

A. Zornoza
M.J. Galán
F.M. Regueira
I. Poveda
C. Pastor
Gerardo Zornoza

Área de Patología Mamaria. Clínica Universitaria de Navarra.
 Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Correspondencia:

Dr. G. Zorrona.
 Área de Patología Mamaria. Clínica Universitaria de Navarra.
 Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. Navarra. España.

Fecha de recepción: 1/9/2006.
 Aceptado para su publicación: 20/3/2007.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de una serie, con especial referencia a su histogénesis y las posibilidades de la cirugía conservadora.

Material y métodos: Se revisó a 27 pacientes portadoras con cáncer de mama (CM) y afectación del pezón con características de enfermedad de Paget (EP).

Resultados: Las pacientes tenían una media de 56,5 años, los motivos de consulta fueron: eccema de pezón (48,1%), presencia de tumor mamario (26%) y secreción por el pezón (18,5%). El examen físico advirtió la lesión eccematosa en 26/27 casos. En 11 casos la imagen mamográfica se localizó a nivel retroareolar, en 13 casos distal al pezón y en 3 casos la mamografía fue normal. En 15 casos correspondió a un carcinoma intraductal, y en los 12 restantes a carcinoma ductal infiltrante. En uno la EP fue hallazgo del estudio seriado de la pieza de mastectomía. Se practicó una cirugía conservadora en 5 casos y mastectomía en 22 (6 con reconstrucción inmediata). Tras 6,5 años de seguimiento medio, 2 pacientes presentaron diseminación a distancia y una de las pacientes sometida a cirugía conservadora presentó recidiva local.

Conclusiones: La EP representa el 1,4 % de los CM en nuestra serie y el signo diagnóstico

Enfermedad de Paget de la mama: análisis de una serie de 27 casos

*Page's disease of the breast:
 analysis of a series of
 27 patients*

característico es el eccema de pezón-áreola. La mamografía muestra una baja sensibilidad diagnóstica; se puede recurrir a la resonancia magnética en los casos de EP sin patología mamográfica y se debe realizar biopsia de la lesión ante la menor duda diagnóstica. El tratamiento más utilizado fue la mastectomía, y se recurrió a la cirugía conservadora en casos seleccionados de EP limitada al pezón, o con lesión subareolar circunscrita, conociendo los riesgos de un tumor subyacente inadvertido.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama. Enfermedad de Paget. Eccema de pezón.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of a series, with special reference to histogenesis and the possibilities of conservative surgery.

Material and methods: We reviewed 27 patients with breast cancer, nipple involvement and characteristics of Page's disease.

Results: The mean age of the patients was 56.5 years. Reasons for consulting were eczema of the

532 nipple (48.1%), breast tumor (26%), and nipple secretion (18.5%). Physical examination revealed an eczematous lesion in 26/27 patients. The mammographic image was localized in the retroareolar area in 11 patients, distal to the nipple in 13 patients and was normal in three patients. Intraductal carcinoma was found in 15 patients and invasive ductal carcinoma in the remaining 12 patients. In one patient, Paget's disease was detected on examination of serial sections of the mastectomy specimen. Conservative surgery was performed in five patients and mastectomy in 22 (six with immediate reconstruction). After a mean follow-up of 6.5 years, distant dissemination occurred in two patients and local recurrence occurred in one patient who underwent conservative surgery.

Conclusions: Paget's disease represented 1.4% of breast carcinoma in our series and the characteristic diagnostic sign was eczema of the nipple-aureola. Mammography showed low diagnostic sensitivity. Magnetic resonance imaging should be used in patients with Paget's disease without breast abnormalities. Biopsy of the lesion should be performed when there is diagnostic doubt. The most common treatment was mastectomy. Conservative surgery can be used in selected patients with Paget's disease limited to the nipple or with a circumscribed subareolar lesion, although the risk of an underlying tumor must be taken into account.

KEY WORDS

Beast cancer. Paget's disease. Eczema of the nipple.

