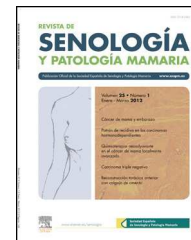




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ORIGINAL

La enfermedad de Paget mamaria en la actualidad. Impacto del tipo de tratamiento quirúrgico sobre la supervivencia



Laura Fiores*, Anna Petit, María Eulalia Fernandez Montoliu, María Jesús Pla, Miriam Campos, Anna Guma, Catalina Falo, Jordi Ponce y Amparo Garcia Tejedor

Servicio de Ginecología, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 7 de septiembre de 2014; aceptado el 19 de enero de 2015

Disponible en Internet el 19 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Paget mamaria;
Cáncer de mama;
Carcinoma de mama in situ;
Cirugía conservadora de la mama;
Supervivencia del cáncer de mama;
Resonancia magnética nuclear en cáncer de mama

Resumen

Objetivos: Analizar el impacto en la evolución y la supervivencia de pacientes con enfermedad de Paget mamaria con tratamiento conservador versus mastectomía.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 31 pacientes con enfermedad de Paget mamaria, durante el periodo 2005-2012, en el Institut Català d'Oncologia del Hospital Universitario de Bellvitge. Se incluyó a pacientes operadas con diagnóstico anatomopatológico de enfermedad de Paget mamaria. Se excluyeron casos con diseminación sistémica al diagnóstico. Se analizaron: características radiológicas e histológicas del tumor, estadio, afectación axilar y tipo de cirugía realizada sobre la evolución de la enfermedad (recidiva locorregional o metástasis), mediante test exacto de Fisher. La supervivencia global y libre de enfermedad según tipo de cirugía y tipo histológico se valoró con el test de Kaplan Meyer y el log rank de Mantel-Haenszel.

Resultados: Se realizó cirugía conservadora en 14 (45,1%) pacientes y mastectomía en 17 (54,8%). Se detectaron 7 (22,6%) pacientes con metástasis o recidiva locorregional, tras seguimiento medio de 29 meses (20,6 DE). La media de supervivencia global y libre de enfermedad del tratamiento conservador fue de 36 (19,9 DE) y 31 meses (19,2 DE) respectivamente, que no fue inferior a la del grupo de mastectomía de 23 (19,5 DE) y 20 meses (18,9 DE). La invasión de la dermis apareció en el 100% de las pacientes que recidivaron y no se evidenció ningún caso de recaída cuando estuvo ausente.

Conclusiones: El tratamiento quirúrgico conservador de pacientes con enfermedad de Paget mamaria no empeora la supervivencia libre de enfermedad ni la global. La invasión dérmica puede ser un factor pronóstico a tener en cuenta en futuros estudios.

© 2014 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: lfioresp.83@gmail.com, agarcia@bellvitgehospital.cat (L. Fiores).

KEYWORDS

Mammary Paget disease;
Breast cancer;
In situ breast carcinoma;
Conservative breast surgery;
Breast cancer surveillance;
Magnetic resonance in breast cancer

Mammary Paget disease today. Impact of the type of surgical treatment on survival**Abstract**

Objectives: To analyze the impact of conservative surgery versus mastectomy on recurrence and survival in mammary Paget disease.

Material and methods: A retrospective study of 31 patients with a diagnosis of breast cancer from 2005 to 2012 was conducted at the Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitario Bellvitge. We included patients with a histological diagnosis of mammary Paget disease who underwent surgery, and excluded patients with metastatic disease at diagnosis. The impact of radiologic and histologic features of the tumor, stage, axillary involvement and type of surgery on disease course (local and/or systemic recurrences) was evaluated by Fisher's exact test. Overall survival and disease-free survival depending on the type of surgery and histology were analyzed by the Kaplan Meier and log rank Mantel-Haenzel tests.

Results: Conservative surgery was performed in 14 (45.1%) patients and mastectomy in 17 (54.8%). Seven (22.6%) patients developed metastases and/or recurrence of the primary tumor after a mean follow-up of 29 months (SD 20.6). The mean overall survival and disease-free survival with conservative treatment was 36 months (SD 19.9) and 31 months (SD 19.2), respectively, which was not inferior to that in the mastectomy group, with 23 months (SD 19.5) and 20 months (SD 18.9). Dermal invasion was present in 100% of patients with recurrent disease and in none of those without recurrence.

Conclusions: Conservative treatment in mammary Paget disease does not worsen overall and free-disease survival. Future studies should analyze dermal invasion as a prognostic factor.

