1995 - Vol. 10 N° 3 Rev. Col. CIRUGIA

Enfermedad de Paget del Pezón

H. ABAUNZA MD. FACS, SCC (Hon); O. ANDRADE, MD,SCC.

Palabras claves: Enfermedad de Paget, Complejo pezón-aréola, Células de Paget, Migración celular epidermotrópica, Metaplasia escamosa intraepitelial, Mamografía.

La enfermedad de Paget del pezón es una entidad aceptada desde 1874, año de la clásica descripción de Sir James Paget; representa entre el 1.5 y el 2.0% de todos los cánceres mamarios; se caracteriza por ser una lesión eccematosa con exudación serohemática de la piel del pezón, asociada a la presencia de tumor subyacente palpable en alrededor del 50% de los casos; el diagnóstico se hace por biopsia excisional, que demuestra las células típicas conocidas como células de Paget; la etiopatogenia no tiene una total aceptación, pero lo más aceptado es que las células de Paget llegan al pezón por migración epidermotrópica de un carcinoma mamario subyacente, y otros expertos opinan que el tumor es independiente de la lesión dérmica.

Como toda lesión mamaria, el enfoque terapéutico depende de la estadificación; para la mayoría de los expertos en enfermedad de Paget con tumor subyacente, la cirugía recomendada es la mastectomía simple o radical modificada; la presencia o no de ganglios axilares positivos, determinan la terapia adyuvante; sinembargo, dentro de los nuevos enfoques terapéuticos para cáncer mamario localizado, se acepta que con lesión del pezón de mínima extensión, ausencia de tumor subyacente, ausencia de lesiones sospechosas mamográficas, la cirugía conservadora se le puede ofrecer a las pacientes deseosas de conservar el seno, con controles clínicos y mamografías muy estrictos.

INTRODUCCION

En 1874 Sir James Paget describió la lesión erosiva del pezón, en presencia de un carcinoma mamario; informó 15 casos y la patogénesis de la enfermedad que lleva su nombre, continúa siendo tema de discusión (1, 2).

Doctores: Hernando Abaúnza Orjuela, Cirujano General, Director Ejecutivo de la Sociedad Colombiana de Cirugía, Bogotá, D.C.; Oscar Andrade Otaiza, Cirujano General del Hospital Federico Lleras Acosta de Ibagué, Médico de la Liga contra el Cáncer, Ibagué, Colombia.

Una de las primeras descripciones de esta entidad ha sido atribuida a John de Ardene en 1307, quien informó una úlcera en el pezón de un religioso que a los 2 años desarrolló un cáncer mamario; en 1840, Velpau informó la lesión eccematosa con exudación de una secreción serohemática, cubierta por costras amarillentas, y en 1854, Nélaton la describió asociada a un cáncer mamario pero no la relacionó con éste.

Darier en 1889 informó sobre las células características de la entidad, las denominó disqueratósicas y las asoció a una nueva forma de psorospermosis cutánea, y es lo que hoy se denomina universalmente como **células de Paget** (3).

Orr y Parris han sugerido que las células de Paget representan melanocitos alterados; actualmente se acepta que estas células son capaces de fagocitar melanina y por ello ésta puede ser identificada dentro de tales células; Sagebiel en 1963 aportó evidencia sobre el concepto de que la enfermedad de Paget del pezón (EPP) es una alteración *in-situ* del queratinocito, y describió las uniones desmosómicas entre las células de Paget y el queratinocito, alteración esta que existe entre el 4 y 5% de los casos de enfermedad de Paget en los cuales no se puede demostrar carcinoma subyacente, ni siquiera en el examen posmastectomía (4, 5, 26).

