

Enfermedad de Paget en un grupo de pacientes hospitalarias

Arturo M. Gorodner*, Ofelia Zibelman**, Roxana Lenkovich***, Alejandro Gorodner****, Fernando Mur*****, Maria C. Goitia*****

RESUMEN

Se revisa la presentación de 9 (nueve) pacientes con Enfermedad de Paget sobre un total de 278 pacientes con cáncer de mama (3,23%), en un Servicio Hospitalario, durante un período de 5 (cinco) años. (Estudio retrospectivo randomizado). La Enfermedad de Paget es una rara variedad (hasta un 4% del total) de cáncer de mama que reside en el complejo teloareolar y que debe diferenciarse clínicamente del eczema, prurito o grieta del pezón, patologías benignas cuya signosintomatología es similar: prurito, edema, eczema, derrame serosanguinolento por el pezón, eritema y eventualmente, nódulo subareolar.

Las pacientes fueron diagnosticadas clínica e histológicamente por biopsia incisional tridimensional (corte que incluye piel, tejido mamario y grasa). La estadificación es estándar para cáncer de mama. Una (1) de las pacientes se presentó en un estadio I de la clasificación TNM de la Organización Mundial contra el Cáncer (UICC), cinco (5) de las mismas correspondieron a un estadio IIa y 3 (tres) presentaron un estadio III a y b. Todas las pacientes fueron tratadas de acuerdo a los protocolos oncológicos correspondientes al estadio. Dos pacientes fallecieron durante el seguimiento, pertenecientes al estadio III. Debe enfatizarse el diagnóstico diferencial de esta variedad de cáncer de

mama con patologías benignas de la aréola-pezón, a fin de tratar estas pacientes de acuerdo a las pautas de tratamiento del cáncer, evitando falsos negativos.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Paget - Adenocarcinoma de Mama - Eczema del pezón.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Paget, descrita por Sir James Paget en 1.874, fue relatada como una dermatosis eczematiforme o psoriasiforme del pezón asociada a un carcinoma mamario subyacente. Constituye una forma de presentación poco frecuente de adenocarcinoma de mama con expresión de células atípicas en la epidermis del pezón, conocidas como células de Paget. Tiene una incidencia del 0,7 al 4% del total de las neoplasias de la mama.¹ Puede afectar ambos sexos, con predominio en mujeres posmenopáusicas, de 50-60 años de edad, siendo extremadamente rara en el hombre. La enfermedad es de progresión lenta; existiendo 3 patrones clínicos: cambios en el complejo teloareolar (forma eczematoide del pezón, con secreción serosanguinolenta, costras, grietas o sobreinfección), cambios en el complejo teloareolar asociado a una masa mamaria subyacente, o la presentación clínica de una masa mamaria con evidencia histológica de enfermedad de Paget.

Los estudios convencionales de imágenes no detectan la neoplasia subyacente en aproximadamente el 50% de los casos, aunque ésta puede manifestarse por nódulo retroareolar, opacidades centrales, dilatación ductal y engrosamiento cutáneo areolar, por ende su diagnóstico es eminentemente clínico-patológico; no obstante la RMN ha demostrado ser una alternativa altamente sensible en la detección de neoplasias ocultas de la mama.

La dificultad se presenta fundamentalmente cuando se subdiagnostica, pues el diagnóstico es de sospecha clínica, aún cuando la presentación simule ser una patología banal como el eczema de pezón, grieta, pezón del lactante, etc.

*Profesor Adjunto Cátedra II Anatomía Humana. Facultad de Medicina UNNE. Cirujano Oncólogo (Especialista IOAR-UBA). Jefe Área Prevención Oncológica. Instituto de Medicina Regional. UNNE. San Martín 97. Corrientes. C.P. 3.400 Mail. artgorodner@yahoo.com

**Profesora Titular Cátedra II Histología y Embriología. Facultad de Medicina UNNE. Jefa de Servicio de Patología y Citodiagnóstico "Hospital José R. Vidal".

