

Estudo anatomoclínico do carcinoma de Paget da mama

Anatomicoclinical study of Paget's carcinoma of the breast

Resumo

O objetivo deste trabalho foi estudar os múltiplos aspectos do carcinoma de Paget da mama. Patologia especial e rara, foi abordada dos pontos de vista clínico, anatomopatológico e terapêutico, chamando a atenção dos oncologistas. Foram estudados retrospectivamente 98 pacientes no período de janeiro de 1980 a dezembro de 1998. Avaliamos incidência, idade, estadiamento clínico, diagnóstico, anatomia patológica e tratamento. Dos 6.303 casos de câncer de mama tratados, a incidência do carcinoma de Paget foi de 1,55%, sendo 97 do sexo feminino e um do sexo masculino. A idade variou entre 20 e 90 anos, com média de 56,9 anos; o pico mais alto de frequência foi observado na faixa etária de 50 a 60 anos (32,6%). O estadiamento clínico adotado foi baseado no sistema TNM, de acordo com a presença ou a ausência de lesão cutânea e com o tamanho do tumor quando presente. O diagnóstico foi sempre feito através de biópsia das lesões do complexo areolomamilar. A célula de Paget é descrita como célula grande de origem glandular, citoplasma abundante, vacuolizado, descolorado e pálido; o núcleo é grande, vesicular, hiper Cromático, proeminente e irregular em forma e tamanho, com variável número de mitoses, achados que evidenciam o caráter maligno dessas células. Dos 98 casos estudados, 77 (78,57%) evidenciavam a doença e 21 pacientes (21,42%) eram portadoras de carcinoma de Paget subclínico. Apresentavam somente lesão cutânea no complexo areolomamilar 31 casos (31,63%) e 67 (68,37%) apresentavam tumor palpável. A metástase axilar foi observada em dois casos (2,04%) no grupo que apresentava só lesão cutânea. No grupo com tumor, foi observada em 53,73% dos casos. Quanto ao tratamento, a cirurgia é a melhor terapêutica, sendo a mastectomia do tipo Patey-Merola a preferida pela maioria dos autores. Radioterapia, quimioterapia e hormonoterapia são utilizadas como tratamento complementar, quando a opção é a cirurgia conservadora e nos casos avançados. A extensão da cirurgia depende de cada situação clínica e estadiamento, sendo a presença ou a ausência de tumor palpável o parâmetro discriminador. O carcinoma de Paget da mama, embora de baixa incidência, possui grande importância na oncologia mamária. Apesar da exuberância dos sinais clínicos, há inaceitável retardamento no diagnóstico. A maioria das lesões está sempre associada ao carcinoma ductal infiltrativo.

Abstract

This is a study of the various aspects of Paget's carcinoma of the breast. This special and rare pathology was approached through a clinical, pathological and therapeutic point of view, calling the attention of oncologists. Ninety eight patients were retrospectively studied, during the period of January, 1980 and December, 1998. Of the 6.303 cases of breast cancer studied, the incidence of Paget's carcinoma was 1.55% (97 women and one man). Ages varied between 20 and 90 with an average of 56.9 years, and the higher incidence was between the ages of 50 and 60 (32.6%). The clinical stages were based on the TNM system according to the presence or absence of skin lesions and the size of the tumor when present. Diagnosis was always made based on biopsies of the nipple. Paget's cell is described as a cell of glandular origin, abundant cytoplasm, vacuolized, discolored and pale, with a large nucleus, hyperchromatic and irregular in shape and size, with differing numbers of mitosis which demonstrate the malignant characteristic of these cells. Of the 98 cases studied, 77 (78.57%) presented clinical Paget's carcinoma and 21 cases (21.42%) were subclinical Paget's carcinoma. Thirty one cases (31.63%) presented nipple skin lesions only and 67 cases (68.37%) presented palpable tumors. Axillary metastases were found in two cases (2.04%) in the group which presented skin lesion only, whereas in the palpable tumor group the percentage was 53.73%. As far as treatment is concerned, surgery is the best therapeutic and a Patey-Merola mastectomy is the preferred technique. Radiotherapy, chemotherapy and hormone therapy are used as complementary treatment when conservative surgery is used and in the advanced cases. The extent of surgery depends on each clinical situation but the determining factor is the presence or absence of a palpable tumor. Paget's carcinoma of the breast, although of low incidence, is of great importance in breast cancer. Despite its clinical symptoms, there is an unacceptable delay in diagnosis. The majority of lesions are always associated with infiltrating ductal carcinoma.

