

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO ²

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ej

ENFERMEDAD DE PAGET

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I S T A E N
GINECOLOGIA Y OESTETRICIA

R E S E N T A :

DR. GIOVANNI ALONSO AGUIAR FALCONI

ASESOR DE TESIS:

DR. LUIS MIGUEL DE LA FUENTE MANTEY



IMSS
Instituto Mexicano del Seguro Social

CENTRO MEDICO LA RAZA
Hospital de Ginecología y Obstetricia
Jefe de Unidad de Investigación
MEXICO, D. F.

1990

[Handwritten signature]

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Pág.
Introducción	1
Material y Métodos	3
I - Factores de riesgo	4
II - Cuadro Clínico	5
III - Clasificación Clínica	6
IV - Diagnóstico	7
V - Hallazgos histopatológicos	8
VI - Tratamiento	9
Discusión	10
Incidencia	11
Edad	11
Diagnóstico	12
Tratamiento	14
Resumen y Conclusiones	16
Referencias Bibliográficas	18

INTRODUCCION

La enfermedad de Paget fué descrita por primera ocasión por -- Velpau en 1841 (1), sin embargo fué Sir James Paget quien en 1874 - pudo establecer la asociación y relación entre esta lesión cutánea y el cáncer del seno (1,2). Es una forma rara del cáncer que se pre senta en 1 a 4% de todos los carcinomas mamarios, (1,2,3,4,5,6,7,8).

Clinicamente se caracteriza por una lesión eczematoide persistente, localizada en el pezón o en la areola, acompañada de un prurito incoercible y menos frecuentemente de una masa palpable en el pezón (1,2,3,4,5,6,7,8). Las lesiones mas frecuentemente apreciadas son escaras, costras, erosión y/o ulceración. Cuando existe masa -- palpable en el pezón, puede o no ir acompañada de lesión apreciable-clinicamente en la piel de éste. En 13% de las pacientes sin masa - apreciable clinicamente, se presentan nódulos axilares metastásicos--según la revisión de Ashikari (2). Microscópicamente puede encon--- trarse un carcinoma intraductal no infiltrante o infiltrante en los conductos del pezón. El tratamiento es variable según los diferen-- tes autores, empero en 214 pacientes estudiadas en 1970 se efectuó--mastectomía radical tipo Halsted, en 83 pacientes sin masa palpable y en 106 con masa palpable; mastectomía radical modificada o masteg tomía total en 13 pacientes sin masa palpable y en 2 con masa apre- ciable clinicamente. La mastectomía extendida se efectuó exclusiva- mente en 5 enfermas. (2).

La sobrevida a 5 años en pacientes con lesión no palpable y -- ganglios negativos en la axila fué de 96.8% y a 10 años de 94.5%. - En las pacientes con ganglios positivos en la axila la tasa de so- brevida a 5 años fué de 80% y de 75% a 10 años. Cuando los ganglios axilares fueron positivos en los niveles II y III de la axila, la - sobrevida a 5 años fué de 50% y a 10 años de 40%. En las pacientes- con masa palpable pero con ganglios axilares negativos, la sobrevida a 5 años fué de 73% y a 10 años de 68.2%. Cuarenta y uno por ciento

de las pacientes con nódulos axilares positivos en el nivel I, sobrevivieron 5 años y 39%, 10 años. Las pacientes con masa palpable y nódulos axilares positivos en los niveles II y III, tuvieron una sobrevida de 20% a 5 años y de 8.3% a 10 años (2).

El objetivo del presente trabajo fué investigar la frecuencia, de la Enfermedad de Paget en el Hospital de Gineco Obstetricia Número 3 C.M.R. y establecer el criterio de manejo así como determinar la sobrevida.

MATERIAL Y METODOS

Todos los reportes histológicos de Enfermedad de Paget del pezón, observados de enero de 1985 a Diciembre de 1988 en el Hospital de Gineco Obstetricia Número 3 del Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social fueron revisados. En ese lapso se presentaron 306 carcinomas mamarios de los cuales 5 correspondieron a Enfermedad de Paget. A todas las pacientes con dicha enfermedad se les estudiaron los siguientes parámetros.