*** Médica Clínica. Instructora Residentes Sanatorio Frangoli. Resistencia. Chaco.

****Coordinador Internado Rotatorio. Facultad de Medicina. UNNE.

*****Alumnos Carrera de Medicina. Internado Rotatorio. Institución: Área Prevención Oncológica. Instituto de Medicina Regional. UNNE: Servicio de Patología y Citodiagnóstico "Hospital José R. Vidal-MSP-Corrientes.

Es mandataria luego de la sospecha la biopsia, la cual comprenderá la zona cutánea y el tejido mamario subyacente.

El tratamiento se efectúa de acuerdo al estadio, según la clasificación de TNM de la UICC para el adenocarcinoma de mama.

MATERIALES Y METODOS

Se revisaron en forma retrospectiva las historias clínicas de 9 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Paget en diferentes estadios oncológicos, al ingreso o durante la realización de estudios complementarios por otro motivo de consulta, en un periodo de cinco años.

El diagnóstico de enfermedad de Paget se fundamentó en la presencia de prurito, edema, eritema, eczema en el complejo teloareolar, derrame serosanguinolento por el pezón, eventualmente la presencia de nódulo subareolar, imagen sospechosa mamográfica, ecográfica, atipia celular en las muestras anatomopatológicas. Se realizó la estadificación correspondiente.

RESULTADOS

Sobre un total de 278 pacientes con cáncer de mama, 9 pacientes presentaron enfermedad de Paget. (3,23%). Una de las pacientes se presentó en estadio I (EI), 5 de las mismas correspondieron a un estadio IIa y b (EII) y 3 presentaron un estadio III a y b (EIII). Todas presentaron las características histológicas clásicas del tumor. La paciente con EI fue tratada con cirugía conservadora + Radioterapia, de las pacientes con EII, una fue controlada con tratamiento conservador + Adyuvancia y cuatro con Operación de Madden modificada + Adyuvancia. Las tres pacientes con EIII efectuaron Neoadyuvancia, de las cuales 2 fueron rescatadas para Cirugía radical modificada + Adyuvancia. Dos pacientes EIII fallecieron en el seguimiento.

Paciente 1: sexo femenino, 56 años, se presentó con asimetría del pezón derecho y eczema. Axila clínicamente negativa. Mamográficamente opacidad retroareolar, mal definida. Biopsia: carcinoma ductal infiltrante. Estadio I. Tratamiento: cuadrantectomía central y linfadenectomía axilar (Márgenes libres. Ganglios Axilares 0/12) + Radioterapia volumen mamario y axilar 5000 cgy + Boost + Tamoxifeno (Antiestrógenos). Actualmente bajo control oncológico desde hace tres años. Libre de enfermedad.

Paciente 2: sexo femenino, 44 años, eritema y secreción serosanguinolenta por pezón izquierdo. Mamográficamente BIRADS 0. Magnificación nódulo retroareolar de 2,5 cm, bordes espiculados. Galactografía de dilatación ductal franca. (Solicitada previamente a la consulta en otra entidad). Confirmación por ECO. Biopsia: carcinoma ductal infiltrante.

Estadio II A. Tratamiento: mastectomía y linfadenectomía axilar (Márgenes libres Ganglios axilares 0/14) + Radioterapia volumen mamario y axilar 5000 cgy + Boost + Tamoxifeno (Antiestrógenos). Actualmente bajo control oncológico desde hace dos años. Libre de enfermedad. Fig 1 y 5.

Paciente 3: sexo femenino, 61 años, secreción serosanguinolenta, retracción del pezón derecho. Mamográficamente lesión retroareolar opaca. Magnificación nódulo retroareolar de 2,7 cm, bordes espiculados. ECO: Imagen sólida con sombra acústica posterior. Biopsia: carcinoma ductal infiltrante. Estadio II A. Tratamiento: cuadrantectomía y linfadenectomía axilar + Radioterapia volumen mamario y axilar 5000 cgy + Boost. Actualmente bajo control oncológico desde hace dos años. Libre de enfermedad.