Aceito para publicação em setembro de 2002.

Trabalho realizado no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC) e no Centro de Avaliação em Mastologia (CAM) da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp. Aprovado pelo Comitê de Ética do IBCC em 14/12/1998.

José Costa de Andrade
Laurival A. De Luca
João Carlos Sampaio Góes
Cynthia Aparecida B. T. Osório
Pedro Gameiro
Nídia Fabrega de Donoso

Unitermos

Carcinoma
Doença de Paget da mama
Carcinoma de Paget
Complexo areolopapilar

Key words

Carcinoma
Paget's disease of the breast
Paget's carcinoma
Nipple

Introdução

Sir James Paget (1814-1899) foi eminente médico dotado de talento incomum. Estudou anatomia e fisiologia antes de voltar-se para o exercício clínico, notabilizando-se por notáveis contribuições científicas no campo dos tumores ósseos, do pênis e da glândula mamária. Sua longa existência foi plena de êxito e de reconhecimento público. Enterrado na Abadia de Westminster, seus restos mortais encontram-se ao lado dos maiores vultos da ciência e das artes do Reino Unido.

Velpeau, em 1856 descreveu, pela primeira vez, erupções cutâneas do mamilo, que comparou ao morango ou à framboesa, porém não os associou ao câncer da mama subjacente. Em 1874, Paget descreveu lesões semelhantes, de aspecto variável, comprometendo o complexo areolomamilar sob forma de processos eczematóides, descamativos, formando crostas ou vertendo exsudação copiosa. Pela primeira vez associou-as à presença de neoplasia maligna. Não descreveu a histopatologia da doença, mas sugeriu que a doença cutânea induz à degeneração carcinomatosa. Jacobeus (1904) descobriu a origem das células características do carcinoma de Paget, que passaram a ser designadas como células de Paget, e admitiu, corretamente, surgir a doença nos ductos mamários, dos quais propaga-se para a derme^(4, 5, 9, 10).

Objetivos

O objetivo deste artigo é o estudo das várias nuances clínicas e anatomopatológicas do carcinoma de Paget, tendo como substrato considerável casuística. Esta doença, intrigante do ponto de vista clínico e controversa em seus aspectos anatomopatológicos, merece dos mastologistas e especialistas afins atenção e atualização continuadas.

Metodologia

Entre 6.303 neoplasias malignas da mama registradas no IBCC, 98 (1,55%) corresponderam ao carcinoma de Paget e foram retrospectivamente analisadas. O estadiamento clínico teve como base o sistema TNM adotado pela União Internacional Contra o Câncer⁽¹⁷⁾.

Dividimos as pacientes em dois grupos, conforme a presença ou a ausência de tumor palpável. Quando não havia lesão palpável, as peças cirúrgicas fixadas em formol foram submetidas a cortes microscópicos segundo processamento padrão e coradas por hematoxilina e eosina. As mamas que continham o tumor foram seccionadas com intervalos de 1cm da extremidade lateral para a medial. O segmento contendo o complexo areolomamilar foi submetido a cortes longitudinais com 3mm a 4mm de

espessura, na profundidade adequada, segundo a localização do tumor. Cada corte media 3cm de extensão, correspondendo à superfície da lâmina. Quando o corte era maior, o restante englobando a lesão era estendido em outra lâmina.