© 2014 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Paget mamaria (EPM) es una entidad rara que se presenta en el 1-3% de los tumores primarios de mama¹⁻⁷. En más del 90% de los casos, hay una tumoración primaria de mama subyacente, de tipo carcinoma ductal in situ (CDIS) o invasivo^{1,4-6,8}. La resonancia magnética nuclear (RMN) tiene un rol importante en el estudio preoperatorio para diagnosticar carcinoma primario de mama, dado que en el estudio radiológico con mamografía y ecografía permanecen ocultos aproximadamente el 13% de ellos, sobre todo cuando se trata de tumores del pezón y retroareolares^{2,9}.

La unión dermoepidérmica puede estar infiltrada por células de Paget en uno o varios focos atravesando hacia la dermis, con extensión horizontal de la invasión y, aunque su significación clínica es desconocida^{1,9}, las pacientes con EPM no invasiva parecen tener mejor pronóstico. El manejo, estadio y pronóstico de la EPM vienen dictados por las características del carcinoma subyacente o por su ausencia^{1,4,9,10}. Aunque en algunos centros todavía se realiza solo mastectomía en las pacientes afectas de EPM, los estudios más recientes muestran curvas de supervivencia similares con tratamiento conservador asociado a radioterapia adyuvante versus mastectomía^{2,5-7,11}, sobre todo si los márgenes de resección están libres, o en ausencia de tumor primario^{6,11}. El tamaño tumoral, la afectación de los ganglios axilares y la identificación de enfermedad sistémica son los factores pronósticos principales de recidiva⁵ y supervivencia^{2,9}. El tratamiento de elección en la actualidad es la cirugía conservadora de la mama, incluyendo escisión del complejo aréola-pezón, con radioterapia adyuvante^{2,5-8}, siempre y cuando no existan contraindicaciones para ello.

El objetivo de nuestro estudio es analizar el impacto en la evolución y la supervivencia de pacientes con EPM con tratamiento conservador versus mastectomía.

Material y métodos

Hemos realizado un estudio retrospectivo que incluye 31 (1,8%) pacientes de los 1.684 diagnósticos de cáncer de mama obtenidos desde el año 2005 hasta el 2012, en la Unidad Funcional de Mama del Institut Català d'Oncologia y el Hospital Universitario de Bellvitge. Se incluyó únicamente a las pacientes operadas con diagnóstico anatomopatológico en la pieza quirúrgica de EPM. Se excluyó a aquellas que presentan enfermedad sistémica al diagnóstico.

Todas las pacientes incluidas en el estudio responden a un protocolo de tratamiento evaluado y aceptado por el Comité de Ética hospitalario, y firmaron el consentimiento informado que se requiere previamente a cualquier actuación terapéutica de acuerdo con la ley. La inclusión en la base de datos de la revisión actual cumple con todas las normas de privacidad de datos personales.

Se registró la edad; el estado de menopausia; el estadio clínico-radiológico del tumor primario; la existencia de una neoplasia asociada ya fuera de naturaleza infiltrante o in situ; la expresión inmunohistoquímica de receptores hormonales de estrógeno y progesterona; el Ki-67 (subdivido en 3 grupos: riesgo bajo < 15%; intermedio 15%-25%; y riesgo elevado >25%); el estado de HER-2 positivo (expresión inmunohistoquímica 3+ o expresión inmunohistoquímica 2+ con amplificación por estudio de hibridación in situ) o el estado de HER-2 negativo (expresión inmunohistoquímica 0+, 1+ o 2+ sin amplificación por estudio de hibridación in situ), la

invasión dérmica de EPM; el tipo de cirugía realizada; la presencia de tratamiento neoadyuvante y adyuvante (quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia); la realización de cirugía axilar (biopsia selectiva de ganglio centinela o linfadenectomía axilar [LA]) y la evolución posterior de la paciente, recogiendo el tiempo transcurrido hasta la aparición de recidiva locorregional o metástasis, en caso de presentarla. En caso de fallecimiento, se especificó si fue debido a la progresión de la enfermedad o por una causa diferente no relacionada con el cáncer de mama.