Paciente 4: sexo femenino, 42 años, secreción serosanguinolenta, retracción del pezón derecho, nódulo central palpable de 3,4 cm, adenopatía axilar homolateral palpable, móvil. Mamográficamente lesión retroareolar opaca, bordes espiculados. ECO: Imagen sólida con sombra acústica posterior. Biopsia: carcinoma ductal infiltrante. Estadio II B. Tratamiento: mastectomía radical modificada y linfadenectomía axilar (Ganglios axilares 2/14) + Radioterapia volumen mamario y axilar 5000 cgy + Boost + Tamoxifeno. Actualmente bajo control oncológico desde hace un año y medio. Libre de enfermedad.

Paciente 5: sexo femenino, 57 años, lesión eczematoide, retracción del pezón izquierdo, nódulo central palpable de 3 cm, sin adenopatías axilares palpables. Mamográficamente lesión sólida en cuadrante central, bordes irregulares. ECO: Imagen sólida con sombra acústica posterior. Biopsia: carcinoma ductal infiltrante. Estadio II A. Tratamiento: mastectomía radical modificada y linfadenectomía axilar (Ganglios axilares 0/11) + Radioterapia volumen mamario y axilar 5000 cgy + Boost + Tamoxifeno. Actualmente bajo control oncológico desde hace ocho meses. Libre de enfermedad.

Paciente 6: sexo femenino, 66 años, lesión costrosa, retracción del pezón izquierdo, secreción serosa, nódulo central doloroso palpable de 4,2 cm, sin adenopatías axilares palpables. Mamográficamente lesión sólida en cuadrante central, bordes no bien definidos. BIRADS V. ECO: Imagen sólida con sombra acústica posterior. Biopsia: carcinoma ductal infiltrante. Estadio II B. Tratamiento: mastectomía radical modificada y linfadenectomía axilar (Ganglios axilares 2/14) + Radioterapia volumen mamario y axilar 5000 cgy + Boost + Tamoxifeno. Actualmente bajo control oncológico desde hace diez meses. Libre de enfermedad. Fig 2.

Paciente 7: sexo femenino, 61 años, retracción del complejo teloareolar izquierdo, secreción serosanguinolenta, nódulo central no doloroso palpable de 5,2 cm, sin adenopatías axilares palpables. Mamográficamente lesión sólida en cuadrante central BIRADS V, bordes irregulares. Biopsia: carcinoma ductal infiltrante. Estadío III A. Tratamiento: mastectomía radical modificada y linfadenectomía axilar + Radioterapia volumen mamario y axilar 5000 cgy + Boost + Tamoxifeno. Fallecida a los dos años de seguimiento oncológico por recaída ósea vertebral. Fig 3.

Paciente 8: sexo femenino, 74 años, retracción del complejo teloareolar derecho, secreción serosanguinolenta, nódulo central no doloroso palpable de 4,3 cm, con adenopatía axilar palpable fija de 2 cm, bordes irregulares. Mamográficamente lesión sólida en cuadrante central BIRADS V, bordes irregulares. Biopsia: carcinoma ductal infiltrante. Estadío III B. Tratamiento: mastectomía radical modificada y linfadenectomía axilar + Radioterapia volumen mamario y axilar 5000 cgy + Boost + Letrozol. Fallecida en seguimiento oncológico por recidiva ganglionar locorregional supraclavicular y metástasis pleuropulmonar, con un año libre de enfermedad.

Paciente 9: sexo femenino, 51 años, eczema y costra de pezón derecho, secreción serosanguinolenta, nódulo central no doloroso palpable de 4 cm, con adenopatía axilar móvil de 2 cm de diámetro. Mamográficamente lesión sólida retroareolar BIRADS IV, bordes irregulares. ECO lesión sólida sospechosa. Biopsia: carcinoma ductal infiltrante. Estadío III B. Tratamiento: mastectomía radical modificada y linfadenectomía axilar + Radioterapia volumen mamario y axilar 5000 cgy + Boost + Letrozol. Actualmente bajo control oncológico desde hace un año y dos meses. Fig 4.

DISCUSIÓN

Si bien Paget no describió la histopatología de esta entidad, realizó la inferencia en base a sus observaciones clínicas, que existe una fuerte relación entre un proceso que se presentaba como inflamatorio y otro neoplásico coexistente o consecuente². Se presenta hasta en un 4% del total de los carcinomas mamarios.