FRECUENCIA

La enfermedad de Paget no es muy común dentro de los carcinomas mamarios y se acepta que su frecuencia está entre el 1-2% del total de los cánceres; en hombres con cáncer mamario existe una frecuencia mayor; Morris y col. en su serie de cáncer mamario en hombres, informó 12% de enfermedad de Paget; igualmente, que se encuentra con relativa frecuencia en pacientes con el síndrome de Klinefelter; entre nosotros, Robledo y col. del Instituto Nacional de Cancerología informaron en un período de 20 años (1951-1981) 45 casos, para una frecuencia del 1.5% de los cánceres mamarios; de éstos, 21 fueron sin tumor palpable pero con una existencia de cáncer infiltrante en el 50%; es decir, que la mitad de los casos sin tumor subyacente tenía cáncer a la histopatología; Márquez y col. de la clínica San Pedro Claver de Bogotá informan en 10 años una frecuencia de la enfermedad de Paget del 1.8%

de los cánceres mamarios, lo que está de acuerdo con la experiencia mundial; en Venezuela, Maccarrone y col. del Hospital Pedro Machado, informaron 19 casos presentados entre 1961 y 1990, sobre un total de 2.159 casos de cáncer mamario, lo que le da una incidencia del 0.88% (Tabla 1) (26-29, 31).

Tabla 1. Enfermedad de Paget del pezón y cáncer mamario.

Autor	Cáncer mamario Núm. casos	Paget Núm. casos	%
Haagensen	9.100	182	2.0
Maier	9.000	140	1.5
Nange	2.447	31	1.3
Ashikari	6.687	214	3.2
Maccarrone	2.159	19	0.8

La edad promedio de presentación es de 55 años con rangos entre los 22 y los 87, según Haagensen; Robledo y col. informan que el 20% de sus casos tenía menos de 50 años y que el 62% estaba entre la sexta y la séptima década; sin embargo, la edad no constituye un factor que permita descartar este diagnóstico (Tabla 2) (25-29, 31).

Tabla 2. Enfermedad de Paget y rango de edades.

Haagensen	22-87
Ashikari	28-82
Paone	24-84
Lagios	39-73
Stockdde	41-81
Maccarrone	32-77

IMAGEN HISTOLOGICA

Al microscopio de luz, la EPP se aprecia como un tumor intraepitelial compuesto por células claras, solitarias o en pequeños grupos, con núcleos vesiculares, grandes y prominentes, localizadas en la basal dentro de la capa de Malpighi; no rebasan la membrana basal, aun en etapas avanzadas, ni infiltran la dermis, aunque todo el espesor del epitelio esté comprometido (7).

Al microscopio electrónico, la célula de Paget muestra abundantes organelos citoplasmáticos: ribosimas, liposomas, retículo endoplasmático rugoso y liso; mitocondrias numerosas y grandes; aparato de Golghi de gran tamaño y microvellosidades en la membrana plasmática. Se aprecian desmosomas entre las células epidérmicas y las células de Paget (4, 5).

Se han propuesto varias teorías para explicar el origen de las células de Paget.

Teoría epidermotrópica

Es la más ampliamente aceptada y considera que estas células neoplásicas migran a través de los conductos a partir de un carcinoma subyacente, a la epidermis del pezón. Este concepto ha sido sustentado principalmente por los estudios histológicos de Muir, Inglis y otros, los que demuestran situaciones en las cuales los conductos contienen células cancerosas aparentemente conectadas con el epitelio del pezón que contiene las células de Paget (8, 9).

Teoría de metaplasia escamosa intraepitelial

Se considera la célula de Paget como una transformación epidérmica *in situ* sin ninguna conexión directa con un carcinoma adyacente; es decir, en la EPP se manifiestan dos carcinomas independientes pero coexistentes: uno cutáneo y otro parenquimatoso mamario. Los principales exponentes de esta teoría han sido Cleatle, Cutler. Willis y Blaustein (10).

Lo más aceptado es que las células de Paget son células de un adenocarcinoma; unos creen que dichas células llegan al pezón a través de migración epidermotrópica de un tumor subyacente; otros tratadistas opinan que el tumor subyacente es independiente del pezón dérmico (Figs. 1, 2 y 3).

