

ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA NUESTRA EXPERIENCIA Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Crimi G,* Zeff N,* von Stecher F,* Paesani F,* Papparato A,** Ábalo E *

RESUMEN

La enfermedad de Paget de la mama es una forma de presentación poco común de los cánceres mamarios. Su pronóstico se basa principalmente en el estadio del componente invasor. En los últimos años el tratamiento conservador con radioterapia adyuvante comenzó a tener un rol protagonista, así como también la biopsia del ganglio centinela. Respecto a la etapa diagnóstica, suelen utilizarse los estudios de imágenes tradicionales como ser la mamografía y la ecografía. Aún no está bien definida la utilidad de la resonancia magnética. El siguiente trabajo muestra la experiencia en el manejo de la enfermedad de Paget en un centro privado.

Palabras clave

Paget. Mama. Ganglio centinela. Resonancia magnética.

SUMMARY

Paget's disease of the breast is a rare type of presentation of breast cancer. Its prognosis is mainly based on the stage of the invasor carcinoma. Recently breast conserving surgery plus adjuvant radiotherapy has played a main role, as well as sentinel node biopsy. As regards diagnosis, traditional tools such as mammography and ultrasound are used. Yet it is to be defined the usefulness of breast magnetic resonance imaging. The following paper shows the experience of management of patients with Paget's disease at a private hospital.

Key words

Paget. Breast. Sentinel node. Magnetic resonance imaging.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget de la mama es una forma de presentación poco común de los cánceres mamarios, con una frecuencia que varía entre el 1% y 3%. Fue inicialmente descripta por Velpau en el año 1856, como una entidad rara

de la mama, y recién en 1874, Sir James Paget la describe como un síndrome en el cual se asocia la ulceración del pezón con un cáncer subyacente.¹

Aproximadamente un 50% de las pacientes con enfermedad de Paget presentan un tumor palpable. Del 50% restante que no presenta tu-

* Departamento de Ginecología y Obstetricia de Cemic.

** Servicio de Anatomía Patológica de Cemic.

Correo electrónico para el Dr. Gabriel Crimi: gabrielcrimi@hotmail.com

mor evidente, la mayoría tampoco presenta hallazgos mamográficos. Cuando se analizan las piezas de mastectomía, se detecta un tumor maligno subyacente en el 96-100% de los casos. Aquellas pacientes con tumor palpable presentan en su gran mayoría (90-94%) un carcinoma invasor. Aquellas pacientes sin tumor palpable suelen corresponder a enfermedad no invasora, presentando exclusivamente carcinoma ductal in situ en el 66-86% de los casos. El pronóstico de las pacientes se basa principalmente en el estado del componente invasor.^{1,2}

Históricamente, la mastectomía fue considerada el tratamiento estándar de la enfermedad, considerando que puede hallarse multifocalidad o multicentricidad en el 32-41% de los casos. Sin embargo, en casos seleccionados, principalmente en aquellos sin tumor palpable, el tratamiento conservador con radioterapia adyuvante ha comenzado a tener un rol protagónico en los últimos años.³⁻⁶

El siguiente trabajo muestra la experiencia en el manejo de los casos de enfermedad de Paget en el Hospital Universitario CEMIC entre los años 1966-2008 y revisión de la literatura acerca de los avances en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad clínica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo realizado en mujeres que asistieron a la sección de Patología Mamaria del Hospital Universitario CEMIC entre los años 1966 y 2008.

De un total de 905 pacientes con cáncer de mama, 10 pacientes presentaron enfermedad de Paget de la mama.

RESULTADOS

La frecuencia de la enfermedad de Paget en nuestra casuística fue del 1,1%.

La Tabla I muestra las características de cada caso, enumerándolos según su año de diagnóstico.

Respecto al tipo de tratamiento quirúrgico, en 5 pacientes se realizó mastectomía con linfadenectomía axilar, en 2 pacientes resección de complejo areola-pezones con biopsia de ganglio centinela, en 2 pacientes resección de complejo areola-pezones únicamente y en 1 caso mastectomía simple.

