



ORIGINAL

La enfermedad de Paget de la mama en nuestra área: revisión 1998-2012

M.D. Rodríguez Garnica^a, E. Martínez Gómez^{a,*}, V. García Pineda^a,
C. de Valle Corredor^a, A. Santana Acosta^b, A. Cano Cuetos^a,
F. Arnanz Velasco^a, A. Zapico Goñi^a y E. Perez Luengo^c

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^c Servicio de Cirugía Plástica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido el 27 de septiembre de 2012; aceptado el 4 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 17 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Paget
de la mama;
Cirugía conservadora;
Mastectomía

KEYWORDS

Paget's disease of the
breast;
Breast-conserving
surgery;
Mastectomy

Resumen La enfermedad de Paget de la mama es una entidad poco frecuente y de buen pronóstico. El tratamiento clásico ha sido la mastectomía, pero es posible una cirugía conservadora de la mama, y hoy en día debe valorarse como primera opción siempre y cuando se aseguren márgenes libres con un resultado estético aceptable. Las pruebas de imagen son fundamentales para descartar un carcinoma subyacente y de cara a la planificación de una cirugía conservadora, así como para el futuro seguimiento de estas pacientes.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Paget disease of the breast in our setting: review 1998-2012

Abstract Paget disease of the breast is a relatively rare entity with a favorable prognosis. For many years, the gold standard treatment has been mastectomy. However, breast-conserving surgery is now feasible and should be evaluated as the first-line option whenever negative margins with acceptable cosmetic results can be achieved. Imaging techniques are essential to exclude an underlying carcinoma and play an important role in selecting candidates for breast-conserving treatment and in follow-up.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Objetivo

La enfermedad de Paget de la mama es una entidad clínica bien reconocida y poco frecuente, con una alta asociación a carcinomas subyacentes.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: emartinezgo@sego.es,
mdrodriguezgarnica@gmail.com (E. Martínez Gómez).

El objetivo de nuestro estudio es describir la casuística de la enfermedad de Paget de la mama en los últimos 14 años en nuestro centro.

Material y métodos

Hemos realizado un estudio descriptivo y retrospectivo de las pacientes con cáncer de mama (1.775 casos) de nuestra área sanitaria; entre los años 1998 y 2012 se han seleccionado todas (las 15) pacientes diagnosticadas de enfermedad de Paget en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, Madrid.

Hemos obtenido la información de la historia clínica de las pacientes y de las bases de datos diseñadas en Access para el seguimiento de pacientes con cáncer de mama en nuestra área (antigua área 3 de la Comunidad de Madrid).

Hemos estudiado dicha muestra analizando diferentes variables, clasificándolas en epidemiológicas, diagnósticas, de técnica quirúrgica y de seguimiento, y hemos realizado el análisis estadístico con el programa informático SPSS versión 15.0, estimando la supervivencia mediante el análisis de la función de supervivencia Kaplan-Meier.

Resultados

Datos epidemiológicos

La edad media al diagnóstico fue de $58,93 \pm 16,011$ años (32-80) y el IMC medio de $25,74 \pm 5,41$ kg/m² (17-38). Seis pacientes (40%) eran diabéticas o hipertensas.

Presentaban antecedentes familiares de cáncer de mama 3 pacientes (20%). La mayoría de las pacientes, (10 [66,7%]) eran posmenopáusicas, con una edad media de la menopausia a los $48,25 \pm 4,5$ años (40-54). Respecto a los antecedentes obstétricos, 13 eran multiparas (86,7%) y 2 nulíparas (13,3%).

Datos clínicos

En la mayoría de los casos el motivo de consulta principal fue el eczema en el pezón en 11 pacientes (73,3%), seguido de la telorragia en 2 casos (13,3%) y de la palpación de un nódulo en la mama solo en un caso (6,7%) (fig. 1).

Datos del diagnóstico radiológico e histológico

Se les realizó a todas las pacientes una mamografía, siendo normal en 8 de ellas (53,3%) y presentando alteraciones (Birads 3, 4 o 5) en 7 pacientes (46,7%). Fue necesario realizar una ecografía complementaria en 5 casos (33,3%), siendo patológica en 3 pacientes (20%).