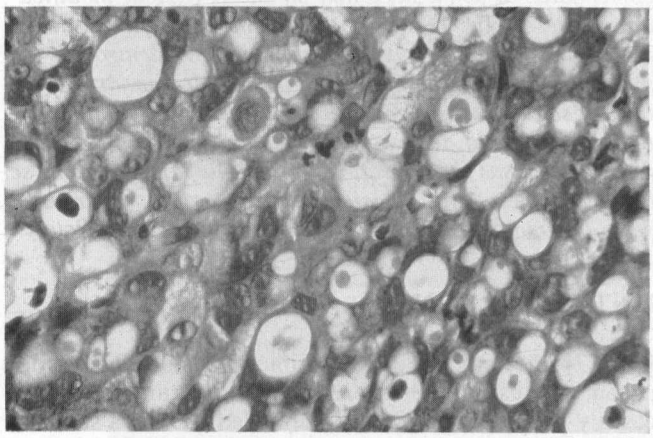

Fig. 1. *Imagen histopatológica de las células de Paget. (Pequeño aumento).*

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de EPP se establece con una biopsia del epitelio del pezón que identifica las células de Paget; es sencillo porque con frecuencia la lesión ocasiona prurito o escozor acompañados de ulceración, lo que lleva al paciente a consultar tempranamente. Sin embargo, es posible

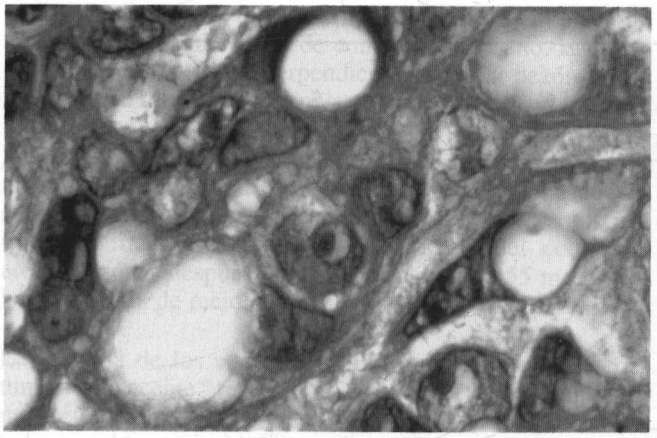

Fig. 2. *Imagen histopatológica de las células de Paget. (Gran aumento).*

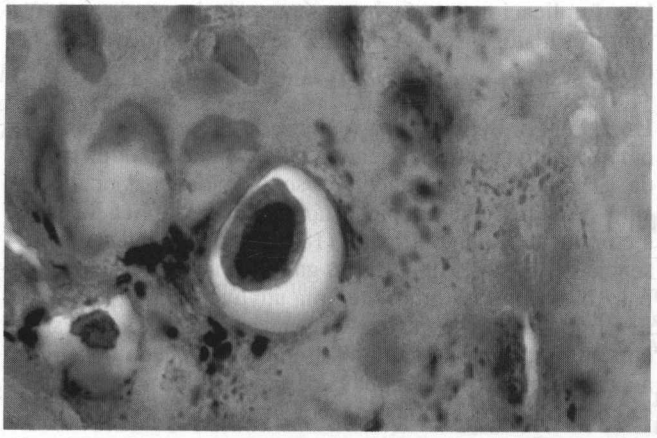

Fig. 3. *Imagen histopatológica de las células de Paget. (Gran aumento).*

Fig. 4. *Enfermedad de Paget. Aspecto clínico. (Imagen macroscópica).*

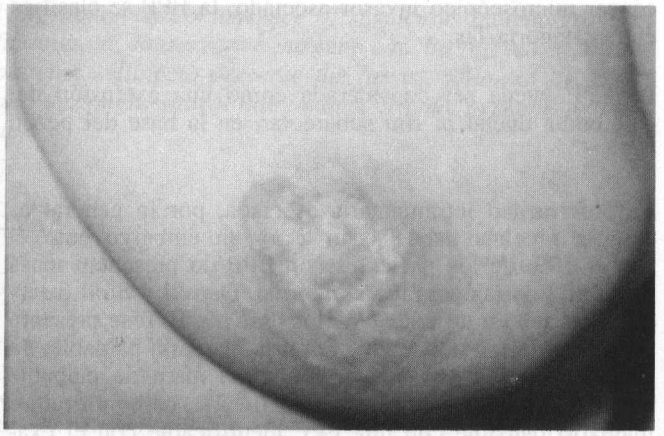

Fig. 5. *Enfermedad de Paget. Aspecto clínico. (Imagen macroscópica).*

que el diagnóstico se postergue por algún tiempo al considerar la lesión como un proceso de tipo inflamatorio y el paciente sea sometido a diversos tratamientos locales y a antibioticoterapia.