En los últimos 3 casos se realizó resonancia magnética mamaria como método diagnóstico. Ningún caso presentaba expresión mamográfica ni ecográfica y la resonancia fue negativa en todos ellos.

Con relación a la anatomía patológica, hubieron 5 casos de carcinoma ductal infiltrante, 3 casos de carcinoma ductal in situ y 2 casos sin hallazgos de enfermedad. De los 8 casos en que se analizaron receptores hormonales, 5 casos presentaron receptores hormonales negativos (todos ellos correspondiendo a carcinoma ductal in situ o Paget puro), 2 casos positivos (con histología de carcinoma ductal infiltrante) y 1 caso positivo para receptores de estrógeno y negativo para receptores de progesterona (con histología de carcinoma ductal infiltrante). Se evaluó expresión de HER2/neu en sólo 3 casos, todos ellos positivos.

En cuanto al estudio ganglionar, sólo se observó un caso con un ganglio positivo.

Respecto al tratamiento adyuvante, se realizó radioterapia en los 4 casos de tratamiento conservador, sólo 2 pacientes realizaron hormonoterapia con tamoxifeno y sólo 1 paciente hizo tratamiento de quimioterapia.

El seguimiento promedio fue de 75 meses, con un rango de 24-180 meses. Dos pacientes fallecieron a causa de la enfermedad, presentando una de ellas metástasis pleural (sobrevivida 24 meses) y la otra metástasis múltiple (sobrevivida 48 meses).

Caso	Año del diagnóstico	Edad (años)	Tipo de cirugía	Anatomía patológica	Tratamiento adyuvante	Seguimiento (meses)	Observaciones
1	1979	65	M + LA	Carcinoma ductal infiltrante 0,5 cm Ganglios negativos	No realizó	180	–
2	1984	68	M + LA	Carcinoma ductal infiltrante 2 cm Ganglios positivos 1/33	Quimioterapia (CMF)	24	Metástasis pleural, falleció
3	1985	79	M + LA	Carcinoma ductal infiltrante 3 cm RE y RP positivos Ganglios negativos	Tamoxifeno	48	Metástasis múltiples, falleció
4	1986	68	M + LA	Carcinoma ductal infiltrante 2 cm RE y RP positivos Ganglios negativos	No realizó	130	–
5	1990	75	M + LA	Carcinoma ductal infiltrante 2 cm RE positivos, RP negativos Ganglios negativos	Tamoxifeno	130	–
6	1995	72	M	Carcinoma ductal in situ 1,2 cm RE y RP negativos Márgenes negativos	No realizó	120	–
7	2007	45	TA	Carcinoma ductal in situ 1,8 cm RE y RP negativos HER2/neu positivo	Radioterapia	36	–
8	2007	67	TA	Sin hallazgo de enfermedad RE y RP negativos	Radioterapia	36	–
9	2008	52	TA + GC	Carcinoma ductal in situ 0,7 cm Grado histológico 3 RE y RP negativos HER2/neu positivo Ganglios positivos 0/5	Radioterapia	24	–
10	2008	68	TA + GC	Sin hallazgo de enfermedad RE y RP negativos HER2/neu positivo (3+) Ganglios positivos 0/1	Radioterapia	24	–

M: Mastectomía. LA: Linfadenectomía axilar. CMF: Ciclofosfamida, metrotrexato, 5-fluorouracilo.
RE: Receptores de estrógeno. RP: Receptores de progesterona. TA: Tumorectomía ampliada.
GC: Biopsia del ganglio centinela.

Tabla I. Características de pacientes con enfermedad de Paget de la mama.

DISCUSIÓN

Mastectomía versus tratamiento conservador

La mastectomía con o sin linfadenectomía axilar ha sido considerada el tratamiento estándar de la enfermedad de Paget durante muchos años.

