximadamente en el 20% de los carcinomas infiltrantes

de la mama y en el 40% de los carcinomas ductales *in situ*. Su presencia está relacionada con un comportamiento tumoral más agresivo y de peor pronóstico. Las células de Paget sobreexpresan HER-2/neu entre el 71-100% de los casos. Wei Fu y col.¹⁸ sostienen que esta incidencia extremadamente alta se debe a que la oncoproteína actuaría como promotor de la proliferación y diseminación de las células tumorales dentro del epitelio, aumentando así también su potencial metastásico; y que estos hallazgos deberían ser tenidos en cuenta al considerar las opciones terapéuticas de adyuvancia.

En nuestra serie el 6,6% de los casos presentó RE y RP positivos y el 83% sobreexpresión de HER-2/neu positiva para 3+ + +. En el presente trabajo la asociación con un carcinoma subyacente se vio en el 96% de los casos, dato similar al 97% reportado por Ashikari,² sobre 214 pacientes. Kallmorgen⁹ halló dicha relación en un 82%, Yim y col.¹⁹ en un 92% y Wei Fu²⁰ en el 98% de los casos. Este porcentaje se mantiene si analizamos las pacientes sin tumor palpable, en esta serie nosotros hallamos un 93,5% de carcinoma subyacente. Ashikari reportó un 94%, Yim y col. un 85% y Kollmorgen un 74%. Esto sugiere la necesidad de estudiar cuidadosamente a las pacientes aun sin tumor palpable, en la búsqueda de un carcinoma subyacente.

La mamografía es, sin duda alguna, un elemento de suma importancia en el diagnóstico del cáncer mamario; sin embargo, en la enfermedad de Paget su eficacia suele verse limitada. En una serie de 48 pacientes sin tumor palpable, Dixon¹ reportó un 43% de los casos en los cuales la mamografía fue normal. En la serie de Kothari²¹ el 22% de las mamografías fueron normales. En una serie de 34 pacientes Ikeda²² halló un 50% de mamografías informadas como normales. En nuestra serie el 44% de las pacientes tenía mamografía negativa y en el grupo sin tumor palpable la mamografía fue normal en el 50% de los casos.

Con respecto a los diagnósticos histológicos, coincidimos con el resto de los estudios publicados en que la mayoría de las pacientes sin tumor palpable tienen asociado un carcinoma *in situ* (en nuestra serie 66,6%), mientras que las pacientes con tumor palpable presentan carcinomas infiltrantes (en nuestra serie 71%). Esto se ve reflejado claramente en la sobrevida global, siendo el compromiso axilar (como en el resto de los cánceres mamarios) el principal factor de pronóstico. Nance³ en una revisión de la literatura sobre 279 casos encontró que el 58,2% de las pacientes con enfermedad de Paget con masa palpable tenía metástasis axilares y la sobrevida a 5 años fue del 29%. Paone y Baker⁸ hallaron un 62% de pacientes con nódulo palpable y de ellas el 64,5% tenía axila positiva. Dentro de este grupo la supervivencia fue del 22% a 5 años y del 9,9% a 10 años. Kothari²¹ en un estudio sobre 70 pacientes halló que el 86% de los casos con tumor palpable tenían carcinomas invasores y el 45% axila positiva. Las pacientes con enfermedad de Paget y carcinoma invasor presentaron peor pronóstico que el grupo control de 120 carcinomas invasores no Paget. En nuestro estudio el 26% tenía tumor palpable, dentro de este grupo el 57% eran carcinomas infiltrantes con axila positiva y de ellas sólo el 25% estaba viva a los 5 años. Ninguna de las pacientes sin tumor palpable presentó metástasis axilares.

