

Alfredo Carlos Simões
Dornellas Barros

Doença de Paget da papila mamária

Doença de Paget (DP) é a presença de células malignas do epitélio glandular na papila mamária (células de Paget), provocando lesão descamativa ou erosiva no local. Pode ou não estar associada a carcinoma subjacente intramamário, palpável ou não-palpável, *in situ* ou infiltrativo.

Quando a DP estiver restrita à papila na forma de carcinoma ductal *in situ*, sem outra lesão, ela é classificada pelo sistema TNM (Tumor, linfógeno e Metástase) como Tis (Paget). Quando estiver associada a um outro tumor, ela passa a ser classificada de acordo com a forma e extensão deste tumor; neste caso, o laudo anatomopatológico pode referir a ocorrência de disseminação pagetóide para a papila.

A DP foi descrita em 1887 por Paget, que descreveu o quadro de erupção ou ulceração da papila mamária com características de eczema crônico, que se acompanha em poucos anos do aparecimento do câncer de mama.¹ Em 1904, Jacobaeus estabeleceu que a doença era, na verdade, um adenocarcinoma de mama com disseminação canalicular das células em direção à papila.²



Figura 1. Lesão ulcerada de papila mamária provocada por doença de Paget.

A frequência da DP entre todos os tipos de câncer de mama é baixa e corresponde a aproximadamente 2% dos casos.³ É quase sempre unilateral, mas têm sido descritos casos de bilateralidade. A faixa etária mais comumente afetada é dos 50 aos 70 anos, semelhante a do carcinoma usual. Já foram publicados casos excepcionais no sexo masculino.

QUADRO CLÍNICO

Normalmente o quadro inicia-se com o aparecimento de lesão eritematosa e descamativa, lembrando eczema ou psoríase, em uma das papilas mamárias. Sintomas de prurido ou ardência local podem ser referidos e, às vezes, ocorre sangramento.⁴

Na evolução do processo podem ocorrer inversão, espessamento, erosão ou ulceração do mamilo (*Figura 1*), e extensão da lesão à aréola.

Aproximadamente metade dos casos é acompanhada de nódulo de mama palpável.

DIAGNÓSTICO

A mamografia e a ultra-sonografia devem sempre ser solicitadas e, embora não apresentem achados específicos, são importantes para se pesquisar nódulos ou microcalcificações intramamárias concomitantes. Quando presentes, as microcalcificações costumam dispor-se em fila nos ductos. Mas deve ser lembrado que a sensibilidade da propedêutica imaginológica mamária no diagnóstico de lesões subclínicas intraparenquimatosas pode ser aumentada com a ressonância magnética, a qual é fortemente recomendada quando se planeja efetuar tratamento cirúrgico conservador da mama, com o objetivo de descartar focos ocultos carcinomatosos (*Figura 2*).⁵

O diagnóstico diferencial da lesão papilar deve ser feito principalmente com eczema e dermatite de contato, condições em que o acometimento amide é bilateral. No eczema é comum que as alterações restrinjam-se

às aréolas, sem afetar as papilas. Outras situações que se deve ter em mente para diagnóstico diferencial são reação actínica após quadrantectomia e radioterapia e carcinoma de tecido epitelial escamoso *in situ* (doença de Bowen).

O diagnóstico definitivo é feito por biópsia da papila mamária e é recomendável fazê-la mediante ressecção em cunha da papila com bisturi para obtenção de material representativo.⁶ Havendo nódulo palpável, este deve ser biopsiado (biópsia de fragmento), e áreas suspeitas não-palpáveis reconhecidas por métodos de imagem obrigatoriamente têm que ser biopsiadas, por mastotomia, biópsia de fragmento ou biópsia cirúrgica radioguiada ou orientada por fio-guia.

Sob o ponto de vista anatomopatológico, a doença é caracterizada pela presença das células de Paget com tropismo para o epitélio queratinizado da epiderme da papila mamária (Figura 3). As células de Paget são grandes, claras, com citoplasma abundante, núcleos grandes e nucléolos proeminentes e localizam-se próximas à membrana basal. Acredita-se que sua origem ocorra em lesões intramamárias que, por motivos desconhecidos, disseminam essas células em direção centrípeta para a papila.