La lesión macroscópicamente se caracteriza por una dermatitis eccematosa persistente con eritema, exudación y formación de costra. Ocasionalmente se observa telorrea sanguinolenta o purulenta. Esta lesión puede originarse en presencia de otra enfermedad cutánea crónica subyacente. La EPP puede ocurrir en tejido mamario ectópico adyacente o en un pezón supernumerario (Figs. 4 y 5) (7).

No se han descrito casos bilaterales en el curso de ningún examen físico de rutina; el pezón debe examinarse cuidadosamente para identificar la presencia de cualquier lesión dérmica.

Mamografía

En los casos en los que la EPP no se acompaña de un tumor palpable, la mamografía es útil para localizar un carcinoma no palpable. En caso de normalidad, nos encontramos en presencia de una EPP sin tumor. No existen hallazgos específicos del engrosamiento del complejo aréola-pezón que se correlacionen con los hallazgos del examen físico para confirmar o excluir la enfermedad de Paget (12).

Citología

Las muestras para la citología exfoliativa en los pacientes en quienes se sospecha una EPP, pueden obtenerse por extendidos directos de la lesión eccematoide del pezón. Si la aréola y la piel circundante están escamosas y costrosas puede utilizarse un portaobjetos estéril para raspar suavemente el área de la lesión (13).

Clasificación clínica

En la EPP, al igual que en el resto de los tumores malignos, se utiliza clínicamente la clasificación TNM elaborada por la Unión Internacional contra el Cáncer (14).

Tabla 3. Enfermedad de Paget sin tumor y con tumor.

Sin tumor	Núm. casos	Invasivos %	Ganglios %	Supervivencia 5 años %	Supervivencia 10 años %
Ashikari	96	34	13	92	87
Sagebiel	41	80	0	92	82
Con tumor					
Ashikari	113	91	65	45	38
Sagebiel	50	100	84	38	22

La clasificación de la EPP depende de la presencia o no de tumor asociado. En ausencia de una masa tumoral o de un cáncer microscópico invasor asociado, la EPP se clasifica en la categoría Tis.

La EPP puede ser considerada como una extensión del carcinoma ductal *in situ* subareolar, en la base del pezón (15).

La enfermedad intramamaria asociada, por lo general es extensa e incluso puede ser invasora; sin embargo, entre el 5 y el 10% de los pacientes con EPP no presentan masa palpable y la mamografía es normal. Dabski y Stoll determinaron que en un 20.9% de los casos la EPP se presentó como una lesión del pezón sin masa mamaria palpable; en un 48.9%, como una lesión con masa mamaria palpable durante el primer examen, y en un 10.2%, como un tumor mamario palpable con una EPP identificable con el examen microscópico (16). Paone y Backer estudiaron 50 casos de EPP en el Johns Hopkins Hospital y encontraron que 19 pacientes (38%) tenían EPP confinado al pezón sin masa palpable; con mamografía complementaria en 6 casos, siendo positiva en 5 de ellos con demostración de masa y de calcificación o distorsión de la arquitectura del seno detrás del pezón. En los 31 pacientes con masa palpable, ésta se localizaba en la zona adyacente al pezón o subareolar (17).

La infiltración tumoral es diferente según que la enfermedad de Paget tenga tumor subyacente o no. Ashikari informa un 34% de infiltración tumoral, contra un 91% cuando esta enfermedad se presenta con tumor palpable; es interesante correlacionar la sobrevida a 5 y 10 años, siendo esto muy probable cuando no hay presencia de tumor y por ende un menor compromiso ganglionar (Tabla 3) (5, 27).

En nuestro medio la mayoría de los pacientes tanto en la serie de Robledo en el Instituto Nacional de Cancerología como en la de Márquez en la Clínica San Pedro Claver, la consulta se hizo en los estados clínicos (I y II) en un 70%, aproximadamente, debido a que la presencia del eccema del pezón obliga a los pacientes a consultar antes de llegar a estados más avanzados (29, 30).

