

Original Article/Artigo Original

Paget disease of the breast: a review of 12 cases Doença de Paget da mama: revisão de 12 casos

Rita Passarinho Maryjo Branquinho*, Carla Silva*, Ricardo Ribeiro**, Joana Belo***, Isabel Botto***

Maternidade Bissaya Barreto

Abstract

Objective: To evaluate the clinical characteristics and the presence and type of underlying breast cancer associated to Paget's disease and its therapeutic and prognostic implications.

Study design: A retrospective case-control study.

Population and Methods: Retrospective study of 12 cases of Paget's disease of the breast followed in our department between January 1998 and December 2011.

Results: The average age of diagnosis was 64 years. Clinically, nine women had isolated nipple and areolar changes (75%), two of them had an associated palpable breast mass (16.7%) and one didn't have semiologic changes. The mammogram revealed microcalcifications in three women (25%), a solid lesion in one (8.3%), and no abnormal findings in the remaining (66.7%). The histopathologic examination revealed nipple Paget's disease associated with an underlying intraductal carcinoma in nine cases (75%) and invasive ductal carcinoma in three cases (25%). Simple mastectomy was performed in six cases (51.5%) and modified radical mastectomy in five (45.5%). Three patients received post-operative radiation therapy and three (25%) endocrine treatment. One patient, diagnosed in an advanced stage, with brain metastasis, was treated with chemotherapy, but died three months later in the course of the disease. The remaining cases had no recurrences after a mean time of follow-up of 108 months.

Conclusion: Mammary Paget's disease is rare and should be considered in the differential diagnosis of a persistent nipple-areolar lesion, to enable early breast cancer detection and timely appropriate treatment.

Keywords: Paget's disease of the breast, eczematous lesions of the nipple, breast cancer

INTRODUÇÃO

A Doença de Paget da mama (DPM) é uma doença eczematosa crónica do complexo mamilo-areolar, que afeta cerca de 1-3%¹ de todos os cancros da mama. Está associado em 85-88% dos casos a uma neoplasia maligna subjacente,

carcinoma ductal invasivo ou *in-situ*¹. O pico de incidência da DPM situa-se entre os 50 e 60 anos, havendo no entanto casos diagnosticados entre os 26 e 88 anos¹.

Clinicamente manifesta-se por uma lesão persistente escamosa, eczematosa, vesicular ou ulcerativa, que se desenvolve no mamilo e se estende posteriormente para a aréola. É na sua maioria unilateral e está frequentemente associada a sintomas inespecíficos como dor, ardor ou prurido mamilares, que podem anteceder o diagnóstico histológico de DPM em 6 a 8 meses. Mais raramente podem

* Interna Complementar de Ginecologia/Obstetrícia

** Assistente hospitalar

*** Assistente hospitalar graduado

ocorrer corrimento ou retração mamilar. O diagnóstico diferencial inclui outras patologias que cursam com alterações mamilo-areolares, benignas (eczema de contato, dermatite radica, adenoma do mamilo) ou malignas (carcinoma escamoso da epiderme, carcinoma de células basais, melanoma superficial)^{1,2}.

O diagnóstico centra-se essencialmente em confirmar a DPM e identificar um possível cancro da mama subjacente. O estudo deve incluir o exame objetivo mamário e a realização de mamografia e ecografia mamária. Verifica-se a presença de uma massa palpável em cerca de 50% casos, de alterações mamográficas isoladas em 20% (microcalcificações suspeitas, massa, distorção arquitetural, retração mamilar, espessamento assimétrico do complexo mamilo-areolar) e ausência de massa e alterações imagiológicas em 25% casos¹. A ressonância magnética nuclear mamária deve ser considerada nos casos em que não se encontram alterações no exame objetivo ou na mamografia e na avaliação pré-operatória quando há possibilidade de efetuar terapêutica conservadora. O diagnóstico definitivo é histológico após a biópsia da lesão mamilo-areolar, sendo típica a presença de células malignas glandulares ductais intraepiteliais (células Paget) na epiderme do mamilo³. Poderá ainda ser necessário realizar biópsia dirigida, quando há uma massa subjacente ou alterações mamográficas associadas, fundamental para o diagnóstico correto e posterior orientação terapêutica¹.

A presença de DPM não altera o estadió do cancro da mama subjacente. Nos casos em que este não é identificado a DPM deve ser classificada como Tis (Paget)¹.

