

TRATAMIENTO CONSERVADOR EN LA ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA ASOCIADA A CARCINOMA IN SITU O CARCINOMA INVASOR ANÁLISIS DE LA TÉCNICA Y RESULTADOS CON SEGUIMIENTO PROMEDIO DE 17,9 AÑOS

Engel MA,*** Häbich D,*** Maletti G,*** Camargo A,***
Meisen E,**** Castaño R,** Gori JR *

RESUMEN

Introducción

El propósito de este trabajo es mostrar la posibilidad de realizar un tratamiento conservador de la mama en la enfermedad de Paget (EP) del pezón asociada a carcinoma in situ o carcinoma invasor subyacente, sin la necesidad de la extirpación total de la areola.

Material y métodos

Se incluyeron 29 pacientes con EP asociada a carcinoma in situ o carcinoma invasor, con o sin tumor palpable, que fueron tratadas con cirugía conservadora y radioterapia sobre volumen mamario total, desde 1981 hasta 2005, con un seguimiento mínimo de 5 años.

Veinte pacientes presentaron carcinoma in situ y las restantes 9 pacientes, carcinoma invasor (6 casos sin tumor palpable y 3 casos con tumor palpable). Una paciente presentó compromiso de la unión areola-pezón, en el resto, se vio compromiso del pezón únicamente.

En aquella paciente con compromiso de la unión areola-pezón, se extirpó el complejo areola-pezón en su totalidad, en las restantes 28 pacientes se extirpó únicamente el pezón, con un margen de 0,5 cm de areola circundante.

Se efectuó la linfadenectomía axilar homolateral en forma sistemática en todos los casos tratados desde 1981 hasta 1988 (12 casos), desde 1988 hasta 1999, sólo en pacientes con carcinoma invasor asociado (3 de 9 casos tratados) y a partir de 1999 se utilizó la técnica del ganglio centinela (GC) (8 casos). Todas las pacientes recibieron tratamiento radiante con 50 Gy.

Resultados

En 20 casos de EP con carcinoma in situ, con un seguimiento promedio de 17,9 años, se observó una recidiva como carcinoma invasor a los 8 años de la cirugía, y en 9 casos de EP con carcinoma invasor, con 19,3 años de seguimiento

* Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Alemán de Buenos Aires.
** Jefe del Servicio de Ginecología del Hospital Alemán de Buenos Aires.
*** Médico de planta del Servicio de Ginecología del Hospital Alemán de Buenos Aires.
**** Médico de planta del Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Alemán de Buenos Aires.
Correo electrónico para el Dr. Martín Engel: mengel@hospitalaleman.com

promedio, se observó una recidiva a los 4 años de la cirugía. Ambas pacientes fueron tratadas con mastectomía. En ningún caso se observaron recidivas cutáneas. Se perdió el seguimiento de una paciente y dos fallecieron por causas no vinculadas al cáncer de mama. El resto de las pacientes se encuentran libres de enfermedad.

Conclusiones

En nuestra serie de casos reportados, el tratamiento conservador en aquellas pacientes con EP sin tumor palpable y con enfermedad limitada al pezón, se asocia con un excelente control de la enfermedad. Ante la presencia de EP asociada a un tumor palpable, el tratamiento conservador es una alternativa eficaz.

En la EP con lesión circunscripta al pezón, la areola puede ser conservada.

Palabras claves

Enfermedad de Paget . Tratamiento conservador.

SUMMARY

Background

The aim of this study is to demonstrate the feasibility of conservative treatment of the breast without entire areolar excision in cases of Paget's disease of the nipple with in situ or invasive underlying carcinoma.

Materials

Twenty nine patients were treated conservatively for Paget's breast disease between 1981 and 2005 with in situ or invasive carcinoma, with and without palpable tumor, with a follow-up of 5 years or longer. Twenty patients presented with in situ carcinoma and 9 patients with invasive carcinoma. In one patient the cutaneous lesions affected the nipple-areola complex, in the rest the lesions were limited to the nipple alone.