TRATAMIENTO

Las implicaciones más importantes de las varias teorías sobre la histogénesis de la EPP se relacionan con los tratamientos.

La teoría epidermotrópica requiere la presencia de un carcinoma subyacente del seno y por lo tanto cualquier caso de EPP implica un cáncer de seno evidente u oculto, el cual requiere una terapia estándar; ésta implica la mastectomía radical modificada (18-22), en particular en presencia del tumor palpable con ganglios axilares igualmente palpables o no. La quimioterapia adyuvante es efectiva para prolongar la sobrevida en pacientes premenopáusicas con metástasis a los ganglios linfáticos y puede beneficiar a las pacientes posmenopáusicas, particularmente cuando se combina con el antiestrógeno Tamoxifén.

En ausencia de evidencia radiológica de una lesión de base y sin masa palpable, está indicada la mastectomía simple y se sostiene que aunque pueden ser necesarios múltiples cortes histológicos después de la sección seriada del seno, el patólogo confirmará en la mayoría de los casos, la presencia de un cáncer intraductal en este tipo de pacientes. Ya que la lesión de base en esta localización es un cáncer intraductal, no hay certeza clara para la disección de los ganglios axilares. En aquellos pacientes con una lesión no palpable detrás del pezón pero con evidencia mamográfica de un posible cáncer en este sitio, se debe tener una biopsia de tal lesión, antes del tratamiento definitivo. Si se confirma el diagnóstico de cáncer intraductal, se debe realizar mastectomía sin disección de los ganglios axilares. En presencia de cáncer invasor, bien sea de la lesión vista en la mamografía o de la masa retroareolar, está indicada la mastectomía radical modificaca (23).

Por otra parte, la teoría del origen intraepitelial no requiere la presencia de un tumor subyacente y por lo tanto otros tratamientos alternativos parecen más razonables, particularmente en casos en los cuales no hay masa palpable y la mamografía es normal. Este enfoque no implica tratamiento para el carcinoma del seno metacrónico. Nos referimos a la resección completa del complejo aréola-pezón que se

realiza mediante una incisión elíptica vertical del pezón, la aréola y el sistema central de conductos del seno. Esta resección debe realizarse perpendicularmente al pezón y extenderse hasta la fascia del músculo pectoral.

Lagios y col. presentan 6 casos de EPP sin evidencia clínica ni mamográfica de masa, 2 con un carcinoma ductal subyacente y 4 con un carcinoma ductal *in situ*; estos últimos se trataron con resección completa del complejo aréola-pezón y después de un seguimiento de 55 meses no hay evidencia de recidiva (24).

La mayoría de los expertos en Enfermedad de Paget con tumor subyacente, recomienda la mastectomía simple o mastectomía radical modificada, y como principio aceptado, que la presencia de ganglios axilares positivos crea la necesidad de terapia adyuvante ya sea con quimio u hormonoterapia.

ABSTRACT

Paget's disease of the nipple is an accepted pathological entity since 1874, year of the classic description by Sir James Paget. It represents between 1.5 and 2% of all breast cancers. It is characterized by an eczematous lesion with serous and hematic exudation of the nipple's skin, accompanied by an underlying palpable tumor in 50% of the patients. The disease is diagnosed through biopsy, evidencing the presence of the typical Paget cells. Ethiopathology is still under controversy, but the most accepted theory is that the cells get to the nipple through epidermotrophic migration of an underlying breast cancer, although some experts think that the tumor is independent from the skin lesion.

As with any type of breast cancer, therapeutic approach depends on the staging of the disease. Most experts think that the procedure of choice is a simple or modified radical mastectomy. The presence of positive lymph nodes shall determine which adjuvant therapy should be utilized; nevertheless, under the new therapeutic guidelines for localized breast cancer, it is accepted that either with minimal extension of the nipple lesion, abscence of an underlying tumor and/or absence of suspicious mammographic findings, a conservative surgery can be offered to those patients willing to preserve the breast, followed by strict and thorough clinical and mammographic periodic follow-ups.