- Edad
- Factores de riesgo para carcinoma mamario:
 - Menarquia temprana
 - Menopausia tardía
 - Paridad tardía,
 - Baja paridad
 - Intervalo prolongado entre la menarquia y la menopausia
 - Esterilidad,
 - Anovulación,
 - Uso de anticonceptivos hormonales y duración de su uso.
 - Administración de estrógenos exógenos y duración de ésta.
 - Carga genética de carcinoma mamario.
- Manifestaciones clínicas
- Procedimientos diagnósticos
- Tratamiento
- Hallazgos histopatológicos
- Intervalo libre de enfermedad y sobrevida.

RESULTADOS

FRECUENCIA: En el periodo estudiado se presentaron un total de 306 carcinomas mamarios y cinco casos de Enfermedad de Paget, lo que nos da una frecuencia de 1.63%.

EDAD: La edad estuvo comprendida entre 43 y 72 años con un promedio de 58.2.

FACTORES DE RIESGO: Se señalan en la tabla I

I

ENFERMEDAD DE PAGET
FACTORES DE RIESGO

FACTORES DE RIESGO*	NUMERO
CARGA GENETICA	1
MENOPAUSIA TARDIA	1
BAJA PARIDAD	1
PARIDAD TARDIA	2
TABAQUISMO INTENSO	1

* UNA PACIENTE PRESENTO 3 FACTORES DE RIESGO.

II
CUADRO CLINICO
ENFERMEDAD DE PAGET

CUADRO CLINICO	NUMERO
----------------	--------

ENROJECIMIENTO DEL PEZON	1
UMBILICACION DEL PEZON	5
DESCARGA POR EL PEZON	3
- SEROHEMATICA	2
- AMARILLENTO	1
- EROSION DE LA EPIDERMIS	4
- ULCERACION DEL PEZON	2
- COSTRAS EN PLACAS	2
- COSTRAS MELISERICAS	2
ECZEMA DEL PEZON	1
ECZEMA DE LA AREOLA	1
TUMOR SUBYACENTE	3

* ALGUNAS PACIENTES TUVIERON DOS O MAS LESIONES.

III
ENFERMEDAD DE PAGET
CLASIFICACION CLINICA

ETAPA CLINICA (18)	NUMERO
ETAPA O (Tis, NO, MO)	2
ETAPA II B (T2, N1, MO)	1
ETAPA III A (T3, N1, MO)	1
ETAPA IV (T2, NI, MI)	1

A.J.C.C. AND UICC. MANUAL FOR STAGING
OF CANCER, ED. 3. PHILADELPHIA, J.B -
LIPPINCOTT CO. 1988.

IV
ENFERMEDAD DE PAGET
DIAGNOSTICO

CITOLOGICO:

- CELULAS MALIGNAS 1

BIOPSIA EN CUÑA:

- CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE VARIEDAD PAGET: 2

BIOPSIA INCISIONAL:

- CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE VARIEDAD PAGET: 3

V

ENFERMEDAD DE PAGET

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS	NUMERO
ENFERMEDAD DE PAGET DEL PEZON	5
GANGLIOS CON HIPERPLASIA LINFRETICULAR	2
GANGLIOS CON METASTASIS POSITIVAS A <u>CAR</u>	
CINOMA MAMARIO EN AXILA.	3
PERMEACION LINFATICA	1
NEOPLASIA EN LIMITE QUIRURGICO PROFUNDO	1

* UNA PACIENTE PRESENTO MAS DE DOS SITUACIONES.

VI

ENFERMEDAD DE PAGET

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO	NUMERO
MASTECTOMIA TOTAL CON DISECCION BAJA DE AXILA	1
MASTECTOMIA TOTAL	1
QUIMIOTERAPIA + MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA	1
QUIMIOTERAPIA + RADIOTERAPIA + MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA + QUIMIOTERAPIA.	1
MASTECTOMIA RADICAL CLASICA (HALSTED) + QUIMIO TERAPIA + HORMONOTERAPIA.	1