INTRODUCCIÓN

En 1874 James Paget¹ realizó una completa descripción de un cuadro clínico-morfológico que luego recibiría su nombre, caracterizado por una lesión eczematosa crónica que afecta al pezón, y que relacionó con la presencia de un carcinoma mamario (CM) subyacente, que representa el 1-3% de los CM^{2,3}. Durante décadas ha existido cierta controversia sobre la histogénesis de esta lesión mamaria, con

sus correspondiente implicaciones terapéuticas⁴⁻⁶. La enfermedad de Paget de la mama (EPM) se presenta con 2 formas clínicas: una asociada a tumor palpable o imagen mamográfica sospechosa, y otra únicamente como lesión eczematosa de pezón.

El objetivo de este estudio es analizar los CM con caracteres de EPM tratados en nuestro centro y valorar algunos de los aspectos clínicos y terapéuticos controvertidos a la luz de la bibliografía sobre el tema, con especial referencia a las posibles indicaciones del tratamiento conservador.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión retrospectiva de 27 casos de pacientes portadoras de un CM con afectación del pezón con los caracteres de la EPM, tratadas en el área de patología mamaria de la Clínica Universitaria de Navarra entre los años 1985 y 2005.

Se analizan los motivos de consulta, los signos clínicos y mamográficos, y sus particularidades histológicas, valorando las posibilidades del tratamiento conservador en función de sus características clínicas de presentación. En los casos en que se realizó tratamiento conservador, la cirugía consistió en la resección del complejo aréola-pezón y del cono glandular subyacente, asegurando unos bordes de resección histológicamente libres de tumor, complementándose posteriormente con la aplicación de radioterapia (45-50 Gy) sobre la mama conservada.

El seguimiento posterior (media de 6,5 años) se realizó cada 6 meses durante los 5 primeros años y, posteriormente, con periodicidad anual.

RESULTADOS

La media de edad de las pacientes de la serie fue de 56,5 años (rango 37-91 años), el 78% de ellas eran mayores de 50 años. En la tabla 1 se recogen los motivos que llevaron a las pacientes a la consulta: la presencia de eczema de pezón fue el más frecuente (13/27), y en 7 casos el tumor mamario, 5 con secreción por el pezón y 2 para estudio mamario (una de ellas refirió únicamente prurito en el pezón).

El examen físico evidenció la lesión del pezón en 26 casos; se confirmó un tumor palpable en 7 casos, y en uno de los casos que consultaron por secreción

Tabla 1. Hallazgos clínicos, mamográficos y morfológicos de la serie

Motivo de consulta	Número de casos	Mamografía			Anatomía patológica		
		Normal	Sospechosa		CDIS	CDI	pN+
			Retroareolar	Distal			
Eccema	13 casos	2	5	6	9	4	0
Tumor	7 ^a	0	3	4	2	5	5
Secreción	5 ^b	1	3	1	2	3	0
Prurito	1	0	0	1	1	0	0
Chequeo	1	0	0	1	1	0	0
	27	3	11	13	15	12	5

CDI: carcinoma ductal infiltrante; CDIS: carcinoma ductal in situ.

^aUn caso sin aparente lesión macroscópica de pezón.

^bUn caso con tumor palpable.

se observó únicamente enrojecimiento del pezón. En un caso de tumor palpable, el examen físico no advirtió de alteración alguna en el pezón, y el diagnóstico de EP fue el hallazgo del estudio microscópico seriado de la pieza de mastectomía.

En 3 casos el estudio mamográfico se consideró normal, y en los 24 (88,9%) restantes se apreciaron imágenes anormales sospechosas, 11 de ellas de localización retroareolar y 13 (48,1%) en situación distal respecto del pezón (6 de ellas centrales). En 13 casos se observaron microcalcificaciones, solas o asociadas a imagen de masa.

El estudio microscópico (tabla 1) confirmó el diagnóstico de carcinoma ductal in situ en 15 casos; los 12 casos restantes correspondieron a carcinomas ductales infiltrantes, todos ellos con áreas de crecimiento intraductal de extensión variable; en 5 de estos se observó afectación ganglionar axilar. En un caso con tumor palpable y un grupo extenso de microcalcificaciones sospechosas, el diagnóstico de EP fue resultado del estudio microscópico rutinario del pezón en la pieza de mastectomía.

Se practicó una mastectomía en 22 casos, con vaciamiento axilar en todos los carcinomas infiltrantes; en los casos de carcinoma intraductal sometidos a mastectomía se incluyeron 2-5 ganglios en la grasa próxima a la prolongación axilar de la mama. En 6 pacientes con carcinoma intraductal en las que se practicó una mastectomía, se completó el acto operatorio con la reconstrucción mamaria mediante prótesis expansora. En 5 casos se practicó cirugía limitada y posterior de radioterapia.