Se a lesão do mamilo era aparente, realizávamos vários cortes longitudinais no nível do complexo areolomamilar com 3mm a 4mm de espessura, a partir da região lateral para a central, em número proporcional ao tamanho da lesão. O diagnóstico histológico teve como base o encontro das células de Paget consideradas patognômicas deste carcinoma.

Resultados

A idade variou entre 20 e 90 anos (média de 56,9), com pico de maior incidência entre 50 e 60 anos, correspondendo a 32 pacientes (32,6%). Dos 98 pacientes, 97 eram do sexo feminino e um do sexo masculino. O estadiamento está expresso na **Tabela**.

De 31 casos (31,4%) com lesão cutânea e sem tumor palpável, em seis (19,3%) o carcinoma limitava-se ao complexo areolopapilar, 17 (54,9%) tinham extensão intraductal, oito (25,8%) revelaram invasão e, destes, dois (6,4%) apresentavam metástases em axila. Em nenhum destes casos havia linfonodos axilares palpáveis. Entre os 67 casos com tumor palpável, foram detectadas metástases axilares em 35 (52,2%). Associação com carcinoma infiltrativo foi verificada em 63 (94%), e quatro (5,9%) só tinham componente intraductal. Se considerarmos o número global de pacientes, com e sem lesão palpável, foi observada invasão em 70 casos (71,4%). Lesões *in situ* foram detectadas em 22 (22,4%) e lesões cutâneas isoladas, em seis pacientes (6,1%).

O tratamento variou segundo o estadiamento clínico. Cirurgia exclusiva foi realizada em 38 casos (38,7%). As demais pacientes foram submetidas a cirurgia associada a diversas formas de tratamento adjuvante. Entre os procedimentos cirúrgicos foram realizadas 58 mastectomias sub-radicaais do tipo Patey, 15 mastectomias simples, oito setorectomias, oito mastectomias radicais do tipo Halsted, duas mastectomias sub-radicaais do tipo Madden e só biópsias em nove casos. O seguimento foi possível em 57 pacientes durante período variável entre 12 e 130 meses (média de 20 meses).

Discussão

O carcinoma de Paget é raro; verificamos incidência de 1,5% entre neoplasias malignas da mama, o que confere com outras observadas nas literaturas nacional⁽²⁾ e estrangeira^(4, 8).

A doença aparenta lesões eczematóides, formando crostas ou úlceras, confinadas a aréola e mamilo, com

células de coloração pálida muito característica presentes no interior da epiderme do mamilo. A histogênese é mal conhecida. Estudos ultra-estruturais e imunoistoquímicos não foram suficientes para confirmar se as células de Paget têm origem na epiderme ou se surgem no epitélio ductal, estendendo-se deste até a pele. A maioria dos autores é favorável a esta segunda hipótese^(1, 8).

Do ponto de vista clínico pouco há a acrescentar à descrição original de Paget⁽¹⁰⁾. As lesões limitam-se ao mamilo ou se estendem à aréola e à pele circunvizinha. Começa com erupção e formação de pequena crosta com intensa reação eritematosa. Às vezes apresenta aspecto em *carne viva*, finamente granular, como se a pele fosse retirada (**Figuras 1 a 8**). A lesão é seca ou provoca exsudação copiosa clara ou amarelada e viscosa. Habitualmente há prurido, dor e descarga papilar sanguinolenta. A bilateralidade é excepcional. Um terço dos casos apresentados neste trabalho não apresentava tumor palpável.