Se interpretó al principio que el proceso se iniciaba en el epitelio epidérmico y profundizaba por medio de los conductos glandulares. Se considera actualmente que la enfermedad de Paget es un carcinoma desde su comienzo, derivado del epitelio glandular de los conductos lactíferos, es decir, un adenocarcinoma³⁻⁴.

Este concepto se apoya en datos inmunohistoquímicos y en evidencias de actividad migratoria por parte de las células de Paget⁵.



Figura 1: Lesión eczematoide del complejo areolar. (Caso Clínico 2).



Figura 2: Lesión tipo mamelonada. Áreas de sangrado. Queratosis. (Caso Clínico 6).



Figura 3: Retracción del Pezón y Necrosis parcial. Secreción serosanguinolenta. (Caso Clínico 7).

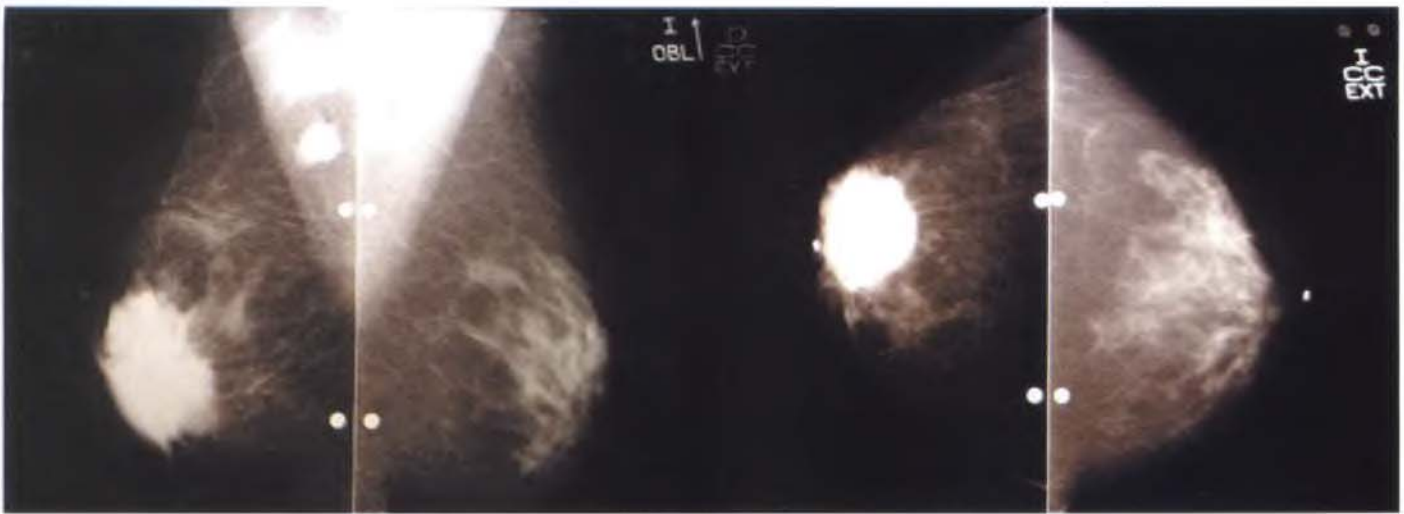


Figura 4: Mamografía (Proyección Medio Oblicua Lateral y Cráneo-Caudal). Nódulo Sólido retroareolar correspondiente a Enfermedad de Paget. (Caso Clínico 9).



Figura 5: Galactografía. Dilatación Ductal asociado a Enfermedad de Paget. (Caso Clínico 2).

La enfermedad de Paget no muestra predilección por ningún grupo etario, siendo el rango de edad muy amplio en todas las series analizadas. (En nuestra serie entre los 42 y 74 años) ⁶.

Los signos y síntomas: exfoliación, rubefacción del pezón extendido a la areola y la piel circundante en forma ocasional, puede producir prurito y dolor.

Las anomalías mamográficas, engrosamiento de la piel areolar, nódulo u opacidad asimétrica subyacente, y calcificaciones, se presentaron en el grupo analizado.

De las pacientes con enfermedad de Paget, 50 a 60% presentaron tumor palpable. (66% de las pacientes).