Por otro lado, las pacientes con enfermedad de Paget sin masa palpable impresionarían tener un excelente pronóstico. La posibilidad de metástasis axilares y muerte en este grupo de pacientes es del 0% al 8,3%. Kollmorgen⁹ halló una supervivencia global a 5 años de todo el grupo del 58% (75% para pacientes sin masa palpable y 35% para pacientes con tumor palpable). Salvadori²³ encontró una supervivencia global a 5 años del 59%, siendo del 92% para las pacientes sin tumor palpable y del 38% para las pacientes con tumor palpable. Piekarsky¹³ coincide con estos datos con un 68% de supervivencia glo-

bal a 5 años de todo el grupo, siendo significativamente peor en pacientes con tumor palpable (51%) que en aquellas sin masa palpable (82%). En nuestra serie la supervivencia global a 5 años fue del 83% y del 40% en pacientes con tumor palpable.

Las opciones de tratamiento quirúrgico en la enfermedad de Paget han sufrido a lo largo de los años una lenta evolución. De hecho en 1969 Rissanen y col.²⁴ estableció que estaba generalmente aceptado que todos los casos de Paget de la mama también tenían un tumor maligno asociado en profundidad. Este concepto llevó a establecer a la mastectomía como tratamiento estándar. Debido a que los procedimientos conservadores fueron ampliamente aceptados como terapéutica para el cáncer invasor e *in situ*, los mismos también fueron ganando un lugar en el tratamiento de la enfermedad de Paget. Las técnicas reportadas son variadas e incluyen la exéresis aislada del pezón en forma parcial o completa, la resección del pezón con 0,5 cm de areola y galactoforectomía central (descrita por Gori), la segmentectomía central sola, estas técnicas de resección más radioterapia y aun la radioterapia sin resección. Los resultados de estos tratamientos también son variables y de por sí el escaso número de pacientes limita la posibilidad de realizar estudios prospectivos *randomizados*.

Lagios⁶ reportó que en un pequeño grupo de 5 pacientes tratadas con exéresis del pezón más tejido mamario subyacente el rango de recurrencia a 12 meses fue del 20%. Paone y Baker⁸ no hallaron recurrencias en 5 pacientes tratadas con exéresis del pezón más resección amplia del tejido mamario subyacente. Dixon¹ por su parte, reportó 10 casos tratados con escisión en cono, de los cuales 4 casos presentaron recurrencias locales y 2 casos desarrollaron metástasis en 56 meses de seguimiento medio.

El uso de la radioterapia sola como tratamiento de la enfermedad de Paget también ha

sido reportado en algunos trabajos. En 20 pacientes tratadas con radioterapia de la mama luego de biopsia del pezón, Fourquet y col.²⁵ informaron 15% de recurrencia luego de 7,5 años de seguimiento. Stockdale²⁶ reportó una serie de 28 pacientes tratadas con radioterapia en las cuales después de una media de seguimiento de 5 años halló 16% de recurrencia en pacientes sin masa palpable y un 89% de recurrencia en el grupo de tumor palpable. Por otro lado Bulens y col.²⁷ no hallaron recurrencias en 13 pacientes con Paget sin tumor palpable y con mamografía negativa, tratadas con radioterapia luego de 52 meses de seguimiento. No obstante, no existen controversias con respecto al beneficio de la radioterapia como complemento de la cirugía conservadora. Pierce y col.²⁸ encontraron 10% de recidiva local en 30 pacientes con enfermedad de Paget sin masa palpable y mamografía negativa, luego de un seguimiento medio de 62 meses. Marshall y col.²⁹ en el *up-date* a 10 y 15 años del estudio cooperativo de siete instituciones publicado por Pierce, sobre 38 pacientes hallaron 11% de recurrencia local (4 pacientes) y un 6% de recurrencia local y a distancia en forma simultánea (2 pacientes). Por otro lado, en un estudio de cohorte publicado por el EORTC⁷ de 61 pacientes con enfermedad de Paget asociada a un carcinoma *in situ*, tratadas con escisión en cono más radioterapia luego de un seguimiento de 6,4 años, la recurrencia local a 5 años fue del 5,2%.