Según el protocolo de nuestro centro, fueron tributarias de cirugía conservadora (escisión de complejo aréola-pezones con o sin tumorectomía asociada y radioterapia posterior) aquellas pacientes con EPM y tumor único cuyo tamaño valorado mediante pruebas de imagen fuese acorde con un correcto resultado estético (relación tamaño tumoral y mamario). En casos de multifocalidad en el mismo cuadrante, se valoraron los casos de forma individualizada. Se asociaron técnicas de oncoplastia mamaria cuando el volumen a extirpar superó el 25% del volumen mamario. Se realizó mastectomía en caso de microcalcificaciones o tumoración extensa que imposibilitaba un resultado estético adecuado, multicentricidad, contraindicación para la radioterapia o deseo de la paciente. A las pacientes subsidiarias de mastectomía se les ofreció la posibilidad de reconstrucción inmediata mediante prótesis, colgajos pediculados o libres (mediante técnicas de microcirugía), dependiendo de las características de cada una. La reconstrucción del complejo aréola-pezones se realizó, cuando la paciente lo hubiera solicitado o aceptado, mediante técnica de reconstrucción en trébol durante la reconstrucción inmediata o bien diferida, y el tatuaje de la aréola de forma diferida.

No se realizó abordaje axilar según nuestro protocolo y de acuerdo con las guías internacionales en 3 supuestos: 1) pacientes sin tumor asociado o CDIS inferior a 3 cm; 2) pacientes mayores de 75 años, o con alta comorbilidad y con receptores hormonales positivos, dado que no parece incidir en la supervivencia de las pacientes; 3) antecedentes de linfadenectomía del lado afecto.

Se analizó el impacto de las características radiológicas e histológicas del tumor primario de mama, su estadio, el grado de afectación axilar y el tipo de cirugía realizada sobre la evolución de la enfermedad (aparición o no de recidiva locorregional o metástasis a distancia), mediante el test exacto de Fisher. Se analizó mediante rho de Spearman la correlación entre el tamaño tumoral y la realización de mastectomías, así como también entre el abordaje axilar con linfadenectomía y la presentación de recidivas locorregionales o metástasis. La supervivencia global (SG) y libre de enfermedad de las pacientes según el tipo de cirugía y el tipo histológico se valoraron con el test de Kaplan Meyer y el log rank de Mantel-Haenszel.

Resultados

De las 31 pacientes de la serie, 27 (87%) presentaron sintomatología al diagnóstico; el síntoma más frecuente fue el eccema con o sin eritema en 7 (22,6%), seguido de retracción tumoral en 5 (16,1%) y edema en un caso (3,2%).

La media de edad de nuestro estudio fue de 60 años y la mediana de 59. Se realizó cirugía conservadora de la mama

Tabla 1 Descripción de la muestra

Características	Número de pacientes	% respecto al total
<i>Tipo histológico de tumor primario</i>		
No tumor asociado	3	9,7
Ca ductal in situ	10	32,2
Ca infiltrante	18	58,1
<i>Factores pronósticos en histología</i>		
Permeación vascular/linfática	10	32,2
Invasión dermis por EPM	21	67,7
Receptores E positivos	17	54,8
Receptores P positivos	15	48,4
Her-2 Neu positivo	18	58,1
<i>Ki 67</i>		
Riesgo bajo	4	12,9
Riesgo intermedio	6	19,4
Riesgo alto	13	41,9
No determinado	8	25,8
<i>Tratamiento inicial</i>		
Cirugía	23	74,2
QT neoadyuvante	4	12,9
HT neoadyuvante	4	12,9
<i>Cirugía</i>		
Conservador	14	45,1
Tumorectomía	9	29
Escisión del pezón aislada	5	16,1
Mastectomía	17	54,8
Mastectomía radical	7	22,6
Mastectomía subcutánea	10	32,2
<i>Axila</i>		
Ganglio centinela	11	35,5
Linfadenectomía axilar	9	29
No cirugía axilar	11	35,5
<i>Adyuvancia</i>		
QT y HT	28	90
Radioterapia	20	64,5

Ca: carcinoma; E: estrógenos; EPM: enfermedad de Paget mamaria; HT: hormonoterapia; P: progesterona; QT: quimioterapia.

en 14 (45,1%) pacientes y mastectomía en 17 (54,8%). En el grupo de pacientes tratadas mediante tratamiento conservador la media de edad fue de 59 años (15,5 DE), mientras que en el grupo de mastectomía la media fue de 60 (18,9 DE) años.

Se realizó estudio radiológico básico (mamografía y ecografía) en todas las pacientes de nuestro estudio; se detectó tumor primario subyacente en 26 pacientes (83,8%) y no concluyente (ausencia de diagnóstico tumoral) en otras 2 (6,4%) pacientes. Solo en 7 (22,6%) pacientes se realizó RMN. En 4 (12,9%) de ellas la mamografía y ultrasonidos habían diagnosticado neoplasia de mama parenquimatosa, y en 5 (16,1%) de las 7 pacientes, la RMN reveló otros focos ocultos de carcinoma.