REFERENCIAS

1. Velpeau A: A Treatise on the Diseases of the Breast and Mammary Region, traslated by Mitchell Henry. London, Sydenham Society 1856
2. Paget J: On disease of the mamary areola preceding cancer of the mammary gland. St. Bartholomew Hospital Reports 1874; 10: 87-9
3. Darier J: Sur une nouvelle forme de psorospermose cutanée: La maladie de Paget du mamelon. C R Soc Biol 1889; 1: 294-7
4. Sagamis S: Electron microscopie studies in Paget's disease. Med J Osaka Uni 1963; 14: 173-87
5. Sagebiel R: Ultrastructural observation on epidermal cell in Paget's disease of the breast. Am J Pathol 1969; 57: 49-64
6. Torres T R: Tumores de mama, diagnóstico y tratamiento. Interamericana, Mc Graw-Hill 1994; pp. 235-43
7. Bland K: The breast: Comprehensive management of bening and malignant disease. WB Sanders Co. 1991; pp. 265-6
8. Muir R: Pathogenesis of Paget's disease of the nipple and associated lesions. Br J Surg 1935; 22: 726-37
9. Inglis K: Paget's disease of the nipple with special reference to the changes in the ducts. Am J Pathol 1946; 22: 1-33
10. Cheatle G L, Cutier M: Paget's disease of the nipple: Review of the literature: Clinical and microscopical study of seventeen breasts by means of whole serial section. Arch Pathol 1931; 12: 435-6
11. Ariel Y, Cleary J: Breast Cancer: Diagnosis and Treatment. Mc. Graw-Hill Book Company, 1987; pp. 447
12. Ikeda D M: Paget's disease of the nipple: radiologic- pathologic correlation. Radiology 1993; 189: 69-94
13. Bland K: Op cit; p. 655
14. Unión Internacional Contra el Cáncer TNM: Clasificación de los tumores malignos. Montevideo Springer-Verlog, 1967
15. Bland K: Op cit; p. 238
16. Dsbski K, Stoll Hl: Paget's disease of the breast presenting as a cutaneous horn. J Surg Oncol 1985; 29: 237-9
17. Paone J, Barker R: Pathogenesis and Treatment of Paget's Disease of the Breast Cancer 1981; 48: 825-9
18. Colcock B P, Sommers S C: Prognosis in Paget's disease of the breast. Surg Clin North Am 1954; 35: 773-83
19. Freund H, Maydounik M, Lauter N: Paget's disease of the breast. J Surg Oncol 1977; 9: 93-8
20. Kister S J, Haagensen C D: Paget's disease of the breast. Am J Surg Oncol 1977; 9: 93-8
21. Maier W P, Rosemond G P, Horasym E L, Al Soleem T I: Paget's disease of the female breast. Surg Gynecol Obstet 1969; 128: 1253-63
22. Rissanen P M, Holsti P: Paget's disease of the breast. Oncology 1969; 23: 209-16
23. Baker R: Unusual Lesions and Their Management Surg Clin North Am 1990; 70: 969-70
24. Lagios M, West Dahl P et al: Paget's disease of the nipple: Alternative management in cases without o with minimal extent of underlyng breast carcinoma. Cancer 1984; 54: 545-51
25. Stokdale A D, Brierley J D et al: Radiotherapy for Paget's disease of the nipple. A conservative alternative. Lancet 1989 Spt 16; 664-6
26. Tavassol F: Pathology of the Breast. Appleton & Lange 1992; pp. 565-73
27. Ashikari R, Park K, Huvos A G: Paget Disease of the Breast. Cancer 1970; 26: 680-5
28. Salvadori B, Fariselli G, Saccozzi R: Analysis of 100 cases of paget disease of the breast. Tumor 1976; 62: 529-39
29. Robledo J F, Gómez E J: Enfermedad de Paget del Seno. Instituto Nacional de Cancerología; Bogotá 1987
30. Márquez M G: Enfermedad de Paget del seno. Clínica San Pedro Claver, Bogotá 1995
31. Maccarrone B: Enfermedad de Paget. En: Avances en Mastología. Ed. Flermanley M G, Edit Universit, julio 1992; pp. 269-74