In 28 patients, the nipple with a free 0.5 cm margin were excised, in one, the entire nipple-areolar complex. Axillary lymph node dissection (ALND) was routinely done from 1981 to 1988 (12 cases), since 1988 to 1999 only in patients with invasive carcinoma (3 out of 9 cases) and since 1999 we started with sentinel lymph node biopsy (SNB) (8 cases). In all cases, radiation therapy was performed (50 Gy).

Results

Out of the twenty patients with Paget's disease associated with ductal carcinoma in situ, with a 17.3 years (range 5-29 years) follow-up, only one recurred, eight years after primary surgery as an invasive carcinoma.

In those patients with associated invasive carcinoma, with a 7-29 years follow-up, only one patient recurred with an invasive carcinoma, 4 years after primary surgery. Both patients were treated with salvage mastectomy. No cases of skin recurrences were reported. Follow-up was lost in one patient, and two died of causes other than breast cancer.

Conclusions

In our series, conservative treatment for patients with Paget's disease limited to the nipple without a palpable tumor, is associated with excellent disease control. In presence of a palpable tumor, conservative treatment is an acceptable option. In patients with Paget's disease limited to the nipple, the areola may be spared.

Key words

Paget's disease. Conservative treatment.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget (EP) fue descrita por primera vez en el año 1856 por Velpeau como una entidad poco frecuente de la mama.¹ Más tarde, en 1874, Sir James Paget la describe como una erupción de la areola y el pezón con características de eczema crónico ordinario o psoriasis, observando que dicha lesión precedía al cáncer de mama en no menos de 2 años y que en ningún caso el desarrollo de dicho cáncer tuvo asiento en la parte enferma de la piel.²

La EP es una presentación muy poco frecuente de la patología mamaria maligna, representando aproximadamente el 1-3% de la totalidad de los tumores de mama.³

La EP no muestra predilección alguna por un grupo etario en especial. El rango etario observado en varios estudios, que sumados constituyen una población de 508 pacientes, fue de 26 a 88 años.⁴⁻⁷

Las manifestaciones clínicas más tempranas incluyen, prurito y eritema de la areola y el pezón, que fácilmente pueden ser confundidos con el eczema u otros procesos inflamatorios de la piel. Es por eso que no es infrecuente que exista un retraso de 6 a 12 meses en el diagnóstico, período en el cual el tratamiento se limita a un tratamiento dermatológico. En estadios más avanzados se puede observar retracción del pezón, ulceración y secreción sero-sanguinolenta por pezón.

En el examen de la mamografía, la EP puede exhibir distintas presentaciones de imaginología, siendo la más significativa, el engrosamiento del área de la areola y pezón.⁸ El diagnóstico de la EP se confirma mediante la biopsia del complejo grosor del complejo areola-pezón.

La EP puede presentar básicamente dos patrones histopatológicos al momento del diagnóstico: asociado a un carcinoma in situ o invasor subyacente, o simplemente como entidad única.

La incidencia de multifocalidad y multicentricidad del carcinoma subyacente observada fue

del 32% al 41%.^{9,10}

Existen dos teorías que explicarían la patogénesis de la EP. La teoría de la transformación propone que la célula de Paget se origina a partir de la transformación in situ de los queratinocitos de la epidermis del pezón.¹¹ La teoría epidermotropa por otro lado sostiene que las células de Paget son células de carcinoma ductal que han migrado de los conductos hacia la epidermis del pezón.^{12,13}

El rasgo histopatológico característico de la EP, es la presencia de células de adenocarcinoma (células de Paget) en el epitelio queratinizado de la epidermis del pezón. Estas células, que microscópicamente presentan abundante citoplasma pálido con vacuolas secretoras de mucina, núcleo hiper Cromático, se encuentran en forma aislada en las capas más superficiales de la epidermis y tienen la tendencia a agruparse formando *clusters* en las porciones basales de la epidermis. Rara vez forman estructuras glandulares dentro de la epidermis. Otros aspectos microscópicos de la EP que a veces dificultan el diagnóstico, es la hiperplasia e hiperqueratosis de la epidermis, que ocasionalmente puede ser lo suficientemente severa como para sugerir una hiperplasia pseudoepiteliomatosa. El estroma superficial de la dermis del pezón frecuentemente se encuentra infiltrado por una reacción linfocitaria, pudiendo ser en algunos casos muy marcada.