As opções terapêuticas incluem a mastectomia ou cirurgia conservadora da mama seguida de radioterapia (RT) pós-operatória, sendo o principal fator determinante para esta decisão a presença de massa palpável e/ou de alterações mamográficas. A opção conservadora apenas deverá ser considerada se a exérese do complexo mamilo-areolar e tumorectomia de cancro mama subjacente puder ser realizada com bons resultados cosméticos e obtenção de margens de segurança¹. A pesquisa de gânglio sentinela, a realização de linfadenectomia axilar e as recomendações quanto ao tratamento adjuvante local e sistémico baseiam-se nas características e estadió do cancro da mama subjacente^{1,4}.

O prognóstico relaciona-se com o estadió do carcinoma da mama associado. Os casos de DPM com cancro da mama subjacente e que se apresentam com massa palpável, geralmente estão associados a cancro invasivo e doença mais avançada (tumor de maiores dimensões,

dois terços com metástases axilares) e, portanto, a uma pior sobrevivência de cerca de 38-40% aos 5 anos². Os casos sem massa palpável à apresentação correspondem maioritariamente a casos de carcinoma *in-situ*, sendo a sobrevivência aos 5 anos de 92-94%^{3,5}.

O objetivo deste estudo foi a determinação das características clínicas, presença e tipo da neoplasia associada à DPM, assim como a avaliação das suas implicações terapêuticas e prognósticas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efetuado um estudo retrospectivo, com base na consulta dos processos clínicos de 12 pacientes com DPM seguidas no Serviço de Ginecologia da nossa Instituição, no período compreendido entre janeiro de 1988 e dezembro de 2011.

Procedeu-se à avaliação dos seguintes parâmetros: idade, alterações semiológicas mamárias, resultado de mamografia, estudo anátomo-patológico (confirmação diagnóstica de DPM, presença e tipo histológico de cancro da mama associado), tipo cirurgia efetuada, tratamento adjuvante realizado, tempo de follow-up e taxa de recidiva.

O programa estatístico aplicado foi o Statistical Package for Scientific Science (SPSS) versão 15.0. Foi utilizado o teste *chi-square* para comparar variáveis categóricas, tendo-se considerado $p < 0,05$ com significado estatístico.

RESULTADOS

Nas 12 mulheres com DPM analisadas, a idade média do diagnóstico foi de 64,1 ± 9,5 anos, apresentando-se a restante caracterização das doentes no Quadro I.

Clinicamente, 9 mulheres (75%) apresentavam alterações mamilo-areolares isoladas, tendo-se verificado que 3 (25%) apresentavam uma massa palpável associada. Registou-se apenas um caso sem alterações semiológicas. A mamografia realizada às 12 doentes revelou microcalcificações retromamílares em 3 mulheres (25%),

Quadro I - Caracterização das doentes (n=12)

	Média ± DP	Mínimo-Máximo
Idade no diagnóstico	64,1 ± 9,5	53 - 81
Paridade	2,3 ± 1,6	0 - 5
Menarca	13,4 ± 1,9	11 - 17
Menopausa	49 ± 3,6	41 - 54

Quadro II – Fatores preditivos de mau prognóstico

	Massa palpável (n=3)	p	Mamografia suspeita (n=4)	p
Cancro invasivo (n=3)	3 (100%)	0,001	1 (25%)	<i>ns*</i>
Metastização ganglionar (n=2)	2 (66,7%)	0,01	1 (25%)	<i>ns*</i>

* not significant

lesão sólida numa (8,3%), não apresentando alterações nas 8 restantes (66,7%). O estudo anátomo-patológico revelou doença de Paget mamilar associada a carcinoma ductal *in-situ* em 9 casos (75%) e carcinoma ductal invasivo em 3 (25%).

Onze pacientes foram submetidas a intervenção cirúrgica, tendo sido realizada mastectomia simples em 6 doentes (51,5%) e mastectomia radical modificada em 5 (45,5%). Três mulheres realizaram RT pós-operatória e outras quatro também realizaram terapêutica adjuvante por recetores hormonais positivos ou expressão de HER-2.

Uma paciente cuja doença foi diagnosticada no estadio IV, com identificação de metástase cerebral, realizou quimioterapia paliativa, tendo falecido 3 meses após o diagnóstico, na sequência de um quadro de hipertensão intracraniana por hidrocefalia. As restantes doentes foram seguidas em consulta no nosso serviço durante um tempo médio de follow-up de $107,6 \pm 24,8$ meses, não se tendo registado casos de recidiva durante este período.

Após a análise estatística da amostra, usando o teste *chi-square*, verificou-se que os casos que apresentavam massa palpável ao exame objetivo estavam associados a doença em estadio mais avançado (carcinoma invasivo, metastização ganglionar), com significado estatístico ($p < 0,05$), não se tendo encontrado a mesma associação estatística com os casos que apresentavam apenas lesão suspeita na mamografia (Quadro II).