Las características histológicas e epidemiológicas de las pacientes que conforman el estudio se encuentran reflejadas en la [tabla 1](#). Se observó una correlación significativa entre el tamaño tumoral inicial de parénquima mamario

Tabla 2 Homogeneidad entre los grupos de tratamiento. Análisis univariante

	T. conservador	Mastectomía	P
<i>Estatus menopáusico</i>			NS
Premenopausia	2 (14,3)	7 (41,2)	
Posmenopausia	12 (85,7)	10 (58,8)	
<i>Antecedente de cáncer de mama</i>			NS
Presente	2 (14,3)	2 (11,8)	
Ausente	12 (85,7)	15 (88,2)	
<i>Focalidad</i>			0,03
Unifocal	13 (92,9)	10 (58,8)	
Bifocal	1 (7,1)	6 (35,3)	
Multicéntrico	0 (0)	1 (5,9)	
<i>T (tamaño del tumor primario)</i>			NS
T in situ/EPM	7 (50)	5 (29,4)	
T1	4 (28,6)	5 (29,4)	
T2	2 (14,3)	4 (23,5)	
T3	1 (7,1)	0 (0)	
T4	0 (0)	3 (17,6)	
<i>N (afectación ganglionar)</i>			NS
N0	10 (71,4)	13 (76,5)	
N1	2 (14,3)	0 (0)	
N2	1 (7,1)	1 (5,9)	
N3	1 (7,1)	3 (17,6)	
<i>Grado de infiltración</i>			NS
No graduable	8 (57,1)	5 (29,4)	
G1	1 (7,1)	0 (0)	
G2	2 (14,3)	3 (17,6)	
G3	14 (21,4)	9 (52,9)	
<i>Permeación vascular linfática</i>			NS
Presente	2 (14,3)	8 (47,1)	
Ausente	12 (85,7)	9 (52,9)	
<i>Histología tumoral</i>			NS
CDI	6 (42,9)	12 (70,6)	
CDIS	5 (35,7)	5 (29,4)	
Otros	3 (21,4)	0 (0)	
<i>Cirugía axilar</i>			NS
GC+ no cirugía axilar	11 (78,6)	11 (64,7)	
LA	3 (21,4)	6 (35,3)	
<i>Invasión dérmica histológica</i>			0,03
Presente	7 (50)	14 (87,5)	
Ausente	7 (50)	2 (12,5)	

CDI: carcinoma ductal infiltrante; CDIS: carcinoma in situ; EPM: enfermedad de Paget mamaria; GC: biopsia selectiva de ganglio centinela; LA: linfadenectomía axilar; NS: valor p no significativo.

con la realización de mastectomía (rho de Spearman = 0,4; p = 0,02).

Se administró radioterapia en 13 (92,8%) de las 14 pacientes tratadas de forma conservadora con dosis estándar de 50 Gy en sesiones de 2 Gy. La única paciente en la que no se administró se trataba de una EPM como recidiva de episodio previo de cáncer de mama 24 meses atrás. La recidiva era en forma de CDIS de 9 mm de extensión, en estadio TisNOMO, 100% intraductal al análisis en pieza quirúrgica, y con 8 ganglios centinelas sin evidencia de neoplasia. Se realizó tumorectomía y todos los márgenes estaban libres de

enfermedad. La paciente está viva y libre de enfermedad al seguimiento, 23 meses posterior a la cirugía inicial.

De las 31 pacientes de la serie, se realizó abordaje axilar con biopsia selectiva de ganglio centinela en 12 (38,7%) de ellas, LA en 9 (29%) y se evitó el abordaje axilar en 10 (32,2%). De los casos no abordados, hay 2 (6,4%) pacientes con linfadenectomía previa en que la EPM resulta recidiva de neoplasia de mama anterior; 6 (19,3%) casos en los que, por protocolo del centro, no estaba indicado realizar despistaje axilar (comorbilidad, mayor de 75 años o receptores hormonales positivos) y en 2 (6,4%) casos no había tumor primario