En estos casos el proceso de ulceración puede despojar al epitelio afectado, dejando al descubierto únicamente al estroma con una intensa reacción inflamatoria. Es por eso que es importante consignar en el reporte histopatológico la presencia o no de tejido epidérmico, ya que puede conducir a un diagnóstico erróneo de una condición inflamatoria.¹⁴

En la literatura internacional se proponen distintos procedimientos para el tratamiento de la EP de la mama, como ser la exéresis del pezón, la tumorectomía central, la cuadrantectomía y finalmente la mastectomía, todos ellos

acompañados o no de la radioterapia. Tradicionalmente la mastectomía con o sin linfadenectomía axilar, fue considerada durante muchos años como el tratamiento estándar, debido a la alta tasa de falsos negativos de hallazgos en mamografías y a la alta incidencia de lesiones multifocales y multicéntricas de carcinomas in situ e infiltrantes, identificadas en las piezas de mastectomía.^{15,16}

Sin embargo, existen estudios que plantean al tratamiento conservador como alternativa terapéutica con tasas de sobrevida similares a las de la mastectomía, con un 5% de riesgo de recurrencia local a 5 años.^{17,18}

Con respecto al abordaje del tratamiento de la axila, la exploración del ganglio centinela es considerado hoy el tratamiento estándar para la estadificación ganglionar. Debido a que el riesgo de que coexista un carcinoma invasor subyacente en pacientes con EP, se recomienda la biopsia del ganglio centinela, aún en aquellas pacientes con hallazgos negativos en la mamografía.^{19,20} Sin embargo, el rol del ganglio centinela en la paciente con EP plantea algunos interrogantes.

El propósito de este trabajo es analizar de manera retrospectiva los resultados de realizar un tratamiento conservador de la mama en la paciente con enfermedad de Paget (EP) asociada a carcinoma in situ o carcinoma invasor subyacente, sin la necesidad de la extirpación total de la areola.^{21,22}

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de EP del pezón asociada a un carcinoma in situ o carcinoma invasor, que fueron tratadas con cirugía conservadora y radioterapia sobre volumen mamario total, en los hospitales Alemán de Buenos Aires, Naval, Español y la Clínica Privada de Morón, entre abril de 1981 y julio 2005. Los datos fueron obtenidos a partir de los registros médicos de las distintas instituciones y evaluados según edad,

presentación de mamografía, tratamiento quirúrgico, recurrencia y sobrevida. Pacientes con cáncer de mama recurrente, enfermedad metastásica, pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, pacientes con otro tumor primario, así como pacientes masculinos, fueron excluidos del estudio.

Se incluyeron un total de 29 pacientes con enfermedad de Paget confirmada histológicamente asociada a un carcinoma in situ o infiltrante subyacente, que fueron tratadas en las cuatro instituciones participantes, con un seguimiento clínico de 17,9 años.

La edad media fue de 53 años (rango etario 35 a 60 años) al momento del diagnóstico. La totalidad de las pacientes fueron evaluadas con estudios de mamografía, previo al tratamiento quirúrgico. El abordaje quirúrgico empleado en la mama en pos de lograr un tratamiento conservador exitoso, dependía de la extensión de la lesión en piel y la localización del tumor subyacente y consistió en la resección parcial (0,5 cm de areola circundante) del complejo areola-pezón, la extirpación de los conductos galactóforos en bloque hasta el plano muscular con la escisión del tumor subyacente. En aquellos casos de carcinomas asociados, ubicados por fuera de la zona retroareolar, se realizó la resección del tumor y la galactoforectomía total por incisiones separadas. Con respecto al tratamiento de la axila, hasta el mes de noviembre de 1988 se efectuó la linfadenectomía axilar homolateral en forma sistemática, en todas las pacientes tratadas (12 casos), desde noviembre de 1988 hasta agosto de 1999 fueron tratadas 9 pacientes, constatándose en el estudio en diferido 6 casos con carcinoma in situ y 3 casos con carcinoma invasor. Se realizó la linfadenectomía sólo en aquellas pacientes con carcinomas invasores asociados. A partir de agosto 1999, con 8 casos, se comenzó a aplicar la técnica del ganglio centinela (GC). Todas recibieron tratamiento radiante con una dosis media de 50 Gy (rango 45-54 Gy). El tratamiento adyuvante fue el es-

táandar para cada caso en particular.