Sin embargo, teniendo en cuenta el pronóstico favorable de la enfermedad de Paget en casos en los que no se halla tumor palpable

(66-86% presenta carcinoma ductal in situ y en el 68% de los casos la enfermedad está limitada al cuadrante central de la mama) y el éxito del tratamiento conservador en carcinoma ductal in situ, la cirugía conservadora seguida de radioterapia se ha convertido en una alternativa en casos seleccionados. Cabe destacar que con el fin de reducir el riesgo de recurrencia local, todo procedimiento conservador debe incluir la resección del complejo aréola-pezones con márgenes negativos.^{3,4,6-8}

De esta manera, el tratamiento conserva-

dor con radioterapia adyuvante en casos seleccionados presenta tasas de recurrencia local a 5 años similar a las observadas con posterioridad a la mastectomía sin compromiso de la sobrevivencia global y libre de enfermedad, según reporta la mayoría de los estudios.^{3,4}

Evaluación de la axila

La literatura no es concluyente acerca de la evaluación axilar en la enfermedad de Paget. No obstante, a fin de ayudar a la toma de conducta respecto a la axila, podemos situar a la paciente en tres escenarios diferentes. Por un lado, en casos de planear una mastectomía por diagnóstico de enfermedad de Paget con o sin carcinoma ductal invasor asociado, la biopsia del ganglio centinela debería realizarse en el mismo acto operatorio. Por otro lado, aquellas pacientes con enfermedad de Paget sin evidencia clínica y de imaginología, de enfermedad invasora subyacente, a las que se les realizará un tratamiento conservador, la biopsia del ganglio centinela puede ser demorada hasta tanto obtener el diagnóstico de enfermedad invasora, ya sea en biopsia por congelación o, como sucede en la mayoría de los casos, por diferido. Finalmente, podemos describir un grupo de pacientes que presentan diagnóstico preoperatorio de enfermedad de Paget con carcinoma infiltrante asociado. En estos casos siempre debe realizarse la biopsia del ganglio centinela.^{2,3,6}

Dado el alto porcentaje de pacientes sin diagnóstico preoperatorio de enfermedad invasora subyacente, la biopsia del ganglio centinela podría reservarse para un segundo tiempo operatorio, evitando de esa manera un alto número de procedimientos innecesarios.

Anatomía patológica, receptores hormonales y HER2

La literatura describe que los tumores subyacentes asociados a enfermedad de Paget pre-

sentan con mayor frecuencia receptores para estrógeno y progesterona negativos, alto grado histológico y sobreexpresión de HER2/neu.¹

Diagnóstico - Rol de la RMN

Los casos sin tumor palpable ni hallazgos de imaginología por los estudios tradicionales (mamografía y ecografía) serían candidatas a la utilización de la resonancia magnética mamaria (RMN) para detectar patología oculta. En aquellos casos positivos por mamografía, la realización de la resonancia magnética parecería no modificar el manejo quirúrgico.^{7,14-16}

De nuestra casuística, sólo se realizó RMN en 3 pacientes que no presentaban tumor palpable ni hallazgos en la mamografía ni ecografía. En estos casos la RMN también fue negativa. En dos de los casos se realizó resección del complejo aréola-pezones con radioterapia adyuvante, sin hallarse enfermedad residual en la pieza quirúrgica. En el restante se realizó resección del complejo aréola-pezones con biopsia de ganglio centinela y radioterapia adyuvante, hallándose un carcinoma ductal in situ de alto grado con ganglio centinela negativo.