Tabla 3 Factores de riesgo de recaída. Análisis univariante

Factores de riesgo	No recaída	Recaída	p
<i>Estatus menopáusico</i>			NS
Premenopausia	7 (29,2)	2 (71,4)	
Posmenopausia	17 (70,8)	5 (28,6)	
<i>AP neoplasia de mama</i>			0,05
Cáncer de mama previo	1 (4,2)	3 (42,9)	
No antecedente	23 (95,8)	4 (57,1)	
<i>Focalidad</i>			NS
Unifocal	18 (75)	5 (71,4)	
Bifocal	5 (20,8)	2 (28,6)	
Multicéntrico	1 (4,2)	0 (0)	
<i>IQ de mama</i>			NS
IQ conservadora	12 (50)	2 (28,6)	
Mastectomía	12 (50)	5 (71,4)	
<i>IQ axilar</i>			NS
GC + no cirugía axilar	20 (83,3)	2 (28,6)	
Linfadenectomía	4 (16,7)	5 (71,4)	
<i>T (tamaño tumor primario)</i>			NS
Tis/EPM	11 (45,8)	1 (14,3)	
T1	7 (29,2)	2 (28,6)	
T2	3 (12,5)	3 (42,9)	
T3	1 (4,2)	0 (0)	
T4	2 (8,3)	1 (14,3)	
<i>N (afectación ganglionar)</i>			NS
N0	19 (79,2)	4 (57,1)	
N1	2 (8,3)	0 (0)	
N2	2 (8,3)	0 (0)	
N3	1 (4,2)	3 (42,9)	
<i>Histología tumoral</i>			NS
CDI	12 (50)	6 (85,7)	
Ca in situ	9 (37,5)	1 (14,3)	
Otros	3 (12,5)	0 (0)	
<i>Gradación</i>			NS
Grado I	1 (4,2)	0 (0)	
Grado II	3 (12,5)	2 (28,5)	
Grado III	8 (33,3)	4 (57,1)	
No graduable	12 (50)	1 (14,3)	
<i>Permeación vascular/linfática</i>			0,02
Presente	5 (20,8)	5 (71,4)	
Ausente	19 (79,2)	2 (28,6)	
<i>Invasión dérmica</i>			NS
Presente	15 (62,5)	6 (100)	
Ausente	9 (37,5)	0 (0)	

AP: antecedente patológico; CA in situ: carcinoma in situ; CDI: carcinoma ductal infiltrante; EPM: enfermedad de Paget mamaria; GC: técnica selectiva de ganglio centinela; IQ: cirugía; NS: valor p no significativo.

en parénquima, con la EPM limitada al pezón. Se evidenció una correlación significativa entre la realización de LA y mayor número de recidivas/metástasis de la enfermedad (ρ de Spearman = 0,4; $p = 0,02$), por haber sido realizada en los casos de peor pronóstico.

Se ha detectado a 7 (22,6%) pacientes con metástasis o recidiva locorregional de la neoplasia primaria: 3 (9,7%) eran recidivas locorregionales; otras 3 (9,7%) eran recidivas

sistémicas y en una (3,2%) de ellas, ambas. Observamos que 12 (92,3%) pacientes con cirugía conservadora no desarrollaron metástasis ni recidivas locales, frente a 11 (70,6%) con mastectomía ($p = 0,41$). Los grupos de tratamiento conservador versus mastectomía fueron homogéneos en cuanto a características clínico-patológicas (tabla 2). En 2 (14,3%) pacientes con cirugía conservadora resultaron márgenes focalmente afectados (< 1 mm), complementándose la

Tabla 4 Supervivencia e índices de recaída de la enfermedad (recaída local o metástasis)

Estado de la paciente	Número de pacientes	% respecto al total
<i>No recidiva, ni metástasis</i>	24	(77,4)
Vivas	21	(67,7)
Muertas	3	(9,6)
<i>Recidiva local/sistémica</i>	7	(22,6)
Recidiva local	3	(9,7)
Recidiva sistémica	3	(9,7)
Ambas	1	(3,2)
<i>Fallecimiento</i>	7	(22,6)
Fallecimiento por otra causa	3	(9,7)
Fallecimiento por progresión de enfermedad	4	(12,9)

radioterapia con sobreimpresión del lecho tumoral de 20 Gy, sin presentar recidiva local ni sistémica, ninguno de ellos.

El análisis comparativo de las pacientes con recaída de la enfermedad, en cuanto a sus características histológicas, el tipo de tratamiento realizado y los factores de riesgo implicados en la recaída, quedan reflejados en la [tabla 3](#).