RESULTADOS

Identificamos un total de 29 pacientes con EP asociada a carcinoma in situ o carcinoma invasor. Veinte casos (68,97%) fueron carcinomas in situ, y los restantes 9 casos (31,03%) fueron carcinomas invasores. De acuerdo al rango etario, la incidencia de EP asociada a un carcinoma in situ fue mayor en el grupo de pacientes mayores de 51 años, así como la EP asociada a un carcinoma invasor fue mayor en el grupo de pacientes de entre 35 y 50 años.

Del total de pacientes con carcinoma invasor, 6 casos (66,6%) no presentaban tumor clínicamente palpable, ni imágenes sospechosas en la mamografía. Los restantes 3 casos (33,3%) se asociaban a un tumor clínicamente palpable. En ningún caso se evidenció multifocalidad ni multicentricidad en la mamografía. El tamaño tumoral promedio en el estudio histopatológico de las pacientes con carcinoma invasor sin tumor palpable fue de 0,85 cm (rango 0,5 a 1,2 cm) y en aquellas con tumor palpable 1,5 cm (rango 1,2 a 2,0 cm). Respecto al tratamiento conservador empleado, sólo en un caso se resecó la totalidad del complejo areola-pezones. En los restantes casos se realizó la resección del pezón con un reborde areolar de 0,5 cm. El estudio histopatológico en diferido evidenció márgenes libres de enfermedad en todos los casos. En sólo un caso de carcinoma invasor con tumor palpable, se encontró metástasis en un ganglio.

Del total de las pacientes, dos presentaron una recidiva como carcinoma invasor. Una con diagnóstico inicial de carcinoma in situ a los 8 años de operada, y otra con diagnóstico inicial de carcinoma invasor con tumor palpable, a los 5 años de operada. Ambas fueron tratadas con mastectomía y se encuentran libres de enfermedad, con un seguimiento de 21 y 19 años, respectivamente. Cabe destacar que en el estudio

histopatológico de la pieza de mastectomía la areola se encontraba sin lesión tumoral. Luego de los respectivos años de seguimiento, en ninguna paciente se observó metástasis a distancia. Los resultados estéticos en todos los casos fueron satisfactorios.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Paget del pezón, como una forma especial del cáncer de mama, continúa siendo una entidad poco frecuente. La edad media de nuestro estudio fue de 53 años, similar a la publicada en la literatura, donde la incidencia pico reportada es entre los 50 y 60 años. Los síntomas más frecuentemente reportados en la literatura son la secreción por pezón, el prurito y la aparición de cambios eczematosos, como ser el eritema, el eczema y la ulceración. Todas las pacientes eran sintomáticas al momento del diagnóstico, manifestando algunas dos o más síntomas.

De acuerdo a lo publicado en algunos estudios, aproximadamente el 40% al 50% de las pacientes con diagnóstico de enfermedad de Paget, presentan una masa palpable^{2,5,23} y un 20% a 60% de estos tumores de encuentran alejados de complejo areola-pezones. En nuestro estudio, de las 3 pacientes con tumor palpable, en un caso (33,3%), éste se encontraba alejado del complejo areola-pezones.

Dos casos (10%) de las 20 pacientes con EP asociada a carcinoma in situ y 3 casos (33,3%) de las 9 pacientes con EP asociada a carcinoma invasor, presentaron microcalcificaciones sospechosas en la mamografía. La ecografía mamaria y la resonancia nuclear magnética (RNM) fueron propuestas como métodos de *screening* y diagnóstico.^{24,25}

El tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Paget ha sido motivo de controversia. Debido a que en la mayoría de los casos se asociaba a un carcinoma invasor o in situ, históricamente la mastectomía con o sin vaciamiento axilar, era

el tratamiento estándar. Varios estudios mostraron que un 20% a 40% de piezas de mastectomía de pacientes con EP tienen lesiones multifocales o multicéntricas, muchas veces pasadas por alto en la mamografía.^{3,4,8,9}

Dixon y cols.⁴ reportaron una tasa de recurrencia del 40% en 10 pacientes con un seguimiento de 56 meses, tratadas con resección local, cuyas mamografías eran sugestivas de transformaciones in situ confinadas al pezón. Resultados similares obtuvo Polgar y cols.,²⁶ quienes reportaron una tasa de recurrencia local del 33% en 33 pacientes con EP asociada o no a un carcinoma ductal in situ, confinado también al complejo areola-pezón, con un seguimiento de 6 años. Ambos trabajos concluyeron que el tratamiento conservador no era suficiente para aquella paciente con EP.