Tabela – Estadiamento

	Nº de casos
Estádio 0	
T1s N0 M0	31
Estádio I	
T1 N0 M0	9
Estádio IIa	
T1 N1 M0	2
T2 N0 M0	8
Estádio IIb	
T2 N1 M0	7
T3 N0 M0	2
Estádio IIIa	
T2 N1 M0	7
T2 N2 M0	5
T3 N2 M0	2
Estádio IIIb	
T4 N0 M0	2
T4 N1 M0	6
T4 N2 M0	11
Estádio IV	
T2 N1 M1	1
T4 N1 M1	2
T4 N2 M1	3

Possivelmente, a ausência de nódulos, a suspeita clínica de simples dermatite e a relutância em realizar biópsia têm como resultado o atraso do diagnóstico em muitos meses^(3, 6). A mamografia é fundamental para identificar lesões subclínicas, localizar e avaliar a extensão das neoplasias subjacentes às lesões cutâneas do complexo areolomamilar. A ultra-sonografia tem as mesmas indicações previstas no diagnóstico de tumores mamários.

O diagnóstico definitivo é realizado mediante biópsia da lesão no mamilo ou na aréola, feita em profundidade suficiente para incluir ductos mamários. O encontro das células de Paget é patognomônico. Apesar da precocidade dos sintomas e sinais, repetimos que o diagnóstico costuma atrasar em seis a 13 meses em comparação com um a dois meses para o carcinoma ductal habitual. As células de Paget são grandes e têm abundante citoplasma de cor pálida. O núcleo é de volume irregular, rico em mucina, vacuolizado e proeminente. O número de mitoses é variável, destacando o



Figura 1: Aspecto granular grosseiro com destruição do complexo areolomamilar



Figura 2: Aspecto granular papular comprometendo a aréola e estendendo-se à pele adjacente

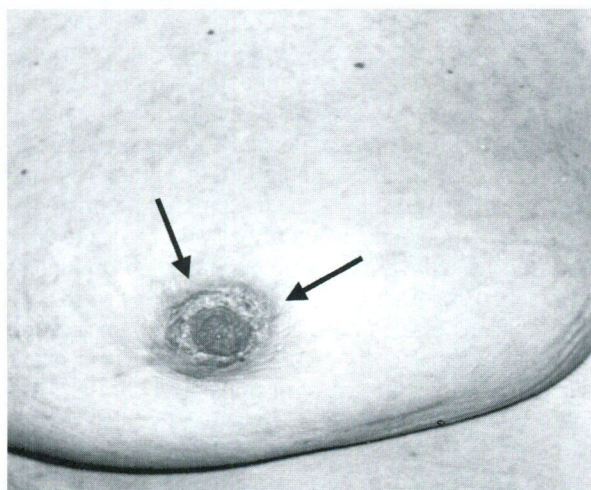


Figura 3: Lesão periareolar ulcerativa

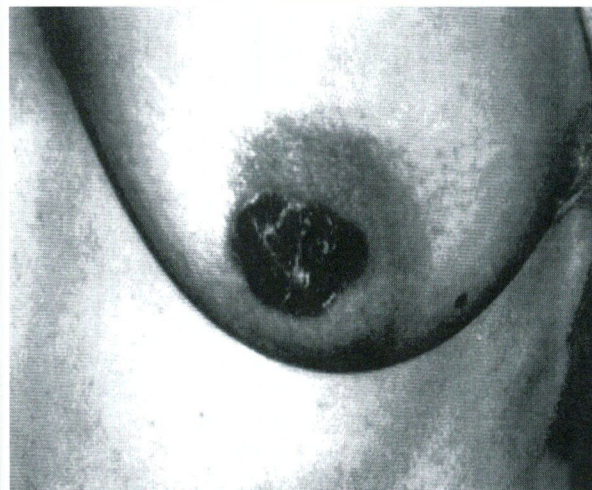


Figura 4: Lesão hipertrófica com formação de crostas e destruição do complexo areolomamilar