Se confirmó la sospecha de enfermedad de Paget mediante una biopsia de piel en 12 pacientes (80%). En los otros 3 casos restantes (20%) se diagnóstico tras el análisis diferido de la pieza quirúrgica tras la cirugía, indicada por un cáncer de mama.

Encontramos una alta asociación a carcinomas subyacentes en 11 pacientes (73,3%). El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma intraductal en 8 casos (53,3%). En 2 pacientes (13,3%) estaba asociado a carcinoma



Figura 1 Paciente con Paget clínico.

intraductal e infiltrante y en una paciente (6,7%) a carcinoma infiltrante (fig. 2).

Los marcadores tumorales, CEA y Ca 15.3, solo se elevaron en 2 casos (13,3%) y en 12 casos (80%) presentaron valores normales.

Datos de la técnica quirúrgica

Fueron tratadas mediante mastectomía 10 pacientes (66,6%) y 4 pacientes (26,7%) con cirugía conservadora. En un caso (6,7%) se realizó cirugía en un centro extraclínico.

Se realizó valoración de la axila en 5 pacientes (33,4%), siendo positivo en 2 casos (13,3%) (fig. 3).

Datos del tratamiento adyuvante

Fue preciso tratamiento adyuvante en 7 pacientes (46,7%), siendo los más frecuentes la radioterapia en 2 casos (13,3%) y la quimioterapia y la terapia con anticuerpos monoclonales en otros 2 casos (13,3%).

Datos del seguimiento

La supervivencia global fue del 86,67%, con una media de seguimiento de $103,68 \pm 10,48$ (83,12-124,20) meses (fig. 4).

Durante el seguimiento 11 pacientes (73,3%) se encuentran libres de enfermedad, 2 fallecieron (13,3%) por otras

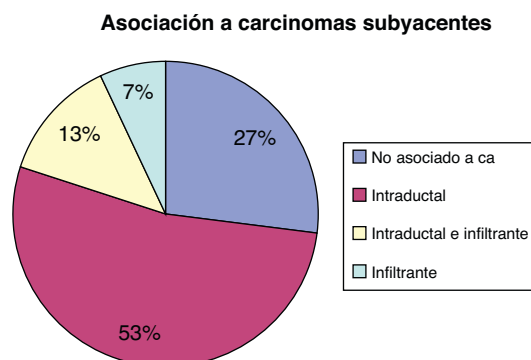


Figura 2 Gráfico de asociación a carcinomas subyacentes.



Figura 3 Cicatriz tras tumorectomía central.

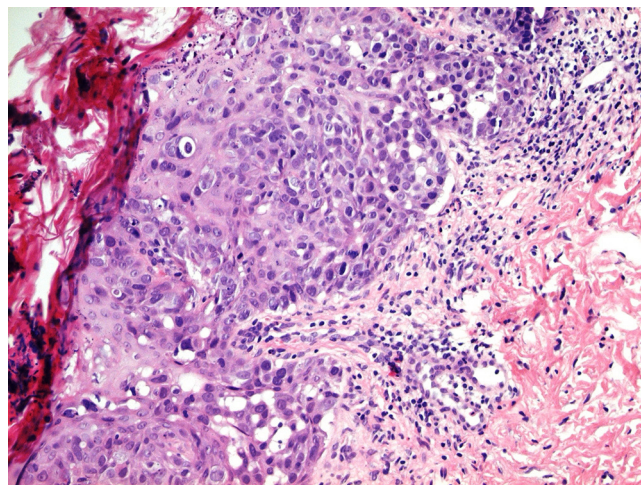


Figura 5 Punch de piel de areola. Estudio histológico. Hematoxilina Eosina 20x.

afecciones no relacionadas con la mama y 2 pacientes (13,3%) se perdieron.

Discusión

La enfermedad de Paget de la mama, descrita en 1874 por Sir James Paget, es una neoplasia poco frecuente de la mama. Su incidencia es del 1 al 3% de todos los cánceres de mama diagnosticados^{1,2}. Es más frecuente en mujeres posmenopáusicas y alrededor de la sexta década de la vida³. Se caracteriza por una ulceración del pezón, frecuentemente asociada a un cáncer de mama subyacente¹.

Histológicamente encontramos la epidermis del pezón infiltrada por las células de Paget, células intraepidérmicas redondas u ovoides, con abundante citoplasma, núcleos pleomórficos e hiper cromáticos y con un nucleolo visible⁴.