En nuestro estudio observamos invasión dérmica por EPM en 21 (67,7%) de las 31 pacientes, en 9 (29%) no se encontró invasión de la dermis y en una no se realizó el estudio. Observamos 6 (19,3%) pacientes con invasión de la dermis y metástasis o recidiva frente a ningún caso de recaída cuando no existía invasión dérmica ([tabla 2](#)). El caso en que no se realizó el estudio de la invasión de la dermis también coincide con un caso de metástasis o recidiva locorregional. Si bien es cierto que este incremento del riesgo de recaída de la enfermedad asociado con invasión de la dermis no alcanza la significación estadística ($p=0,118$), sí apoya la importancia de valorar este parámetro histológico.

La media de seguimiento global de estas pacientes ha sido de 29 meses (20,6 DE) y la mediana de 30 meses (rango 0-65). En cuanto al tratamiento conservador, la media de supervivencia libre de enfermedad (SLE) es de 31 meses (19,2 DE) y la mediana de 27 meses (rango 6-65), mientras que en el grupo de mastectomía la media de SLE es de 20 meses (18,9 DE) y la mediana de 16 meses (rango 0-57). La media de SG de tratamiento conservador es de 36 (19,9 DE) y la mediana de 35 (rango 6-65), mientras que en el grupo de mastectomía fueron: media de 23 (19,5 DE) y la mediana de 16 (rango 0-57). Las curvas de SG y SLE de los 2 grupos de tratamiento se representan en la [figura 1a](#) y [b](#), donde observamos que la SG y SLE no son inferiores con cirugía conservadora respecto a mastectomía. Por otra parte, se puede evaluar en la [figura 1c-e](#) que la SLE y SG no son inferiores en tratamiento conservador respecto a mastectomía, independientemente del tipo histológico del tumor acompañante. La [tabla 4](#) describe las pacientes con metástasis o recidivas de la enfermedad y las causas de fallecimiento.

Discusión

El tratamiento quirúrgico conservador de la EPM no parece condicionar la SLE de las pacientes. En nuestra casuística

observamos que la cirugía conservadora no empeora el pronóstico de dichas pacientes, apoyándola así como tratamiento de elección en las pacientes con EPM, siempre y cuando se cumplan los criterios de inclusión descritos en el apartado de material y métodos.

Una posible limitación de nuestros resultados puede ser el tiempo de seguimiento medio de nuestras pacientes que es de 29 meses frente a los 113 meses de Marshall et al.⁶ o los 73 meses de Caliskan et al.⁷. Sin embargo, las recidivas encontradas entre las series no difieren significativamente: 17% en la serie de Marshall et al.; 22,6% en la nuestra y 18,4% en la de Caliskan et al. Estas recidivas son comparables pero, mientras que en nuestra muestra y en la de Caliskan, valoramos casos de EPM con y sin tumor primario subyacente, tanto en forma de CDIS como de CDI, la serie de Marshall solo contempla casos de EPM sin asociación a tumor subyacente, ni alteración mamográfica. Respecto a la asociación de EPM con carcinoma mamario subyacente, de tipo carcinoma in situ o invasivo, nuestra serie apoya los datos recogidos en la literatura en los que aparece en alrededor del 90% de los casos, dependiendo de la serie y las técnicas diagnósticas empleadas^{1,4-7}. Observamos carcinoma infiltrante asociado en el 58,1% de los casos y CDIS en el 32,2%.

La invasión dérmica podría ser un factor pronóstico, según el trabajo de Duan et al.¹ de la misma forma que lo es en la enfermedad de Paget vulvar. Ellos tan solo encuentran invasión de la dermis en 6 (4%) pacientes de un total de 146, en contrapartida con nuestra serie en la que se ha podido evidenciar en 21 (67,7%) de 31. Todas las pacientes con metástasis o recidiva de nuestra serie presentaban invasión dérmica, de igual forma que entre las pacientes en que no había invasión dérmica no encontramos ningún tipo de recidiva. Estos datos revelan la importancia de contemplar este factor probablemente pronóstico en el momento de estadificar la EPM y su tumor subyacente, de acuerdo con las conclusiones de Duan et al.¹. Por otra parte, y en contradicción con el estudio de Duan y el nuestro, Sanders et al.⁹ concluyen que la invasión dérmica por células de Paget, diferenciada del estadio T4b de neoplasia primaria de mama, no tiene implicación pronóstica, ya que no observa recidivas o metástasis en ninguno de los 7 casos en los que detecta invasión dérmica de EPM.