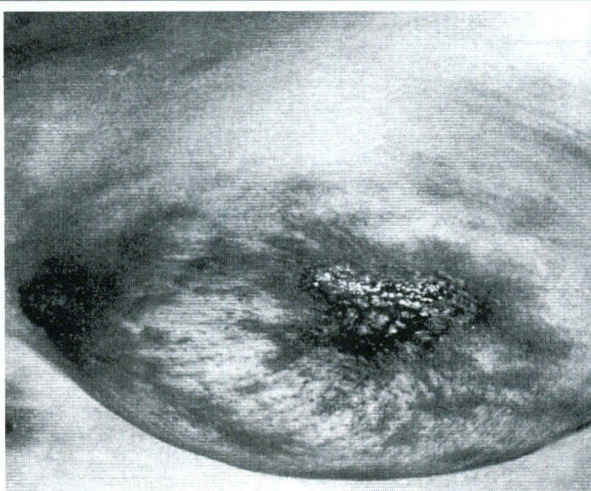


Figura 5: Lesão ulcerativa extensa da aréola com disseminação cutânea

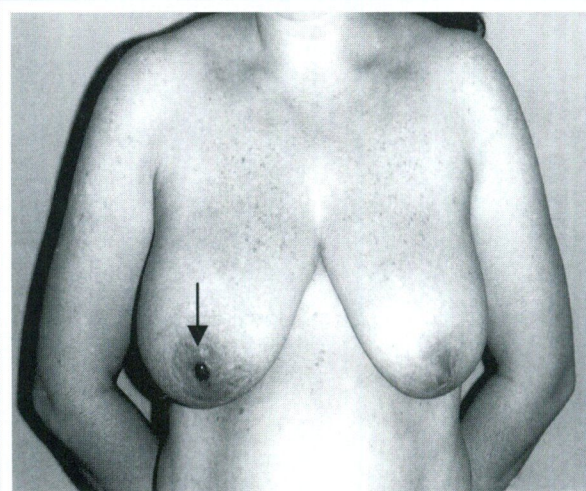


Figura 6: Carcinoma de Paget do mamilo respeitando a aréola



Figura 7: Lesão ulcerada do complexo areolomamilar em mama acessória



Figura 8: Carcinoma de Paget bilateral

caráter maligno destas células. Elas se espalham pela superfície dérmica ou agregam-se na sua profundidade. Hiperplasia epitelial e hiperqueratose estão associadas em graus variáveis (**Figuras 9 a 14**). A pele costuma revelar infiltrado linfocitário moderado a intenso. Se na biópsia faltam células epidérmicas, deve ser repetida, porque o infiltrado inflamatório e o exsudato purulento não são suficientes para o diagnóstico. As lesões proliferativas intraductais associadas ao carcinoma de Paget são dos subtipos sólido ou comedo, podendo encontrar-se focos dos subtipos cribriforme ou papilífero. As lesões invasivas não diferem do padrão histológico habitual.

O diagnóstico diferencial inclui diversas lesões cutâneas como dermatites eczematosas, papiloma florido do mamilo, adenoma seringomatoso, doença de Bowen, mastite granulomatosa idiopática⁽⁴⁾ e melanoma. As características histopatológicas destas doenças permitem o diagnóstico diferencial sem maior dificuldade. Entretanto, numa delas, no

melanoma, o diagnóstico pode ser difícil. Alguns melanomas não contêm pigmento melânico, ao passo que algumas células de Paget incorporam melanina e outras não têm mucina. A presença de receptores de estrogênios exclui a possibilidade de melanoma. As colorações especiais de mucicarmim, *alcian-blue* e PAS, que detectam mucina, são fáceis de realizar e reforçam o diagnóstico das células de Paget.

Do ponto de vista anatomoclínico salientamos que, dos 98 casos que estudamos, 77 (78,5%) apresentavam lesões inflamatórias ou úlceras limitadas ao complexo areolomamilar ou que se estendiam à pele adjacente. As 21 restantes tinham doença subclínica; seu diagnóstico foi feito mediante encontro das células de Paget na epiderme do mamilo durante o exame anatomopatológico de peças cirúrgicas cujo diagnóstico primário era de câncer de mama.