DISCUSSION

La histogénesis de la enfermedad de Paget del pezón, aún no está claramente establecida para algunos autores (7). El origen ductal de éste cáncer de la mama se demuestra por la presencia de carcinoma ductal infiltrante subyacente en el espécimen de la mastectomía. La inmunohistoquímica y la autorradiografía han sugerido una histogénesis del epitelio ductal (8). Fine, empleando microscopio electrónico y anticuerpos antiestradiol para detectar estrógenos ligados citoplásmicamente dentro de las células de Paget, claramente demostró que estas células y otros queratinocitos anormales (células intermedias las cuales eran del mismo tamaño pero con número escasas de tonofibrillas), pobremente definidos como "mácula adherens" eran células aparentemente en transición a células de Paget en una fase de queratinocitos disqueratóticos (8). Además en dos de tres casos los anticuerpos antiestradiol fijados al citoplasma de las células de Paget y a las células intermedias, no aparecieron en las células de un cáncer subyacente; de tal forma que cuando ambas formas de cáncer coexisten, estas son independientes (8). Por otro lado, pacientes tratadas conservadoramente únicamente con la resección parcial del pezón y la areola, hubo una en cinco pacientes con recurrencia. En la paciente con enfermedad de Paget hubo recurrencia -- después de 12 meses en la piel de la areola residual. No hubo evidencia de tumor parenquimatoso después del de la superficie 43 meses más tarde de vigilancia clínica y con mamografía (8).

INCIDENCIA:

De Enero de 1985 a Diciembre de 1988 en el Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 3 del Centro Médico La Raza, se presentaron 306 casos de carcinoma mamario, de los cuales 5 correspondieron a la variedad Paget. Dicha cifra es similar a la reportada por otros autores como: Ascensao, (0.7), Nance (1.3%), Maier (1.5%), Freund - - - (2.2%), Haagensen (3%), Ashikari (3.2%) (1,2,3,4,5,6,7,8,9).

EDAD:

La edad promedio de nuestras pacientes fue de 58.2 años con un rango de 43 a 72 años. Dato muy similar al reportado por Lagios 60-años (7); Dabski (10), Plowman (11), Ascensao, 58.5 años (1), y - otros (12, 13).

FACTORES DE RIESGO:

Se sabe que el antecedente de carcinoma mamario materno o en una hermana incrementa hasta 9 veces al riesgo de carcinoma mamario (14). Otro tanto sucede, aunque el incremento es en menor proporción con la menopausia tardía, baja paridad, paridad tardía y tabaquismo intenso (15, 16). En el caso de nuestras pacientes todas tenían uno o más factores de riesgo sin contar la edad y el sexo que también son considerados factores de riesgo (14). Las causas por las cuales estos factores aumentan el riesgo en algunos casos no está completamente aclarado, sin embargo se sabe que los trastornos endócrinos juegan un papel muy importante (15). Cuando existe carga genética positiva, los oncogenes y las alteraciones cromosómicas tienen un papel decisivo (16).

DIAGNOSTICO:

En etapas avanzadas el cuadro clínico es muy florido, como pudimos apreciar en las cinco pacientes estudiadas por nosotros (Cuadro II). Los síntomas más importantes y los signos más característicos fueron la erosión con umbilicación del pezón, ulceración, eczema y tumor subyacente. Dicha sintomatología y datos de exploración son similares a los reportados por otros autores (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10); sin embargo, desafortunadamente la mayoría de las pacientes se encontraban en etapas avanzadas y solo 2 se encontraron en etapa 0. Esto evidentemente tiene su explicación en lo tardío que la mayoría de las pacientes se presentaron al Departamento de patología mamaria y, a que frecuentemente antes de acudir a este servicio recibieron tratamientos locales múltiples permitiendo esto, que una paciente fuese clasificada como etapa IV.

Otro factor que indudablemente tiene importancia es la dificultad para un diagnóstico oportuno, si no se tiene en consideración la probabilidad de esta patología. Los exámenes de laboratorio a su vez, no tienen importancia en el diagnóstico y los de gabinete como la mastografía solo son de importancia cuando la masa tiene dimensiones cercanas al centímetro, y entonces la sospecha mastográfica no es tan característica como en carcinomas del parénquima mamario, en el cual las calcificaciones y las lesiones estelares, además de otros signos pueden conducir a un diagnóstico relativamente temprano pues cuando un carcinoma mamario tiene 1 cm. se considera que -- tiene más de la mitad de las duplicaciones que tendrá en toda su vida y consecuentemente lo que para nosotros es un carcinoma temprano en realidad biológicamente es ya un carcinoma "viejo" o avanzado. - (17).

Empero en el supuesto caso de que la lesión cutánea que es la que nos lleva al diagnóstico, cuando efectuamos una biopsia en cuña, no nos diese la impresión de tratarse de un carcinoma, la masa subyacente debería hacernos sospechar dicho diagnóstico antes de que -

este pase a etapas mas avanzadas en las cuales el tratamiento será definitivamente menos efectivo.

La citología de la lesión aunque debería ser de utilidad, en el caso de nuestras pacientes únicamente en una se sospechó el diagnóstico por la presencia de células malignas.