En un estudio prospectivo de 61 pacientes con EPM, realizado por la Organización Europea de Investigación y Estudio contra el Cáncer en 2001, se expuso que, en el 100% de las pacientes con EPM, el pronóstico está directamente relacionado con el estadio del tumor primario subyacente⁹. Nuestros resultados apoyan esta teoría ya que, por un lado observamos una SLE superior en los casos de CDIS respecto a los casos de CDI, si bien es cierto que la invasión dérmica también podría jugar un factor importante en el pronóstico tal y como ya hemos comentado. Y por otro, observamos una correlación significativa entre el tamaño tumoral inicial y las mastectomías ($p=0,02$), lo que explicaría el porqué del peor pronóstico en el grupo de las mastectomías, y puede condicionar un sesgo de nuestros resultados.

Aunque nuestra casuística y el resto de series descritas en la literatura no son largas, nuestros resultados apoyan el tratamiento conservador siempre y cuando los criterios de exclusión no se opongan. Un periodo de seguimiento superior al que hemos establecido, probablemente, arrojaría más

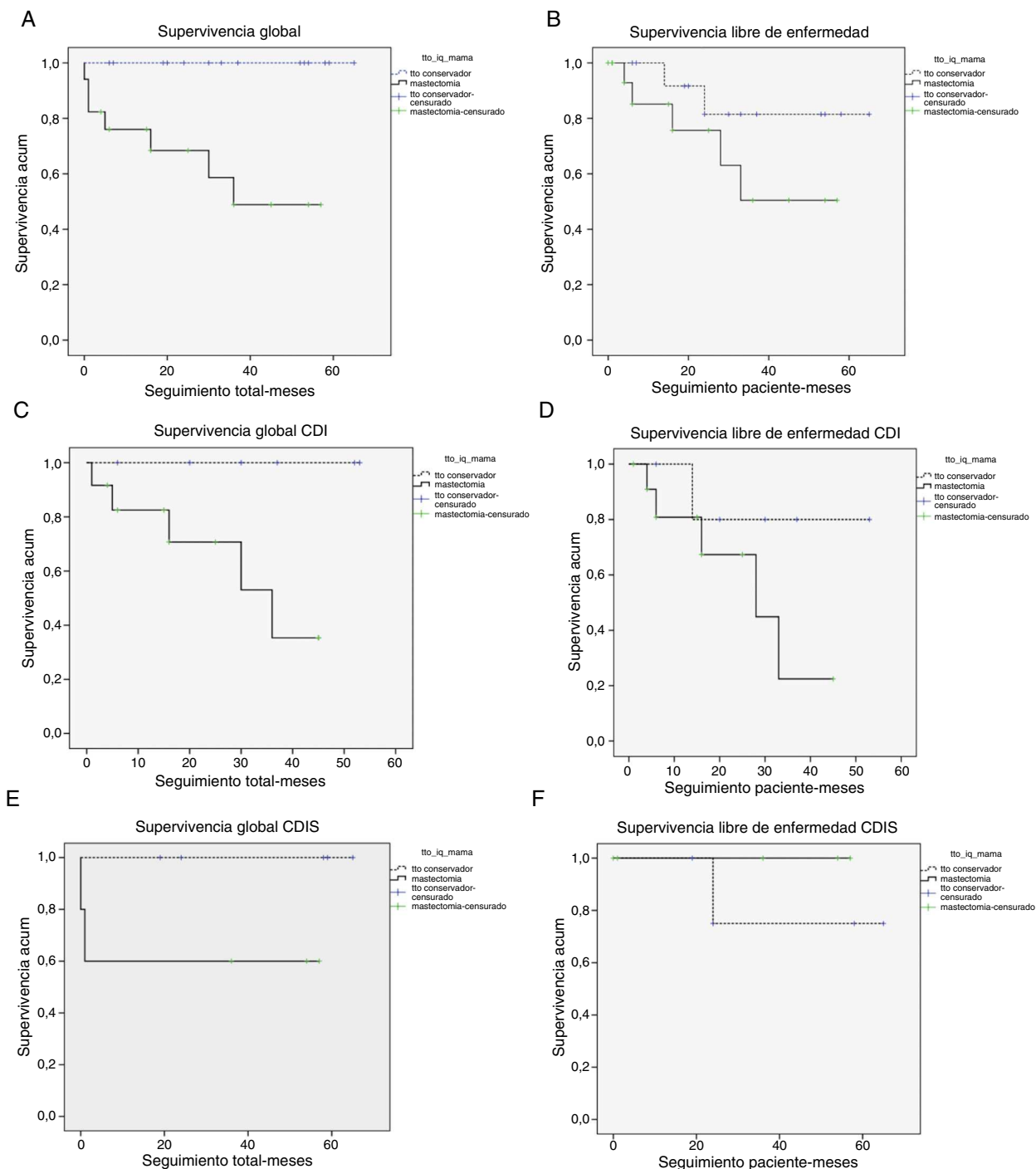


Figura 1 Curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función del tipo de cirugía e histología tumoral. a) Curva de SG del tratamiento conservador vs. mastectomía ($p=0,007$); b) curva de SLE, de tratamiento conservador vs. mastectomía ($p=0,17$); c) curva de SG del CDI en función del tipo de cirugía; d) curva de SLE del CDI en función del tipo de cirugía; e) curva de SG del CDIS en función del tipo de cirugía; f) curva de SLE del CDIS en función del tipo de cirugía.

información acerca de la supervivencia respecto a la estirpe tumoral y las opciones quirúrgicas más recomendadas. Así mismo, un criterio diagnóstico unánime de invasión dérmica, analizado en el total de pacientes, podría permitir mayor análisis y conclusiones acerca de su importancia pronóstica.

Al tratarse de una enfermedad de baja incidencia, las series descritas en la literatura son poco numerosas,

las mayores de ellas incluyen estudios multicéntricos con 38⁶ y 61¹¹ pacientes, lo que añade valor a nuestro trabajo en el que analizamos 31 pacientes procedentes de una única institución con criterios estandarizados en cuanto a diagnóstico y protocolo.

En conclusión, la EPM, si no existen contraindicaciones, debería ser tratada mediante cirugía conservadora

asociada a radioterapia adyuvante, para asegurar un resultado estético correcto, dado que con ello no empeoramos el pronóstico de la enfermedad. La invasión dérmica en el estudio histológico de la pieza quirúrgica puede ser un factor pronóstico relevante añadido al estadio del tumor primario, aunque son necesarios más estudios en los que poder analizar su posible impacto sobre el tratamiento adyuvante y la evolución de la enfermedad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