Em mulheres que apresentavam lesão cutânea sem tumor palpável (31 casos) encontramos metástases axilares em duas. Haagensen observou metástase axilar em um



Figura 9: Células de Paget com extensa vacuolização e núcleos pleomórficos, H-E 40x



Figura 10: Célula de Paget na derme, H-E 40x



Figura 11: Células de Paget disseminadas na pele, H-E 40x

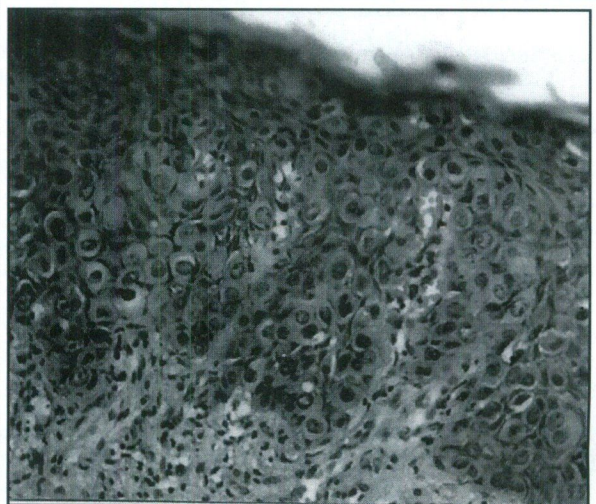


Figura 12: Carcinoma de Paget ocupando toda a epiderme, H-E 20x

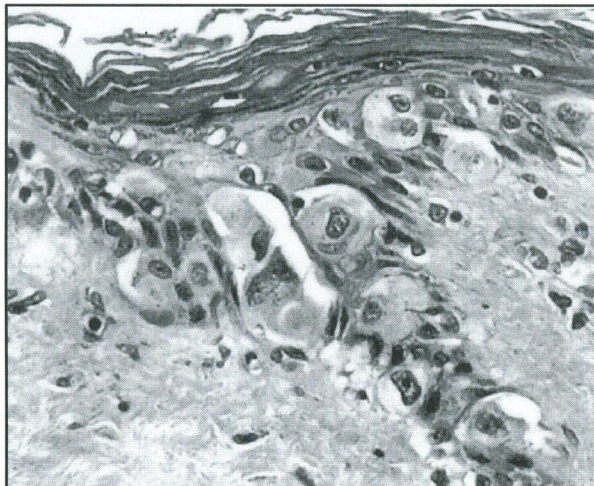


Figura 13: Células de Paget invadindo a epiderme

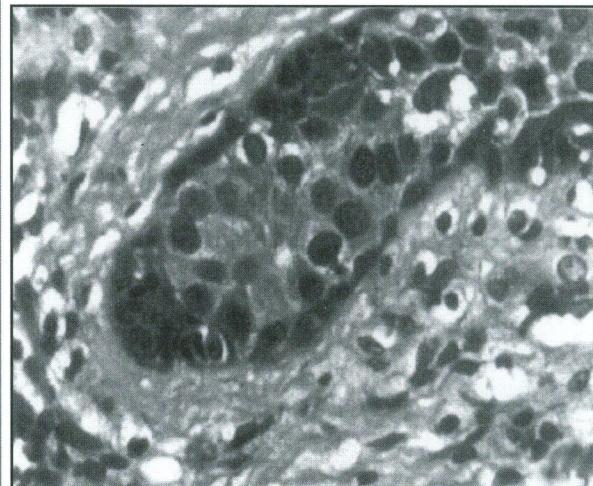


Figura 14: Ducto com lesão proliferativa pleomórfica de alto grau associada ao carcinoma de Paget, H-E 20x

de 19 casos⁽⁷⁾; Ashikari, em 13%⁽¹⁾ e Salvadori, em nenhum caso⁽¹⁴⁾. Portanto, não sendo possível excluir extensão à axila, é recomendável pelo menos amostragem cirúrgica dos linfonodos ou exame do linfonodo sentinela⁽⁵⁾. A presença de tumor palpável aumenta muito o índice de metástases axilares. Neste estudo a incidência foi de 53,7%, semelhante à referida na literatura, que varia entre 60% e 84%^(1, 3, 9).