Un dato clínico que si bien es importante para la etapificación, frecuentemente es un signo ominoso por cuanto es un factor de mal pronóstico, pues invariablemente además de incrementar la etapa clínica disminuye las tasas de sobrevida en forma ostensible; estas, la presencia de metástasis axilares. Además como sucedió en -- otra de nuestras pacientes un ganglio supraclavicular de acuerdo -- con la clasificación actual del carcinoma mamario (18) pasó la etapa de control, ya que la etapa IV es de manejo paliativo.

TRATAMIENTO:

El tratamiento de la Enfermedad de Paget ha sido motivo de controversia, pues mientras algunos autores como Ascensao (1) recomiendan la mastectomía radical o la mastectomía simple con o sin radioterapia. Otros como Lagios (7) y Fine (8) el tratamiento lo supeditan a la extensión de la enfermedad y recomiendan el tratamiento -- conservador para las lesiones intraductales o "in situ", efectuando únicamente la excisión del complejo areola pezón con disección radical de axila si existen ganglios apreciables clínicamente. Fourquet (5) por su parte a 20 pacientes con enfermedad de Paget las trató -- de la siguiente manera: 17/20 en las cuales la enfermedad de Paget -- estaba confinada al pezón fueron tratadas con radioterapia y a 3/20 con cirugía limitada, esto es: a una se le efectuó únicamente excisión del pezón y a dos excisión del pezón y la areola. En este grupo de pacientes la tasa de supervivencia actuarial a 7 años fue de 93%, sin embargo ninguna paciente murió por la enfermedad del seno. En -- cuatro pacientes hubo recurrencia entre 23 y 49 meses después de -- terminada la radioterapia. A estas pacientes se les efectuó mastectomía reportándose enfermedad de Paget en el espécimen. El intervalo libre de enfermedad según este autor fué de 81% a 7 años. En ninguna de las pacientes con recurrencia se encontró un carcinoma infiltrante, o ductal; la recurrencia fué exclusivamente en el pezón. En nuestras pacientes el tratamiento seleccionado fue el radical ya que en todas las pacientes se efectuó mastectomía radical o simple. En una paciente se efectuó una mastectomía tipo Halsted y en tres -- se prescribió además quimioterapia y/o hormonoterapia. Cuatro pa-- cientes se encuentran libres de enfermedad hasta el momento, sin embargo en dos tratadas inicialmente con quimioterapia y radioterapia finalmente tuvieron que ser sometidas a mastectomía pues en ambas -- se encontró tumor residual. En tres pacientes los ganglios axilares fueron positivos, esto naturalmente está en relación con la etapa --

en la que se encontraron al momento del tratamiento. En el Departamento de Tumores mamarios del Hospital de Gineco Obstetricia N^o 4 "Luis Castelazo Ayala"; La etapa I se maneja con resección del complejo areola pezón y si existe recurrencia se efectúa mastectomía total. La Etapa II con lesión dermatológica ulcerada y tumor subyacente o infiltrante se maneja con mastectomía radical modificada tipo Patey. Si los ganglios axilares resultan negativos se mantiene en control y si son positivos cuando los receptores hormonales son positivos se continúa tratamiento con tamoxifén, 20 mg diarios durante dos años y si los receptores hormonales son negativos se da un tratamiento completo con quimioterapia (FAC) 5 fluoracilo, adriamicina, y ciclofosfamida (habitualmente 8 ciclos).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

- 1.- Se analizaron 5 pacientes con Enfermedad de Paget. La frecuencia en el Hospital de Gineco Obstetricia Número 3 C.M.R. es de 1.63% de todos los carcinomas mamarios.
- 2.- La edad de presentación fue a los 58.2 años.
- 3.- En esta como en los demás carcinomas mamarios existen factores de riesgo que permiten sospechar la enfermedad.
- 4.- El diagnóstico debe tenerse siempre como una probabilidad ante toda lesión eczematoide del pezón, principalmente cuando las pacientes se encuentran en la 4a, 5a y 6a décadas de la vida. Si existe una masa subyacente el diagnóstico debe establecerse de inmediato; mediante la biopsia en cuña o excisional, si el tumor es de dimensiones mayores.
- 5.- El no percatarse de esta situación indudablemente llevará a la paciente a etapas más avanzadas y consecuentemente la sobrevida sufrirá, así como el intervalo libre de enfermedad.
- 6.- Establecido el diagnóstico el tratamiento depende de la etapa clínica. Sin embargo en etapa I, el tratamiento debe ser conservador y en la II puede ser con mastectomía radical modificada, sin embargo hay que recordar que aún en esta etapa la radioterapia a dosis superiores a los 75 Gr pueden resultar hasta en un 93% de sobrevida y en un 81% de intervalo libre de enfermedad. En casos avanzados, III A y III B siempre es de mayor valor - - efectuar la tumorectomía inicialmente, seguir con quimioterapia 4 ciclos, radioterapia ciclo mamario completo, completar la Q.T. y ulteriormente de acuerdo a los receptores hormonales positivos o negativos se indicara quimioterapia o bien hormonoterapia con Tamoxifen.
- 7.- Finalmente debe tenerse presente que la vigilancia postoperato-