Existen 2 teorías que explican el origen de la enfermedad. La primera y más aceptada es la teoría epidermotrópica, que sugiere su origen en un carcinoma intraductal, migrando las células a través de los conductos galactóforos a la areola y al pezón.

La segunda la teoría de la transformación en la cual los queratinocitos epidérmicos del pezón se transformarían en células malignas (células de Paget) y la enfermedad correspondería a un adenocarcinoma *in situ* primario^{3,5}. Suele asociarse a sobreexpresión de la proteína de membrana HER-2, en cambio la expresión de receptores de estrógeno y progesterona se observa solo en el 10% de los casos^{3,6,7} (figs. 5 y 6).

Las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad de Paget de la mama se producen en el complejo areola pezón. Se caracteriza por ulceración, engrosamiento

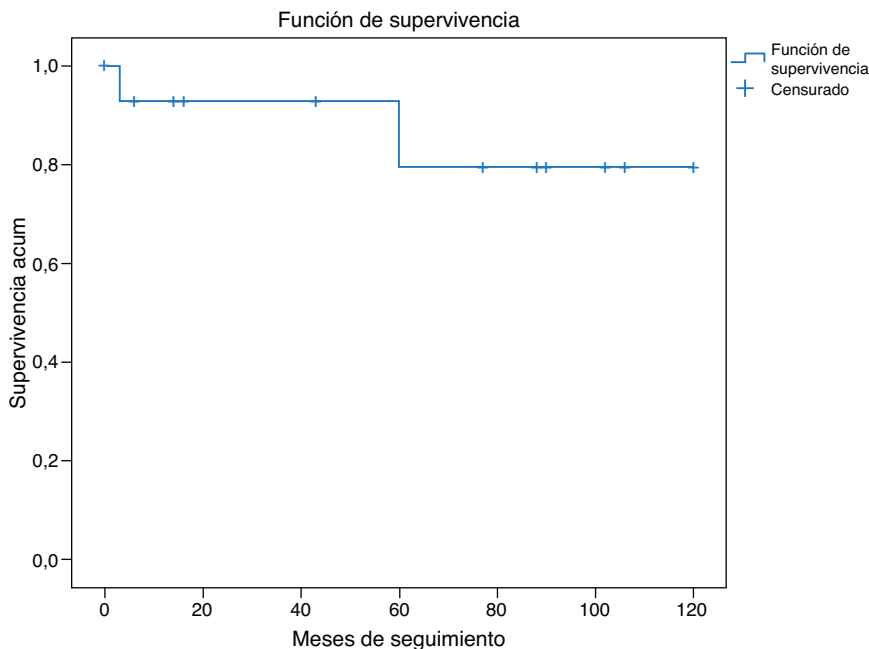


Figura 4 Gráfico de supervivencia.

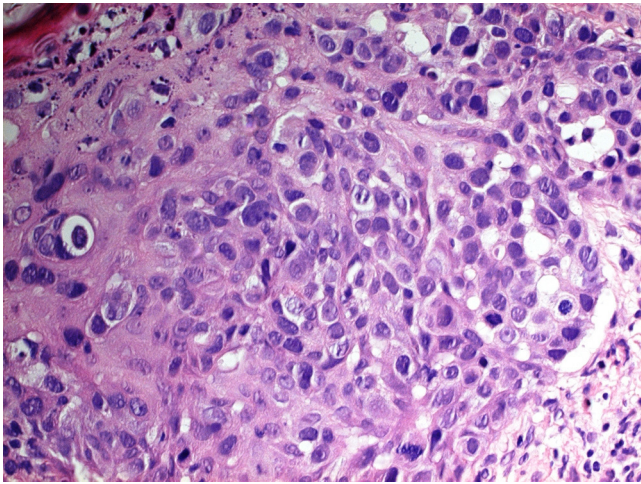


Figura 6 Detalle de corte histológico de Paget. Hematoxilina Eosina 40x.

cutáneo, telorragia, descamación y prurito. También puede ocurrir deformación, retracción del pezón y acompañarse de una masa palpable. Puede confundirse con un eczema o con alteraciones inflamatorias de la piel, lo cual conlleva un retraso en el diagnóstico^{3,8,9}, por lo que debe hacerse diagnóstico diferencial con dermatitis de contacto del pezón, eczema crónico y psoriasis, y con otras afecciones no inflamatorias como la enfermedad de Bowen y el carcinoma basocelular³.