DISCUSSÃO

A DPM é uma entidade clínica pouco frequente, como confirmámos na nossa instituição, em que se registaram apenas 12 casos durante um período de 14 anos. Segundo a literatura está quase sempre associada a um cancro da mama subjacente, carcinoma ductal *in-situ* ou invasivo, identificado na totalidade dos casos do nosso estudo.

Clinicamente a maioria das pacientes apresentava alterações mamilo-areolares isoladas (75%), tendo-se

registado apenas três casos com massa palpável associada e quatro com alterações mamográficas suspeitas, pelo que é fundamental que a DPM seja considerada no diagnóstico diferencial de uma alteração mamilo-areolar persistente.

Tradicionalmente o tratamento *standard* da DPM era a realização de mastectomia, com ou sem linfadenectomia axilar, dependendo do tipo histológico da neoplasia subjacente^{2,6}. Posteriormente surgiram vários estudos publicados que consideram, uma opção segura e suficiente, a realização de cirurgia conservadora seguida de RT pós-operatória, não existindo, no entanto, recomendações definitivas^{1,4}. Na nossa instituição, dependendo do resultado anátomo-patológico da biópsia pré-operatória, foi realizada mastectomia simples nos casos de carcinoma ductal *in-situ* e mastectomia radical nos casos de carcinoma ductal invasivo, tendo o tratamento adjuvante sido adequado ao estadio e características do cancro da mama subjacente.

Verificou-se que as pacientes com DPM e massa palpável foram aquelas em que foi diagnosticado carcinoma ductal invasivo subjacente e que se encontravam num estadio mais avançado, com metastização ganglionar axilar em dois destes casos. Estes resultados estão de acordo com o descrito na literatura^{1,7}, tendo-se verificado no nosso estudo que a presença de massa palpável nas pacientes com DPM está associada a doença mais avançada, com significado estatístico ($p < 0,05$). Embora na literatura esteja documentado a mesma relação para aquelas com alterações suspeitas na mamografia^{1,7}, este facto não se confirmou na nossa amostra ($p > 0,05$). Inversamente também se verificou que as pacientes com sinais de DPM e sem massa palpável à apresentação correspondiam aquelas com doença em estadios iniciais, tendo sido diagnosticado em todas, carcinoma ductal *in-situ* subjacente.

O prognóstico da DPM depende do tipo e estadio do cancro da mama subjacente. De um modo geral o prognóstico é mais favorável nas pacientes que não apresentam massa palpável associada e com carcinoma ductal

in-situ subjacente, tendo pior prognóstico, aquelas com carcinoma da mama ductal invasivo e com invasão ganglionar axilar^{1,2,3}. No nosso trabalho registou-se apenas um caso de mau prognóstico, diagnosticado em estadió avançado e correspondente a uma paciente que faleceu no decurso da evolução da doença. Nas restantes pacientes o prognóstico foi excelente, tendo sido seguidas na consulta externa da nossa instituição durante um tempo médio de follow-up de 108 meses, não se tendo registado até à data casos de recidiva.

Por fim podemos concluir que a DPM é rara e que está tipicamente associada a um cancro da mama subjacente, sendo por isso fundamental ser considerada no diagnóstico diferencial de uma alteração mamilo-areolar persistente, de modo a permitir a deteção neoplásica precoce e um tratamento adequado atempado.

BIBLIOGRAFIA

1. Sabel MS, Weaver DL – Paget Disease of the breast, in UptoDate Jun 2012. Available in: <http://www.uptodate.com>
2. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. In: Diseases of the breast. Ed. Lippincott-Raven; 1996: 870-876
3. Elston CA. Mammary Paget Disease. Medscape Reference, Oct 27, 2011. Available in: <http://emedicine.medscape.com/article/1101235.overview>
4. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskih I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, Rosali dos Santos G, Viale G, Luini A. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. Breast Cancer Research & Treatment 2008; 112 (3): 513-521
5. Calabresi P, Schein P. In: Medical Oncology (second edition). McGrawHill; 1993: 219,823
6. Bereck JS. In: Novak Tratado de Ginecologia (13ª edição). Editora Guanabara Koogan; 2005: 1299
7. Zakaria S, Pantvaitya G, Gjosh K, Degnim AC. Paget's disease of the breast: accuracy of preoperative assessment. Breast Cancer Research & Treatment 2007; 102 (2): 137-142