Tras un seguimiento medio de 78 meses, una paciente falleció y otra es portadora de metástasis; am-

bas con carcinoma infiltrante y afectación axilar. Uno de los 5 casos en que se realizó cirugía conservadora, complementada con radioterapia, mostró 18 meses después un grupo de microcalcificaciones centrales que, una vez biopsiadadas, confirmaron un carcinoma intraductal, por lo que se practicó una mastectomía.

DISCUSIÓN

La EPM es una entidad muy poco frecuente², que en nuestra serie representa el 1,1% de los CM. La media de edad fue de 56,5 años, 5 años superior a la observada para la serie total de CM, acorde también con la bibliografía^{7,8}. La bilateralidad es excepcional⁹; se han descrito casos de EPM en pezones ectópicos¹⁰, así como en varones¹¹, hallazgos no observados en nuestra serie.

El eccema crónico con prurito en el pezón, signo característico de este proceso, se confirmó en el examen clínico de 26 de nuestras pacientes; y fue el motivo de consulta en 13 (48,1%) casos. En un caso con tumor palpable y área extensa de microcalcificaciones, la afectación del pezón con las características de una EPM fue un hallazgo del estudio rutinario de la pieza de mastectomía.

Distintos estudios han señalado que la sensibilidad de la mamografía en el diagnóstico de la EPM sin tumor palpable se sitúa en torno al 50%^{12,13}. En 3 (11,1%) casos de nuestra serie la mamografía debió interpretarse como normal; en los 24 casos restantes, la imagen más común (13 casos) fue la presencia de microcalcificaciones aisladas o asociadas a

un aumento de densidad. Se ha sugerido que esta baja sensibilidad de la mamografía puede mejorarse con la utilización de la resonancia magnética, recurso especialmente indicado en los casos de EPM sin imagen mamográfica^{14,15}.

En 15 casos el carcinoma se informó como carcinoma intraductal, 13 (86,7%) de ellos no palpables; por el contrario, de los 12 carcinomas infiltrantes, 6 eran no palpables, lo que confirma los resultados de otros autores^{2,16,17}, así como la frecuente afectación axilar, observada en 5 (38,5%) casos de esta serie. Distintos autores^{12,17,18} han señalado la alta incidencia del subtipo comedo en los casos de carcinoma intraductal asociado a la EPM, y aun cuando el tipo ductal es la forma más común en los carcinomas infiltrantes, se ha descrito también asociada a otros tipos histológicos¹⁹.

Ante lesiones de pezón con las características descritas, la sospecha clínica de EPM debe confirmarse mediante microbiopsia (por punción o quirúrgica); la citología exfoliativa puede ayudar, pero es una técnica cuyos resultados son muy dependientes de la experiencia del citólogo²⁰.

El tratamiento, siempre quirúrgico, ha sido clásicamente la mastectomía; no obstante, las distintas concepciones sobre la histogénesis de esta lesión han tenido sus implicaciones terapéuticas. Si esta forma de carcinoma tiene su origen en el propio epitelio del pezón, teoría de la transformación *in situ*, intraepidérmica^{4,21}, sería muy discutible la necesidad de una mastectomía, especialmente en aquellos casos en los que, mediante la clínica y la mamografía, no se confirma un tumor a distancia. Por el contrario, si la lesión es consecuencia de la migración de células tumorales a lo largo de los conductos desde un tumor subyacente hasta la epidermis del pezón^{22,23}, como parece deducirse por los hallazgos mamográficos e histológicos, el tratamiento deberá ser el habitual para el CM, y se puede optar por la conservación de la mama en aquellos casos en los que por su proximidad pueda incluirse el pezón y el tumor subyacente en la misma pieza de exéresis, manteniéndose una cosmética aceptable.