Em relação ao tratamento, a melhor opção é a cirurgia, cuja técnica se aplica a cada caso. A escolha do tratamento conservador ou radical obedece aos mesmos preceitos observados no tratamento do câncer ductal. A mesma orientação se aplica às indicações de radioterapia, quimioterapia e endocrinoterapia⁽⁶⁾.

O prognóstico é estribado em três fatores anatomopatológicos: ausência de invasão, volume de tumor e comprometimento da axila. Não tivemos como objetivo a aná-

lise do prognóstico dos casos estudados, porque o *follow-up* curto, de 20 meses em média, não a permitiu.

Conclusões

O carcinoma de Paget é raro, mas é de considerável interesse em mastologia. A origem e o modo de propagação das células de Paget não são bem conhecidos. A maioria das lesões cutâneas se associa à neoplasia ductal invasiva. As células de Paget são patognomônicas. Sempre que resisten-tes ao tratamento clínico, as lesões eritematosas do complexo areolomamilar devem ser submetidas a biópsia. A incidência de casos subclínicos, relativamente alta (21,4%), indica detalhado estudo anatomopatológico do mamilo e da aréola em todo carcinoma de mama submetido a mastectomia. Os tratamentos, cirúrgico e adjuvante, variam segundo o estadiamento e os diversos parâmetros anatomoclínicos.

Referências bibliográficas

- ASHIKARI R, PARK K, HUVOS AG. Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970; 26: 680-5.
- BASÉGIO DL. Câncer de mama. Cap. 30. Rio de Janeiro: Ed. Revinter. 1988; 257-61.
- BLAKE C, BLAND KI. Unusual lesions and their management. *Surg Clin North Am* 1990; 70: 963-75.
- ERHAN Y, VERAL A, KARA E *et al.* A clinicalpathologic study of rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *Breast* 2000; 10: 52-7.
- FRANCIS A, HARRIES SA. Intraoperative axillary lymph node assessment in breast cancer. *Breast* 2000; 9: 88-90.
- GOLDHIRSCH A, GLICK JH, GELBER RD *et al.* Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817-27.
- HAAGENSEN CD. Doenças da mama. Cap. 44. São Paulo: Ed. Roca. 1989; 777-801.
- LISTON J. Are too many cancers missed at assessment? *Breast* 2000; 9: 201-7.
- ORTIZ A, HIDALGO C, MORENO-COLLADO C. Sir James Paget. La enfermedad de Paget y otras contribuciones a la medicina. *Gac Med Méx* 1996; 132: 631-6.
- PAGET J. Diseases of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Bartholomews Hosp Rev* 1874; 10: 87-9.
- RAYNE SC, SANTA CRUZ DJ. Anaplastic Paget's Disease. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 1085-91.
- ROSEN PP. Breast Pathology. Ch 34. Ed. Lippincott-Raven. 1997; 493-506.
- SAGEBIEL RW. Ultrastructural observations on epidermal cells in Paget's disease of the breast. *Am J Pathol* 1969; 57: 49-65.
- SALVADORI B, FARISELLI G, SACCOZZI R. Analysis of 100 cases of Paget's disease of the breast. *Tumori* 1976; 62: 529-36.
- SCULLY C, LEVERS BGH. The person behind the eponym: Sir James Paget. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 375-6.
- SILVA NETO JB, GIANNOTTI O, MORIOKA H, BORDIN N. Carcinoma de Paget da mama. Considerações clinicopatológicas sobre 85 casos. *Rev Assoc Méd Bras* 1986; 32: 165-8.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. TNM - Classificação dos Tumores Malignos. 5ª ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/Inca. 1998.

Endereço para correspondência

José Carlos de Andrade
Departamento de Ginecologia e obstetria da
Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp - Rubião Jr.
CEP 18618-970 - Botucatu-SP
Tel.: (14) 6802-6063