Todos los casos se presentaron con lesión telóareolar de algún tipo y el 66 % con nódulo palpable. El 56 % de

los casos presentó adenopatías axilares palpables, lo cual coincide con las series reportadas de casos en estudios retrospectivos ⁷.

Para el examen anatomopatológico se recomienda la biopsia en cuña (incluyendo piel sana), dado que la epidermis está mejor representada e incluye dermis con conductos galactóforos. La característica es el hallazgo de células de adenocarcinoma (células de Paget) en el epitelio queratinizado de la de la epidermis del pezón. Coexiste generalmente con el adenocarcinoma ductal invasor o in situ, sin que estos tengan un patrón específico en la enfermedad de Paget. El pronóstico depende de la extensión de estos últimos componentes, como en los demás patrones ductales puros ^{8-9,10}.

El tratamiento conservador (cirugía conservadora + radioterapia de volumen mamario + boost) y la mastectomía radical modificada tienen una supervivencia del 82 al 100% a los 5 años en las pacientes portadoras de un patrón ductal in situ, con tratamiento oncológico adecuado. Esta cifra se reduce considerablemente al presentar patrón ductal invasor, siendo la supervivencia global de las pacientes del 67% a los 5 años, siempre y cuando la axila sea clínica y anatómicamente negativa. Esta cifra se reduce un 20% con ganglios axilares metastáticos ¹¹.

El debut clínico signosintomatológico de la Enfermedad de Paget, obliga a profundizar el diagnóstico diferencial con múltiples entidades benignas. El diagnóstico patológico de sus patrones característicos tiene vital importancia para iniciar el tratamiento. Si bien es una entidad infrecuente, el tratamiento es el mismo que está estandarizado para los demás adenocarcinomas de la mama. Su evolución, bajo tratamiento estandarizado, presenta las mismas curvas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global que para los demás patrones histopatológicos del cáncer de mama. ¹²

La importancia de su sospecha clínica, diferenciando esta entidad con patología benigna inflamatoria del pezón, evita subdiagnósticos, retrasos y, lo que es más grave omisión del tratamiento oncológico estandarizado¹³.

BIBLIOGRAFIA

1. Cresta Morgado, C. y cols. Enfermedad de Paget. Guía de Procedimientos en Patología Mamaria. Instituto Ángel Roffo Buenos Aires. Ed Findling y Choklin. 1º Ed 2003: 75-77.
2. Paget, J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Batholomew's Hospital Report* 1874; 10: 87-89.
3. Oprić D, Granić M, Mujkanović N, Oprić S, Malis M. Breast Paget disease: morphologic substrate and Paget cells characteristics. *Med Arh.* 2006;60:171-174.
4. Da Costa D, Taddese A, Cure ML, Gerson D, Poppiti R Jr, Esserman LE. Common and unusual diseases of the nipple-areolar complex. *Radiographics.* 2007; S:65-77.
5. Roumen RM, Haas FD. Eczema of the nipple: cancer or not? *Ned Tijdschr Geneesk.* Dutch. 1997;141: 1721-1724.
6. Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 124:129.
7. Fu W, Mittel VK, Young SC. Paget disease of the breast: analysis of 41 patients. *Am J Clin Oncol.* 2001; 24: 397-400.
8. Rosen Paul Peter. Enfermedad de Paget. *Patología Mamaria de Rosen 2ª Edición.* Ed Filadelfia-Lippincott-Williams & Wilkins. 2005: 565-579.
9. Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer.* 2006;107:1448-1458.
10. Sheen-Chen SM, Chen HS, Chen WJ, Eng HL, Sheen CW, Chou FF. Paget disease of the breast--an easily overlooked disease? *J Surg Oncol.* 2001;76:261-265.
11. Piekarski J, Jeziorski A, Baklinska M, Szymczak W, Zadrozny M, Berner J. J Patients with Paget disease of nipple and with palpable mass in breast have unfavorable prognosis. *Exp Clin Cancer Res.* 2004;23: 33-37.
12. Roth, B. y Cols. *Pautas en Oncología. Pautas Oncológicas Instituto Ángel Roffo.* Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Ed. 2.006: 1-27.