Múltiples estudios^{5,6,22,24} observan concordancia en los perfiles inmunohistoquímicos de distintos parámetros biológicos entre el tumor mamario y la lesión del pezón, hallazgo que apoya la teoría de la migración celular tumoral hasta alcanzar el pezón. Por el contrario, algunos estudios ultraestructurales⁴ han sugerido una transformación *in situ* que, por

otro lado, podría explicar aquellos casos de EPM sin evidencia de tumor mamario subyacente. En una revisión efectuada por Ashikari et al² sobre 214 piezas de mastectomía por EPM, se demostró la presencia de un carcinoma subyacente en el 97% de los casos y sólo en 6 casos se consideró que la EPM estaba confinada al pezón; hallazgo similar al referido por otros autores^{15,17,18}.

En nuestra serie se practicó una mastectomía en 22 (81,5%) casos, preferentemente en los casos con carcinoma infiltrante, o con CDIS situado a distancia del pezón (en 6 de ellos con reconstrucción mamaria en el mismo acto operatorio). En los casos de carcinoma infiltrante, los tratamientos complementarios (quimioterapia y radioterapia) se aplicaron con los criterios generales en ese momento.

En 5 casos en los que la resección del complejo areola-pezón y del cono glandular subyacente permitía la exéresis completa del tumor, se realizó una cirugía conservadora complementada con radioterapia. Se ha propuesto la cirugía conservadora para aquellos casos de EPM limitada al pezón²⁵, complementada con radioterapia; no obstante, como señalan Yim et al²⁶, no debe olvidarse que las áreas de carcinoma intraductal asociadas a la EPM con frecuencia son difusas o multicéntricas, incluso en pacientes sin manifestación clínica o mamográfica aparente. En opinión de Kothari et al³, es difícil precisar la extensión de la lesión maligna subyacente, tanto de forma clínica como por mamografía, y en su experiencia en el 75% de los casos la resección del cono retroareolar resultó insuficiente. No obstante, existen experiencias que demuestran que el tratamiento conservador puede ser una alternativa válida en casos seleccionados. Marshall et al²⁷ presentan 38 casos de EPM (sin tumor palpable ni masa mamográfica) sometidos a cirugía conservadora y radioterapia, y tras un seguimiento medio de 113 meses, 4 (11,1%) casos presentaron recurrencia local, resultado que confirman el referido por Bijker et al²⁸ correspondiente al estudio de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer en 61 EPM (el 97% de las pacientes sin masa palpable y el 93% de carcinomas intraductales), en el que tras un seguimiento de 6,4 años, 4 (6,6%) pacientes presentaron una recurrencia local. Estos resultados apoyan el criterio de que la cirugía conservadora (resección del complejo areola-pezón y cono glandular subyacente, con bordes de resección libres), complementada con radioterapia,

es una buena alternativa para la EPM con carcinoma intraductal subyacente de extensión limitada.

El resultado cosmético de esta cirugía conservadora es bien aceptado por las pacientes, y como señalan Pezzi et al²⁹ es superior a la mastectomía con reconstrucción, ya que mantiene la integridad de la mayoría del tejido mamario, su contorno y la sensibilidad de la piel.

Tras un seguimiento medio de 6,5 años una paciente falleció y otra presenta metástasis (ambas con carcinoma infiltrante). Una de las 5 pacientes sometidas a cirugía conservadora (en este caso con lesión en el pezón y sin imagen mamográfica sospechosa) presentó a los 18 meses del tratamiento inicial un grupo de microcalcificaciones que correspondieron a un carcinoma intraductal y se sometió a mastectomía.

CONCLUSIONES

La EPM es una forma de presentación del CM de histología precisa, pero con manifestaciones clínico-rradiológicas variadas. Puede presentarse como una simple erosión del pezón, sin evidencia de tumor en el examen físico ni en el estudio por imagen (en estos casos puede recurrirse a la práctica de una resonancia magnética), o bien acompañarse de tumor palpable o imagen mamográfica sugestiva de tumor intramamario. El tratamiento, siempre quirúrgico, puede obligar a la práctica de una mastectomía (extensa área tumoral o tumor a distancia del pezón), o bien ser subsidiario de tratamiento conservador (no asociado a tumor palpable ni imagen intramamaria, o ser ésta única y situada en la zona retroareolar).