Quando existe carcinoma ductal *in situ* associado, este geralmente é do tipo comedo de alto grau ou sólido; quando associado for com tumor invasivo, é comum neoplasia pouco diferenciada com origem em um dos ductos principais subareolares. Havendo nódulo palpável, detecta-se carcinoma infiltrativo associado às lesões de papila em 90% dos casos, e não havendo, em 30%. Áreas de carcinoma ductal *in situ* quase sempre estão presentes na DP, na papila, nos ductos subareolares ou no parênquima. Kothari e cols. apresentaram 70 casos de carcinoma de Paget tratados por mastectomia e notaram 41% de carcinomas multifocais no mesmo quadrante e 34% de multicentricidade em quadrantes distintos nesta série de pacientes.⁴

Na DP, a maioria (70%) dos casos não apresenta receptores hormonais de estrogênio ou progesterona. Mas cerca de 90% expressa fortemente a oncoproteína induzida pelo oncogene (HER-2).⁷ O padrão dos marcadores moleculares genéticos, proliferativos e hormonais é o mesmo nas células de Paget mamilares e nos carcinomas subjacentes, reforçando a teoria histogenética da origem intra-mamária com disseminação posterior para a papila. Como existem casos de DP mamilar sem carcinoma subjacente, é possível que algumas vezes exista exclusivamente neoplasia intra-epidérmica.

TRATAMENTO

Tradicionalmente o tratamento cirúrgico para a DP sempre foi a mastectomia, considerando-se a possibilida-

de de lesões extensas, multifocais ou multicêntricas. Os índices de cura relatados são de praticamente 100% para casos só com lesões *in situ*, e inversamente proporcionais ao diâmetro tumoral e grau de comprometimento axilar nas lesões infiltrativas. Porém, com a consagração da ressecção segmentar de mama seguida de radioterapia para carcinomas iniciais, passou-se também a considerar a possibilidade deste tipo de procedimento na DP.

Não existem estudos conclusivos a respeito. Na maior casuística sobre DP já publicada, procedente do M.D. Anderson Cancer Center, Kawase e cols.⁸ relataram a experiência com 104 casos. Noventa e dois (88,5%) foram tratados por mastectomia e 12 (11,5%), por cirurgia conservadora da mama. Não constataram diferença de sobrevida global e livre de doença nos grupos tratados pelas diferentes cirurgias.

Quando se opta pelo procedimento conservador, advoga-se a remoção completa do complexo aréolo-papilar através de incisão circular ou elíptica e exérese de um cone de tecido central subjacente com pelo menos 3 cm de profundidade.⁹ Nessa circunstância, recomendam-se cui-

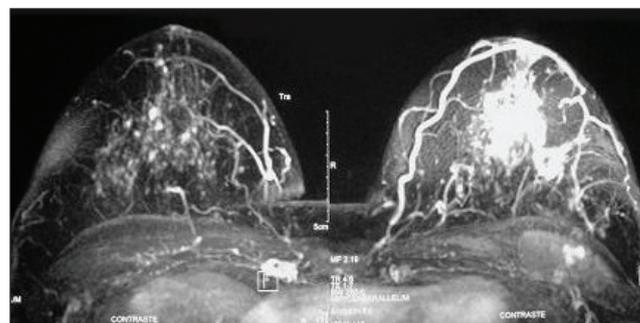


Figura 2. Ressonância magnética mostrando área de realce anômalo intramamário em caso de doença de Paget na papila, cujo exame microscópico revelou ser carcinoma ductal infiltrativo intraglandular, não visualizado na mamografia.

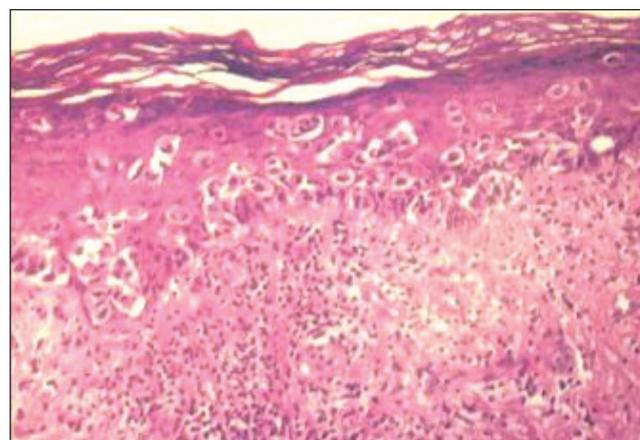


Figura 3. Aspecto microscópico da doença de Paget, com células características no epitélio da papila mamária (hematoxilina-eosina, HE-100 X). (Cortesia da Dra. Cristiane Nimir, Laboratório Diagnóstika).