Morrough y colaboradores publicaron en el año 2008 un estudio retrospectivo de enfermedad de Paget, describiendo aquellos casos en los que la RMN ayudó a la identificación de carcinoma subyacente. Presentaron 34 pacientes con enfermedad de Paget, todas ellas realizaron estudio mamográfico y sólo 13 pacientes resonancia magnética. Sólo 15 pacientes presentaron diagnóstico de imaginología preoperatorio: 11 casos fueron detectados por mamografía, 7 casos por resonancia magnética. Posterior a una mamografía positiva, la RMN no llevó a modificar la conducta quirúrgica. En casos de mamografía negativa, la realización de la RMN detectó enfermedad oculta en 4 de 8 casos.⁸

Es así que la RMN podría utilizarse en aquellas pacientes con enfermedad de Paget sin hallazgos mamográficos ni ecográficos, a fin de

evaluar la extensión de la enfermedad y una elección adecuada del plan quirúrgico.¹⁶

La mayoría de los datos sobre RMN mamaria proviene de estudios retrospectivos, de baja calidad de evidencia. De esa manera, y dada la prevalencia de la enfermedad de Paget, no pueden obtenerse conclusiones precisas acerca de su utilización.¹⁰⁻¹⁶

CONCLUSIONES

La enfermedad de Paget es una entidad poco frecuente, por lo que la evidencia se basa en series de pocos casos. Prácticamente no existen dudas acerca del manejo quirúrgico de la mama. No obstante, aún quedan por aclarar ciertos puntos como ser la utilidad de la resonancia magnética en la etapa diagnóstica y la biopsia del ganglio centinela como parte del tratamiento quirúrgico inicial. Probablemente la experiencia en la utilización de ambos procedimientos nos brinde datos más concretos, para así definir la mejor conducta.

REFERENCIAS

- Calisakan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 513-21.
- Marshall J, Griffith K, Haffty B, Solin L, Vicini F, McCormick B, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 2003; 97(9): 2142-9.
- Montoya D. Enfermedad de Paget de la mama - Experiencia del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. *Rev Arg Mastol* 2005; 24(82): 28-37.
- K. Dalberg, et al. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 313-19.
- Bijker N, Rutgers E, Duchateau L, Peterse J, Julien J, Cataliotti L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple. *Cancer* 2001; 91(3): 472-7.
- Kothari A, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman J, D'Arrigo T, Hanby A, et al. Paget disease of the nipple. *Cancer* 2002; 95(1): 1-7.
- Pierce L, Haffty B, Solin L, McCormick B, Vicini F, Wazer D, et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997; 80(6): 1065-72.
- Kawase K, et al. Paget's disease of the Breast. There is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 391-7.
- Haddad N, Ollivier L, Tardivon A, Thibault F, El Khoury C, Neuenschwander S. Apport de l'IRM dans la maladie de Paget du sein. *J Radiol* 2007; 88: 579-584.
- Morrogh M, Morris E, Liberman L, Van Zee K, Cody H, King T. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the Nipple. *J Am Coll Surg* 2008; 206(2): 316-21.
- Sook Kim H, Seok J, Cha E, Kang B, Kim H, Seo Y. Significance of nipple enhancement of Paget's disease in contrast enhanced breast MRI. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282: 157-62.
- Sardanelli F. Overview of the role of pre-operative breast MRI in the absence of evidence on patient outcomes. *Breast* 2010; 19: 3-6.
- Enriquez L, Listinsky J. Role of MRI in breast cancer management. *Cleveland Clinic J Med* 2009; 76(9): 525-32.
- Houssami N, Hayes D. Review of preoperative MRI in breast cancer. *Cancer J Clin* 2009; 59: 290-302.
- McCaffery K, Jansen J. Pre-operative MRI for women with newly diagnosed breast cancer. *Breast* 2010; 19: 10-12.
- Solin L. Counterinterview: Pre-operative breast MRI is not recommended for all patients with newly diagnosed breast cancer. *Breast* 2010; 19: 7-9.
- Brennan M, Houssami N, Lord S, Macaskill P, Irwig L, Dixon M, et al. Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5640-5648.
- Etcheverry MG, Buffa R, Conde I, Cecchin G, Figurelli S, Núñez de Pierro A, et al. Enfermedad de Paget de la mama sin nódulo palpable y sin evidencia de lesión mamográfica y ecográfica. *Rev Arg Mastol* 2007; 26(1): 100-10.