Sin embargo comenzaron a surgir estudios que favorecían el tratamiento conservador como un tratamiento efectivo para un grupo selecto de pacientes. Stockdale y cols.²⁷ evaluaron 28 pacientes con EP tratadas únicamente con radioterapia. Diez y seis casos (84%) de las 19 pacientes sin tumor palpable y sospecha en la mamografía, permanecieron libres de enfermedad con un seguimiento de 63 meses. Sin embargo, en aquellas pacientes con sospecha en la mamografía o tumor palpable, los resultados no fueron tan prometedores. De las 6 pacientes con sospecha en la mamografía, 5 casos (83%) recayeron al momento del estudio, así como de las 3 pacientes con tumor palpable, 1 caso tenía enfermedad sistémica concomitante y 2 casos tuvieron recurrencia local.

La incidencia de carcinoma subyacente asociado a la EP es por encima del 82%, llegando a cerca del 100% si clínicamente se acompaña de un tumor palpable.^{9,10,15,26}

Existen estudios que observaron carcinomas multifocales y multicéntricos en un 32% a 41% de las pacientes con EP.^{9,10} En nuestro estudio ninguna paciente con carcinoma in situ presentó lesión multifocal o multicéntrica, y de las pacien-

tes con carcinoma invasor, en 11% se presentó lesión multifocal.

La recurrencia de un carcinoma invasor se asocia con un pronóstico desfavorable en aquellas pacientes tratadas con tratamiento conservador.^{4,9}

En los últimos años se fueron forjando los conceptos del tratamiento conservador del cáncer de mama y la biopsia del ganglio centinela (GC) para la estadificación de la axila, y constituyen hoy el tratamiento de elección en pacientes con estadio temprano de cáncer de mama.^{28,29}

A partir de este concepto de tratamiento conservador, comenzaron a surgir estudios que planteaban esta modalidad de tratamiento en pacientes con EP, aún sin tumor palpable ni cambios sospechosos en la mamografía. Fourquet y cols. reportaron sobre 20 pacientes con EP del pezón, sin signos clínicos ni radiológicos asociados a un carcinoma intraductal ni infiltrante, tratadas con radioterapia sola o cirugía limitada al complejo teloareolar y radioterapia, observando un período libre de enfermedad a 7 años en 81% de las pacientes.³⁰

Pierce y cols. plantearon el tratamiento conservador seguido de radioterapia, con un 100% de sobrevida libre de enfermedad a distancia, como una alternativa válida a la mastectomía, aún en pacientes sin tumor palpable.¹⁸ En un estudio realizado por Marshall y cols. sobre 38 pacientes con EP sin tumor palpable ni densidades detectables en mamografía, tratadas con resección total o parcial del complejo areola-pezón y radioterapia, observaron una tasa de control local de 91%, 83% y 76% a los 5, 10 y 15 años, respectivamente.³¹ La European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) realizó un estudio prospectivo sobre 61 pacientes con EP que fueron tratadas con cirugía conservadora (resección del complejo areola-pezón y el tejido mamario subyacente) seguido de radioterapia sobre volumen mamario total. El 97% de las pacientes no presentaban tumor palpable

al momento del diagnóstico y el 84% no presentaba imágenes mamográficas sospechosas. Con un seguimiento de 6,4 años, únicamente 4 pacientes (7%) presentaron una recurrencia local, concluyendo que el tratamiento conservador es posible en pacientes con EP asociada a carcinoma ductal in situ subyacente.³²

Surge a la luz de los resultados, que el pronóstico de la paciente con tumor palpable y la paciente sin tumor palpable, es diferente. Existe una mayor incidencia de carcinoma invasor subyacente asociado y una mayor tasa de compromiso axilar (75-100% vs. 20-30% y 45-65% vs. 10-20%, respectivamente) en aquellas pacientes con un tumor palpable *versus* aquellas que no.^{2,5,10,23,33}

En nuestro estudio, de las pacientes con tumor palpable, una presentó metástasis en un ganglio axilar, y en aquellas pacientes sin tumor palpable no se encontró metástasis en ningún ganglio.