BIBLIOGRAFÍA

1. Paget J. On the disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St. Bartholomew Hospital Reports.* 1874;10:87-93.
2. Ashikari R, Park K, Huvos AG, Urban JA. Paget's disease of the breast. *Cancer.* 1970;26:170-6.
3. Kothari AS, Beechey-Newman N, Feutinan IS, D'Arrigo C, Henby AM. Paget disease of the nipple. A multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer.* 2002;95:1-7.
4. Sagebiel RW. Ultrastructural observations on epidermal cells in Paget's disease of the breast. *Am J Pathol.* 1969;57:49-64.
5. Nadji M, Morales AR, Girtanner RE, Ziegels-Weissman J, Penéis NS. Paget's disease of the skin: a unifying concept of histogenesis. *Cancer.* 1982;50:2203-5.
6. Wolber RA, Du Puis BA, Wick MR. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in mammary and extramammary Paget's disease. *Am J Clin Pathol.* 1991;96:243-7.
7. Jamali FR, Ricci A, Deckers PJ. Paget's disease of the breast. *Am J Surg.* 1970;76:365-81.
8. Ascensao AC, Marques MS, Capitao-Mor M. Paget's disease of the nipple-clinical and pathological review of 109 female patients. *Dermatologica.* 1985;170:170-5.
9. Fernandes FJ, Costa MM, Bernardo M. Rarities in breast pathology. Bilateral Paget's disease of the breast-a case report. *Eur J Surg Oncol.* 1990;16:172-4.
10. Martin VG, Pelletiere EV, Miller AW. Paget's disease in an adolescent arising in a supernumerary nipple. *J Cutan Pathol.* 1994;21:283-5.
11. Serour F, Birkenfelds S, Amsterdam E, Treshchan O, Krispin M. Paget's disease of the male breast. *Cancer.* 1988;62:601-5.
12. Ikeda DM, Helvie MA, Franks TS, Chapel KL, Anderson IT. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology.* 1993;189:89-94.
13. Sawyer RH, Asbury DL. Mammographic appearances in Paget's disease of the breast. *Clin Radiol.* 1993;49:185-8.
14. Tilanus-Linthorst MA, Obdeijn AM, Oudkers M. MRI in patients with axillary metastases of occult breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 1997;44:179-82.
15. Le Pennec A, Lacroix J, Fournier LS. La mammographie est-elle utile dans la maladie de Paget du sein? *J Gyn Obstet Biol Reprod.* 2000;29:655-61.
16. Nance FC, De Loach DH, Welsh RA, Becker WF. Paget's disease of the breast. *Ann Surg.* 1970;171:864-72.
17. Eusebio RB, Deckers PJ. Paget's disease of the nipple-areola complex: a plea for conservatism. *Contemp Surg.* 1992;40:13-6.
18. Chaudary MA, Millis RR, Lane B, Miller NA. Paget's disease of the nipple: a 10-year review including clinical, pathological and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat.* 1986;8:139-46.

19. Duda RB. Paget disease. En: Harris JR, editor. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
20. Gupta RK, Simpson J, Dowle C. The role of cytology in the diagnosis of Paget's disease of the nipple. *Pathology*. 1996;28:248-50.
21. Lagios MD, Westdahl PR, Rose MR, Concannon S. Paget's disease of the nipple. Alternative management in cases without or with minimal extent of underlying breast carcinoma. *Cancer*. 1984;54:545-51.
22. Muir R. The pathogenesis of Paget's disease of the nipple and associated lesions. *Br J Surg*. 1935;22:728-37.
23. Cohen C, Guarner J, De Rose PB. Mammary Paget's disease and associated carcinoma: an immunohistochemical study. *Arch. Pathol Lab Med*. 1993;117:291-7.
24. Fu W, Lobocki CA, Silberberg BK, Chelladurai M, Young SC. Molecular markers in Paget disease of the breast. *J Surg Oncol*. 2001;77:171-8.
25. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev*. 2001;27:9-18.
26. Yim JH, Wick MR, Philpott GW, Norton JA, Doherty GM. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol*. 1997;4:287-92.
27. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, Solin LJ, Vicini FA. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy. *Cancer*. 2003;97:2142-9.
28. Bijkar N, Rutgers EJ, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataillotti L. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple. *Cancer*. 2001;91:472-7.
29. Pezzi ChM, Kukora JS, Audet IM, Herbert SH, Horvick D, Richter MP. Breast conservation surgery using nipple-areolar resection for central breast cancers. *Arc Surg*. 2004;139: 32-7.