Entre el 96 y el 100% de los casos están asociados a un carcinoma de mama subyacente, intraductal o infiltrante, multifocal en el 41% de los casos, y multicéntrico en el 34%⁴, que determinará el pronóstico de la enfermedad. En aquellos casos en los que se asocie un nódulo palpable en la mama es más probable encontrar un carcinoma infiltrante, y en los que no es más probable que encontremos uno intraductal^{1,3,8}.

En nuestra serie encontramos una asociación a carcinoma subyacente del 73,3%, menor a lo descrito, siendo el carcinoma intraductal el más frecuente, en el 53,3% de las pacientes.

Siempre será necesario descartar un carcinoma subyacente, por lo que deben realizarse pruebas de imagen. En la mamografía podemos encontrar engrosamiento de la piel del complejo areola pezón, retracción del pezón, microcalcificaciones sospechosas de malignidad, asimetrías, distorsiones arquitecturales o un nódulo o masa en la mama. Además, la mamografía nos definirá si nos encontramos ante un carcinoma multifocal o multicéntrico, que determinará la posibilidad de realizar cirugía conservadora de la mama. En este caso será la prueba de imagen indicada para el seguimiento de dichas pacientes. Alrededor del 22-50% de las pacientes no presentan ninguna anomalía en la mamografía, por lo que está indicada la realización de otras pruebas, como la ecografía de mama o la resonancia magnética, sobre todo en los casos en los que se opte por una cirugía conservadora^{4,10}. La resonancia magnética tiene una sensibilidad mayor que la mamografía para detectar los cánceres no invasivos asociados, del 95% frente al 70% respectivamente. Además es capaz de diferenciar el pezón normal del anormal y los tumores retroareolares de los que afectan al complejo areola pezón^{4,7,11}.

El 46,7% de nuestras pacientes presentó alteraciones en la mamografía y el 20% en la ecografía. No se realizó resonancia magnética en ninguno de los casos.

El diagnóstico, por lo general, se efectúa clínicamente y se confirma histológicamente con una biopsia en cuña de piel de areola y pezón³.

Respecto al tratamiento quirúrgico la mastectomía ha sido el *gold standard* durante muchos años, debido a la alta asociación con carcinoma subyacente. Varios estudios han demostrado que en el 20-40% de las mastectomías por enfermedad de Paget tienen enfermedad multifocal o multicéntrica, a veces infradiagnosticada por la mamografía⁵. Sin embargo, numerosos estudios prospectivos aleatorizados han demostrado que tanto en el cáncer de mama *in situ* como en el infiltrante la mastectomía, no obtiene mejores resultados en la supervivencia que la cirugía conservadora de la mama. Por lo tanto, en la era de la cirugía conservadora en el cáncer de mama, es razonable considerar esta posibilidad en la enfermedad de Paget^{9,11}.

La Organización Europea para la investigación y el tratamiento del cáncer publicó los resultados de un estudio prospectivo, multiinstitucional de 61 pacientes con enfermedad de Paget tratadas con cirugía conservadora. Se realizó una exéresis completa del complejo areola pezón, incluyendo el tejido mamario subyacente, con márgenes libres, seguido de radioterapia de toda la mama. El 97% de las pacientes no presentaba masas palpables en la mama y el 84% tenía mamografías sin alteraciones. Durante el seguimiento, a los 6,4 años 4 pacientes (el 7%), tuvieron una recidiva local, 3 de estas 4 fueron carcinomas infiltrantes^{5,11}.

Marshall et al. estudiaron a 38 pacientes con enfermedad de Paget de la mama, sin masas palpables y alteraciones en la mamografía. Se les realizó exéresis completa o incompleta del complejo areola pezón al 94%, y el 100% recibió radioterapia adyuvante. Durante el seguimiento a los 5, 10 y 15 años, el 91, el 83 y el 76% respectivamente no sufrieron recurrencia local de la enfermedad⁵.

Por lo tanto, en aquellas pacientes que no presenten masas palpables y con pruebas de imagen sin alteraciones es posible una cirugía conservadora con exéresis del complejo areola pezón y márgenes libres.