Del total de las pacientes, 2 casos recidivaron como carcinomas invasores y fueron tratadas con mastectomía de rescate (una paciente con diagnóstico inicial de carcinoma in situ y otra con carcinoma invasor con tumor palpable). A la fecha no se observaron metástasis a distancia.

Si bien este estudio presenta como limitaciones el escaso número de pacientes, la heterogeneidad de los casos y su carácter retrospectivo, no obstante aporta elementos adicionales a favor del tratamiento conservador en las pacientes con EP asociada a carcinoma in situ o invasor.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Paget casi siempre puede acompañarse de un carcinoma in situ o invasor subyacente, con baja tasa de recurrencia. El tratamiento conservador es de primera elección, especialmente para aquellas pacientes sin tumor palpable y con enfermedad limitada al pezón.

En aquellos casos que se asocian con un tumor palpable, el tratamiento conservador es una alternativa eficaz, si se reúnen condiciones favorables respecto a multifocalidad, multicentricidad, tamaño tumoral, relación entre el volumen mamario y el volumen tumoral, etc. Ante la presencia de lesiones circunscriptas al pezón, la areola puede ser conservada.

Debido a que el pronóstico se encuentra determinado en gran medida por el compromiso ganglionar, es importante investigar el estado del mismo mediante la biopsia del GC, especialmente en aquellas pacientes con tumor palpable o sospecha en la mamografía.

REFERENCIAS

1. Velpeau A. On diseases of the mammary areola preceding cancer of the mammary region (trans: Mitchell H). Sydenham Society, London 1856.
2. Paget J. On diseases of the mammary areola preceding carcinoma of the mammary gland. *St Bartholomews Hosp Rep* 1874; 10: 87-89.
3. Chaudary MA, Millis RR, Lane EB, Miller NA. Paget's disease of the nipple: A ten year review including clinical, pathological and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 8: 139-146.
4. Dixon AR, Galea MH, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Paget's disease of the nipple. *Br J Surg* 1991; 78: 722-723.
5. Ashikari R, Park K, Huvos AG, et al. Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970; 26: 680-685.
6. Kister SJ, Haagensen CD. Paget's disease of the breast. *Am J Surg* 1970; 119: 606-609.
7. Salvadori B, Fariselli G, Saccozzi R. Analysis of 100 cases of Paget's disease of the breast. *Tumori* 1976; 62: 529-536.
8. Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, et al. Paget's disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1993; 189: 89-94.
9. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer* 2002; 95: 1-7.
10. Fu W, Mittel VF, Young SC. Paget disease of the breast: analysis of 41 patients. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 397-400.
11. Munir R. Pathogenesis of Paget's disease of the nipple and associated lesions. *Br J Surg* 1935; 22: 728-737.