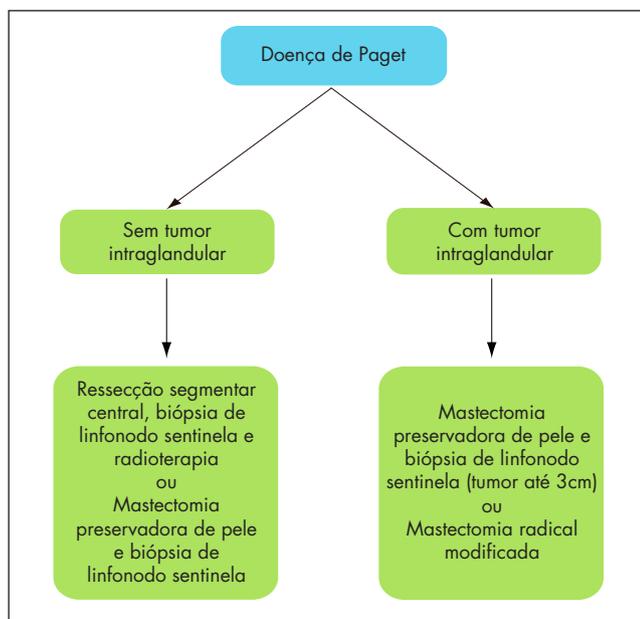


Figura 4. Algoritmo de conduta para doença de Paget.

dados exames de imagem prévios (incluindo ressonância magnética) para seleção de casos de cirurgia conservadora e exclusão de foco tumoral intraparenquimatoso e avaliação intra-operatória das margens cirúrgicas. A radioterapia complementar deve ser indicada para redução da chance de recidivas locais.

Os resultados estéticos da ressecção segmentar central geralmente não são satisfatórios em virtude do achatamento mamário, exceto em mamas volumosas. Além do mais, devido ao risco do tratamento incompleto pela

multifocalidade, particularmente temos preferência por tratar a DP através da mastectomia preservadora de pele, mediante incisão circular central, seguida da reconstrução mamária imediata.¹⁰ Nesta conduta, não preconizamos radioterapia complementar. A *Figura 4* apresenta algoritmo de conduta para o tratamento de DP.

Linfonodos axilares estão comprometidos em 10% a 20% dos casos. Embora não existam grandes casuísticas analisando a validade da biópsia de linfonodo sentinela na DP, apenas relatos isolados mostrando sua confiabilidade, temos praticado biópsia do linfonodo sentinela e a dissecação axilar seletiva de rotina, excluindo-se apenas casos com tumores intramamários maiores que 3 cm.

A terapia sistêmica baseia-se no tamanho da lesão carcinomatosa, nos seus marcadores moleculares e no estado axilar. Não difere em linhas gerais da conduta oferecida para outras formas de carcinoma de mama.

Alfredo Carlos Simões Dornellas Barros. Professor titular da Disciplina de Mastologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro (Unisa). Coordenador do Núcleo de Mastologia do Hospital Sírio Libanês.

INFORMAÇÕES

Local onde foi desenvolvido o trabalho: Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro.

Endereço para correspondência:

Rua Dr. Renato Paes de Barros, 750 — cj. 35

São Paulo (SP) — CEP 04530-001

Tel. (11) 3071-2331 — (11) 3071-2984 — Fax (11) 3078-1763

E-mail: clinab@terra.com.br

Fontes de fomento: nenhuma.

Conflitos de interesse: nenhum.

REFERÊNCIAS

- Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Barth Hosp Rep.* 1874;10:87-9.
- Jacobaeus HC. Paget's disease und sein Verhältniss zum Milchdrüsenkarzinom. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 1904;178:124-42.
- Chaudary MA, Millis RR, Lane EB, Miller NA. Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat.* 1986;8(2):139-46.
- Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer.* 2002;95(1):1-7.
- Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, Hylton NM, Kinkel K. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol.* 2005;40(6):363-7.
- Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg.* 1998;187(2):171-7.
- Fu W, Loboock CA, Silberberg BK, Chelladurai M, Young SC. Molecular markers in Paget disease of the breast. *J Surg Oncol.* 2001;77(3):171-8.
- Kawase K, Dimairo DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(5):391-7.
- Pezzi CM, Kukora JS, Audet IM, Herbert SH, Horvick D, Richter MP. Breast conservation surgery using nipple-areolar resection for central breast cancers. *Arch Surg.* 2004;139(1):32-7; discussion 38.
- Piekarski J, Jeziorski A, Baklinska M, Szymczak W, Zadrozny M, Berner J. Patients with Paget disease of nipple and with palpable mass in breast have unfavorable prognosis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2004;23(1):33-7.

Data de entrada: 05/10/2006

Data da última modificação: 23/10/2006

Data de aceitação: 3/8/2007

RESUMO DIDÁTICO

- A doença de Paget na papila mamária é uma forma de neoplasia de mama que simula alterações eczematosas.
- O diagnóstico da doença de Paget deve ser feito preferencialmente mediante biópsia em cunha com bisturi.
- O tratamento cirúrgico da doença de Paget deve ser planejado após minucioso estudo por imagem de mama para identificar um carcinoma subjacente.
- O tratamento sistêmico adjuvante para a doença de Paget não difere do convencional para o câncer de mama.