Las que presenten masas palpables o alteraciones radiológicas serán candidatas a cirugía conservadora, si es posible reseca toda la enfermedad con márgenes libres y un resultado estético aceptable. Si no es posible está indicada la realización de una mastectomía. En nuestro centro la mayoría de las pacientes (66,6%) fueron tratadas mediante mastectomía. En el 26,7% de los casos se realizó cirugía conservadora, que corresponde a los últimos años de la serie, cuando se implantó en nuestro centro el anterior algoritmo quirúrgico.

Todas las pacientes a las que se les aplique cirugía conservadora recibirán tratamiento adyuvante con radioterapia^{5,7,9,11}.

La valoración de la axila mediante la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) o linfadenectomía axilar vendrá condicionada por la existencia del tumor asociado al Paget⁵. La BSGC podría realizarse en aquellos casos con axila clínicamente negativa y pruebas de imagen (ecografía axilar) negativas, por la alta asociación a carcinomas ocultos, con el fin de evitar una segunda cirugía a la paciente⁷.

Respecto al tratamiento adyuvante, tanto la quimioterapia como la hormonoterapia vendrán definidas por el carcinoma asociado⁵.

El pronóstico depende de la existencia o no de un carcinoma asociado y de la afectación ganglionar axilar, por lo que la presencia de un nódulo palpable en la exploración física se considera un factor de mal pronóstico. En los casos de enfermedad de Paget sin carcinoma asociado el pronóstico es muy bueno^{1-3,5,8}.

Migtian Yang et al. estudiaron 45 pacientes con enfermedad de Paget. La supervivencia global de aquellas sin carcinoma asociado fue del 100 y 88,9% a los 5 y 10 años respectivamente y en aquellas con carcinoma asociado fue de 69,6 y 43,8% a los 5 y 10 años ($p < 0,005$). Las pacientes con nódulo palpable en la exploración física tuvieron una supervivencia menor respecto a las que lo presentaron, del 95,5 y 78,6% frente al 53,8 y 36,4% a los 5 y 10 años ($p < 0,01$). También fue menor la supervivencia de aquellas con afectación ganglionar respecto a las que no, 50 y 25% frente al 92 y 76,5% a los 5 y 10 años respectivamente⁸.

Concluimos que nuestros resultados son similares a los descritos en la literatura; la enfermedad de Paget de la mama tiene un pronóstico bueno que dependerá de la asociación a carcinoma subyacente. Las técnicas quirúrgicas deben incluir la BSGC en aquellos casos de carcinoma infiltrante asociado, o cuando vaya a realizarse una mastectomía. La cirugía conservadora con extirpación de complejo areola pezón es una opción válida y de elección si permite un resultado estético aceptable siempre que existan márgenes libres; la radioterapia debe valorarse en todos los casos de cirugía conservadora.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ortiz-Pagan S, Cunto-Amesty G, Narayan S, Crawford S, Derrick C, Larkin A, et al. Effect of Paget's disease on survival in breast cancer: An exploratory study. *Arch Surg.* 2011;146:1267-70.
2. Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;111:313-9.
3. Karakas C. Paget's disease of the breast. *J Carcinog.* 2011; 10:31.
4. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: Mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics.* 2011;31:1973-87.
5. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, Buchholz TA, Ross MI, Feig BW, et al. Paget's disease of the breast: There is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2005;12: 391-7.
6. Marczyk E, Kruczak A, Ambicka A, Mularz K, Harazin-Lechowska A, Moskal J, et al. The routine immunohistochemical evaluation in Paget disease of the nipple. *Pol J Pathol.* 2011;62: 229-35.
7. Caliskan 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.
8. Yang M, Long H, He J, Wang X, Xie Z. Paget's disease of the breast: Clinical analysis of 45 patients. *Chin J Clin Oncol.* 2004;1:236-40.
9. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. *Curr Treat Options Oncol.* 2004;5:153-60.
10. Capobianco G, Spaliviero B, Dessole S, Cherchi PL, Marras V, Ambrosini G, et al. Paget's disease of the nipple diagnosed by MRI. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;274:316-8.
11. Zakaria S, Pantvaiddya G, Ghosh K, Degnim AC. Paget's disease of the breast: Accuracy of preoperative assessment. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;102:137-42.