12. Inglis K. Paget's disease of the nipple, with special reference to changes in the ducts. *Am J Pathol* 1946; 22: 1-33.
13. Yim JH, Wick MR, Philpott GW, Norton JA, Doherty GM. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 287-92.
14. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2009, pp.623-625.
15. Paone JF, Baker RR. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer* 1981; 48: 825-829.
16. Freud H, Maydovnik M, Laufer N, Durst A. Paget's disease of the breast. *J Surg Oncol* 1977; 9: 93-98.
17. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005; 1: 21-27.
18. Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ, McCormik B, Vicini FA. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997; 80: 1065-1072.
19. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1020-1023.
20. Laronga C, Nasson D, Hoover S, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2006; 192: 481-483.
21. Gori J, Castaño R, Areas C y cols. Tratamiento conservador en el cáncer de mama: fundamentos quirúrgicos. *Rev Arg Mastol* 1986; 13: 37-41.
22. Gori J, Castaño R, Puga A, et al. Tratamiento conservador en la enfermedad de Paget. VII Jornadas Argentinas de Mastología y I Jornada de Mastología de Tucumán 1987; Tomo I; abst 21: 13.
23. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE III. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 171-177.
24. LaTrenta LR, Menell JH, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD, Lieberman L. Breast lesions detected with MR imaging: utility and histopathologic importance of identification with US. *Radiology* 2003; 227: 856-61.
25. Friedman EP, Hall-Craggs MA, Mumtaz H, Schneidau A. Breast MR and appearance of normal and abnormal nipple. *Clin Radiol* 1997; 52: 854-861.
26. Polgar C, Orosz Z, Kovacs T, Fodor J. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Study of 61 patients. *Cancer* 2002; 94: 1904-1905.
27. Stockdale AD, Brierley JD, White WF, Folkes A, Rosatom AY. Radiotherapy for Paget's disease of the nipple: a conservative alternative. *Lancet* 1989; 2: 664-6.
28. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-1241.
29. Shivers S, Cox C, Leight G, et al. Final results of the Department of Defense multicenter breast lymphatic mapping trial. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 248-255.
30. Fourquet A, Campana F, Vielh P, Schlienger P, Jullien D, Vilcoq JR. Paget's disease of the nipple without detectable breast tumor: conservative management with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1463-1465.
31. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10 and 15 year results. *Cancer* 2003; 97(9): 2142-9.
32. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, 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: 472-477.
33. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1143-50.

DEBATE

Dr. Allemand: Una de las cosas que mostró en el trabajo anterior el Dr. Crimi, fue la alta tasa de HER positivos. ¿Ustedes lo evaluaron?

Dr. Engel: No, en este estudio no fue considerado. Básicamente, la idea era más que nada presentar nuestros números, nuestros seguimientos y la posibilidad de la conservación de la areola, en las enfermedades que se encuentran limitadas al pezón.

Dr. Allemand: Con respecto al pronóstico, de todas las pacientes que le exploraron la axila, ¿cuál fue el porcentaje de compromiso axilar?

Dr. Engel: Una sola paciente.

Dr. Allemand: No lo vi, ¿tenía axila positiva?

Dr. Engel: Sí.

Dr. Castaño: Simplemente una aclaración o enfatizar algo que me parece muy importante. Cuando hicimos nuestra primera publicación, fue en el año 1987 (es importante comentar que

fue la primera publicación en el mundo de habla hispana del tratamiento conservador en enfermedad de Paget), existían casi simultáneamente dos propuestas terapéuticas (y que hay hasta el momento) para el tratamiento conservador, ya que la publicación de Lagios y la publicación de Fourquet y Campana no eran propuestas de tratamiento conservador. Lagios hizo una recopilación de 4 o 5 casos que le hacía biopsia de pezón y radioterapia, pero no una técnica quirúrgica conservadora. Fourquet y Campana tenían 23 o 24 casos, no recuerdo, donde a algunos casos le hicieron resección de areola-pezón, a otros casos le hicieron galactoforectomía, en algunos casos biopsia y radioterapia, y proponían la forma conservadora. Las únicas dos propuestas y técnicas quirúrgicas que se mantienen hasta el momento son las del Instituto de Tumores de Milán, que proponía la escisión del complejo

areola-pezón y nosotros que proponíamos la conservación de la areola. Por supuesto que es retrospectivo. Los casos son pocos, no tan pocos según la cantidad de Paget que se observan, porque 29 casos (con un seguimiento en alguno de ellos de casi 29 años), es significativo, y es muy importante demostrar que no hemos tenido hasta el momento ninguna recurrencia en areola; o sea, no hay recurrencia cutánea en la enfermedad de Paget con esta terapéutica conservadora. Si bien el número es escaso, la terapéutica conservadora es posible y la conservación de la areola, en estos casos, es sumamente factible. Quería enfatizar esto porque todavía, en la reunión en el Instituto Europeo de Oncología y en la última publicación de mayo del 2011, ellos siguen afirmando y siguen insistiendo en la resección de areola-pezón. Nosotros no hemos tenido ningún caso de recurrencia en areola.