Autoría

1. Participación en la concepción y diseño, la obtención de los datos, o en análisis e interpretación de los datos del trabajo que ha dado como resultado el artículo en cuestión: Laura Fiores y Amparo García.
2. Participación en la redacción del texto o en las revisiones críticas: Laura Fiores, Anna Petit, María Eulalia Fernandez Montoliu, María Jesús Pla, Miriam Campos, Anna Guma, Catalina Faló, Jordi Ponce y Amparo García Tejedor.
3. Aprobación de la versión que finalmente va a ser publicada: Laura Fiores, Anna Petit, María Eulalia Fernandez Montoliu, María Jesús Pla, Miriam Campos, Anna Guma, Catalina Faló, Jordi Ponce y Amparo García Tejedor.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Duan X, Sneige N, Gullet AE, Prieto VG, Resetskova E, Andino LM, et al. Invasive Paget disease of the breast. *Am J Surg Pathol.* 2012;9:1353-8.
2. Soon Lim H, Jeong SJ, Lee JS, Park J, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: Mamographic US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics.* 2011;19:73-87.
3. Soler T, Lerin A, Serrano T, Masferrer E, Garcia-Tejedor A, Condom E. Pigmented Paget disease of the breast nipple with underlying infiltrating carcinoma: A case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:e54-7.
4. Melbodi NT, Ghoyunlu VM, Javidi Z, Nahidi Y. Clinicopathologic evaluation of mammary Paget's disease. *Indian J Dermatol.* 2008;53(1):21-3.
5. 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.
6. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, Solin LJ, Vicini FA, McCormick B, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy. *Cancer Cytopathol.* 2003;97:2142-9.
7. Caliskan M, Gatti G, Sosnovs.kikh 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.* 2008;3:513-21.
8. Ucar AE, Korukluoglu B, Ergul E, Aydin R, Kusdemir A. Bilateral Paget disease of the male nipple: First report. *Breast.* 2007;17:317-8.
9. Sanders MA, Dominici L, Denison C, Golshan M, Wiecek T, Lester SC. Paget disease of the breast with invasion from nipple skin into the dermis: An unusual type of skin invasion not associated with an adverse outcome. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:72-6.
10. El Khoury M, Lalonde L, David J, Issa-Chergui B, Peloquin L, Trop I. Paget's disease of the axilla arising from an underlying accessory mammary tissue. *Clin Radiol.* 2011;66:575-7.
11. Bijker N, Rutgers EJT, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataliotti L. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer.* 2001;91(3):472-7.