ria es muy importante, pues las recurrencias pueden presentarse aún despues de los dos años de iniciado el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ascensao, A.C., Marques, M.S.J., Capitaio-Mor, M. Paget's Disease of the Nipple. *Dermatologica* 170: 170-179, 1985.
2. Ashikari, R., Park, K., Huvos, G.A., and Urban, A.J. Paget's -- Disease of the Breast. *Cancer* 26: 680-685, 1970.
3. Haagensen, C.D. Paget's Carcinoma of the Breast. In *Disease of Breast*, Philadelphia, 1986, 3a. Edición, páginas 796-820, W.B.-Saunders Company.
4. Rothenberg, E.R. The Nipple, In *Breast Cancer*. Irving, M.A. and Cleary, J.B. Mc Graw-Hill inc. pp 445-453, New York, 1987.
5. Fourquet, A., Campana, F., Vielh, P., Schlienger, P., Jullien,-D, and Vilcog, R. J. Paget's Disease of the Nipple Without De--tectable Breast Tumor: Conservative Management With Radiation -Therapy. *I.J. Radiation Oncology, Biology, Physics*. 13: 1463- -1465, 1987.
6. Paone, J.F., Baker, R. Pathogenesis and Treatment of Paget's -- Disease of the Breast. *Cancer* 48:825-829, 1981.
7. Lagios, D.M., Westdahl, R.P., Rose, R.M., Concannon, S. Paget's Disease of the Nipole, *Cancer* 54:545-551, 1984.
8. Fine. M.R. Paget's Disease of the Nipple. From Department of -- Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta, - - Georgia, The Fine Page, 1985.
9. Azzopardi, J.G.. *Problems in Breast Pathology*. Philadelphia: -- W.B. Saunders Co, 1979, pp. 258-260.
10. Dabski, K., Stoll, L.H. Paget's Disease of the Breast Presen--ting as a Cutaneous Horn. *J. Surg. Oncol.* 29:237-239, 1985.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

11. Plowman, N., Gilmore, M.O.J.A., Curling M., and Janvrin, B.S. - Paget's Disease of the Nipple occurring after Conservation Management of Early Infiltrating Breast Cancer. Br. J. Surg. 73:45. 1986.
12. Lipman, E.M., Lichter, S.A. and Danforth, N.D. Diagnosis and Management of Breast Cancer. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1988, pp. 422-425.
13. Kirkham, N., MRCPATH, Berry, N., Jones, B.D., Taylor-Papadimitriou J. Paget's Disease of the Nipple, Cancer 55:1510-1512, --- 1985.
14. Dupont, D.W., Page, L.D., Breast Cancer Risk Associated With -- Proliferative Disease, Age, at First Birth, and Family History of Breast Cancer. Am J. Epidemiology, 125:769-779, 1987.
15. Wysowski, K.D., Comstock, W.G., Helsing, J.K., LAV, L.H. Sex -- Hormone Levels in Serum in Relation to The Development of Breast Cancer. Am. J. Epidemiology, 126:791-799, 1987.
16. Wells, Bishop, M.J. Genetic Determinants, of Neoplastic Transformation by the Retroviral Oncogene V-erb B. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 85:7597-7601, 1988.
17. Fisher, B. Biological and Clinical Considerations Regarding the Use of Surgery and Chemotherapy in the Treatment of Primary -- Breast Cancer. Cancer 40:574-587, 1977.
18. Blund, I.K., Wolmark, N. Carcinoma of the Breast. Clinical Congress American College of Surgeons. Chicago U.S.A. 1988, pp 35--39.