Gori y col.¹¹ hallaron 10% de recidiva local en 20 pacientes con Paget, con y sin tumor palpable, tratadas con cirugía conservadora y radioterapia, con un seguimiento entre 4 y 19 años. Polgar y col.³⁰ han presentado la serie más larga de pacientes con enfermedad de Paget tratadas solamente con cirugía conservadora sin radioterapia. Sobre 33 pacientes estudiadas, con una media de seguimiento de 6 años (2-14 años) el rango de recurrencia local fue del 33%. Estos datos confirman que la radioterapia es mandatoria después de un procedimiento conservador para

mantener un adecuado tratamiento local.

Con respecto al rol del ganglio centinela en la enfermedad de Paget, en el Instituto Roffo desde el año 1997 se realiza la técnica de ganglio centinela en protocolos de investigación. En nuestra serie 5 pacientes con enfermedad de Paget ingresaron en dichos protocolos, 3 pacientes sometidas a cirugía conservadora y 2 pacientes a mastectomía simple. En todos los casos el hallazgo anatomopatológico fue DCIS de alto grado, tipo comedo, con necrosis, el ganglio centinela fue negativo y no se realizó vaciamiento axilar. Si bien no existe bibliografía específica al respecto, consideramos que la investigación del ganglio centinela puede ser beneficiosa en los casos de enfermedad de Paget.

Existen pocos reportes acerca de la enfermedad de Paget como recurrencia de una cirugía conservadora. Peterse y col.³¹ describieron 1 de 25 recurrencias como enfermedad de Paget, Schnitt y col.³² describieron 2 de 15 recurrencias como Paget, mientras que Menziez³³ en una serie de 338 pacientes, 3 de 38 recurrencias fueron confirmadas como Paget después de un retraso en el diagnóstico de 19 meses. Los cambios del pezón fueron confundidos con cambios típicos posradioterapia, demorando así la toma de biopsia. En nuestra serie 2 pacientes (8%) presentaron enfermedad de Paget luego de una cirugía conservadora previa.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Paget de la mama constituye una forma de presentación especial de un carcinoma mamario.

El diagnóstico temprano es fundamental por lo cual no se debe retrasar la toma de biopsia ante la persistencia de signos y síntomas sospechosos.

Las pacientes con enfermedad de Paget, sin tumor palpable ni expresión mamográfica, se encuentran frecuentemente asociadas a un carcinoma ductal *in situ* o carcinomas infiltrantes iniciales, donde los ganglios axilares no están comprometidos y tienen mejor pronóstico. Las pacientes con tumor palpable suelen asociarse a carcinomas infiltrantes con axila positiva, siendo éste el principal factor de mal pronóstico.

Las diferentes técnicas de conservación mamaria más radioterapia serían una alternativa aceptable tanto en pacientes sin tumor palpable como en aquellas que, aun con tumor palpable, cumplan los criterios necesarios para el procedimiento.

La investigación del ganglio centinela podría ser de utilidad en pacientes con y sin tumor palpable, que presenten axila clínicamente negativa dentro de protocolos de investigación.

REFERENCIAS

1. Dixon AR, Galea MH, Ellis IO, et al. Paget disease of the nipple. *Br J Surg* 1991; 78:722-723.
2. Ashikari R, Park K, Huvos AJ, Urban JA. Paget disease of the breast. *Cancer* 1970; 26:680-685.
3. Nance FC, Deloach Dh, Welsh RA, Beker WF. Paget disease of the breast. *Ann Surg*.1970;171:864-874.
4. Velpeau A. On disease of the mamary areola preceding cancer of the mammary region. Sydenham Society. London, 1856.
5. Paget J. On disease of the mammary areola preceding of the mammary gland. *St. Bart's Hosp Rev* 1874; 10: 87-89.
6. Lagios MD, Westdahl PH, Rose MR, Conncanon S. Paget disease of the nipple: alternative management in cases without or minimal extent of underlying breast carcinoma. *Cancer* 1984; 54:545.
7. 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):472-477.
8. Paone JF, Baker RR. Pathogenesis and treatment of Paget disease of the breast. *Cancer* 1981; 48:825-829.

9. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE. Paget's disease of the breast: a 33 year experience. *J Am Coll Surg* 1998; 187:171-177.
10. Gori JR, Gago F, Castaño R, Elias Costa J y col. Tratamiento conservador en carcinoma mamario de Paget. *Rev Soc Obst Ginecol Bs As* 1989; 68(882):203-206.
11. Gori JR, Castaño RE, Toziano ML, Fischer Cr. Tratamiento conservador con conservación de areola en enfermedad de Paget de la mama con carcinoma *in situ* y carcinoma invasor: análisis de la técnica y resultados con seguimiento de 4 a 19 años.
12. Gori J, Castaño R, Elias Costa JA y col. Extensión de las indicaciones del tratamiento conservador en cancer de mama: Enfermedad de Paget. *Rev Obstet Ginecol Latinoamericanas* 1987; nov-dic:355-360.
13. Piekarski J, Jeziorki A, Baklinska M, et al. Patients with Paget disease of nipple and with mass in breast have unfavorable prognosis. *J Exp Clin Cancer Res* 2004; 23(1):33-37.
14. Caset A, Bernabó O, Santillán F, Vuoto H, Mc Lean L. Enfermedad de Paget de la mama: 23 casos tratados en el Hospital Británico de la ciudad de Buenos Aires. *Rev Arg Mastol* 1988; 7(22):46-49.
15. Azopardi JG. Special problem in breast pathology. Saunders, London 1979; pp.233-258.
16. Lloyd J, Flanagan A, et al. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol* 2000; 53:742-9.
17. Guarner J, Cohen C, et al. Histogenesis of extramammary and mammary Paget cells. An immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 1989; 11:313-18.
18. Wei Fu, Loboki C, Silberberg B, Chelladurai M. Molecular markers in Paget disease of the breast. *J Surg Oncol* 2001; 77:171-178.
19. Yim JH, Wick MR, et al. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:287-92.
20. Wei Fu, Mittel VK, Shun C, Young. Paget disease of the breast. *Am J Clin Oncol* 2001; 24(4):397-400.
21. Kotari A, Beechey-Newman N, et al. Paget disease of the nipple. A multifocal manifestation of higher risk disease. *Cancer* 2002; 95(1):1-7.
22. Ikeda DM, Helvie MA, et al. Paget's disease of the nipple: Radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1993; 189:98-194.
23. Salvadori B, Fariselli G, Saccozi R. Analysis of 100 cases of Paget disease of the breast. *Tumori* 1976; 62:529.
24. Rissanen CE, Holsti P. Paget disease of the breast. *Oncology* 1969; 23:209-216.
25. Campana F, Vielh Ph, Fourquet A, Schlienger P. Maladie de Paget du mamelon sans tumeur mammaire associée cliniquement ou radiologiquement décelable. *J Ginecol Obstet Biol Reprod* 1987; 16:1069-1073.
26. Stockdale AD, White WF, Brierley JD, Folkes A, Rostom AY. Radiotherapy for Paget's disease of the nipple. A conservative alternative. *Lancet* 1989; 2:664-666.
27. Bulens P, Vanuytse L, et al. Breast conserving treatment of Paget's disease. *Radiother Oncol* 1990; 17:305.
28. Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ, et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997; 80:1065-1072.
29. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, Solin LJ, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy. 10 and 15 year results. *Cancer* 2003; 7:2142-2148.
30. Polgar C, Orosz Z, Kovacs T, Fodor J. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple. *Cancer* 2002; 94:1904-1905.
31. Peterse JL, van Dongen JA, Bertelink H. Recurrence of breast carcinoma after breast conserving treatment. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14:123.
32. Schinitt SJ, Connolly JL, Recht A. Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer II. Detection, pathologic features, and prognostic significance. *Int J Radiant Oncol Biol Phys* 1985; 11:1277.
33. Menzies D, Barr L, Ellis H. Paget disease of the nipple occurring after wide local excision and radiotherapy for carcinoma of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15:271.
34. Salvadori B, Bosch Andrada JP, Farante G, Grassi M. Carcinoma mamario de Paget. Elección terapéutica en ausencia de nódulo infiltrante. *Rev Argent Cirug* 1987; 53:281-285.