



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
CENTRO MEDICO LA RAZA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ENFERMEDAD DE PAGET DE GLÁNDULA MAMARIA
"CORRELACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA"
INCIDENCIA ACTUAL EN EL H.G.O. No. 3 C.M.N
LA RAZA EN EL PERIODO COMPRENDIDO
DE 1985 A 1992

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA**

PRESENTA EL
DR. OSCAR GARNICA CHÁVEZ



MÉXICO D.F.,

FEBRERO DE 1994



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

A MI ESPOSA E HIJA:

DIANA LORENA MORALES DE GARNICA
JESICA ANDREA GARNICA MORALES

Por la dicha de ser su hijo
y por la educación que me
han brindado, me siento
orgullosamente de entregarles
este fruto que un día
sembraron.

A MIS PADRES:

OFELIA CHÁVEZ DE GARNICA
FRANCISCO GARNICA RODRÍGUEZ

Por la dicha de ser su hijo
y por la educación que me
han brindado, me siento
orgullosamente de entregarles
este fruto que un día
sembraron.

A MIS HERMANOS Y HERMANAS:

FRANCISCO, HUGO Y CINTHIA

Por su comprensión y
cariño que he recibido
durante mi formación
profesional.

AGRADECIMIENTOS

Deseo aprovechar este espacio para agradecer a todas aquellas personas que de alguna u otra forma, han intervenido en el desarrollo de este trabajo:

Compañeros, Maestros, Bibliotecarios, Personal de Anatomía Patológica del H.G.O. No.3 C.M.N. LA RAZA y muy en especial a mi coordinador de Tesis Dr. Fidel Navarro Muñoz, ya que sin su colaboración, hubiera sido imposible la realización de este trabajo.

Por ultimo, nuevamente agradezco a mi esposa e hija por su apoyo y estímulo, para hacer realidad este objetivo profesional.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
OBJETIVOS.....	6
HIPÓTESIS.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
RESULTADOS.....	9
Variedad Histopatológica de Carcinomas Mamaros encontrados en esta revisión.....	10
Reporte de casos de enfermedad de Paget por año de aparición de este análisis.....	11
Factores Pronósticos.....	12
Cuadro Clínico.....	13
Métodos de Diagnóstico.....	14
Tratamiento.....	15
Pronóstico.....	16
Hallazgos Histopatológicos.....	17
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	21

INTRODUCCION

La enfermedad de Paget de Glándula Mamaria, fu descrita inicialmente por el Sr. James Paget en 1974, como un cambio eczematoso de la piel del pezón (2,3,4,7,13,14).

Otro de los hombres que realizó estudios sobre lesiones del pezón fue Velpeau en 1914, el cual fu uno de los pioneros en describir este tipo de lesiones en las pezones de la glándula mamaria (14). Numerosas referencias han aparecido en la literatura con respecto a si es considerada un padecimiento maligno, que inicia en la profundidad del sistema colector de la glándula mamaria y que migra hacia el pezón; la mayoría de las publicaciones coinciden que en el 90% de los casos presentan cambios en el pezón (2). Consideramos relevante que en 1989, Crocker fue el primero en describir la Enfermedad de Paget Extramamaria (5,13,14).

Por lo que se refiere a los factores pronósticos que acompañan a la Enfermedad de Paget de Glándula Mamaria, se mencionan los propios de todo cáncer de Glándula Mamaria, con el antecedente de presentar una lesión propia del pezón y/o areola. Es una forma rara de cáncer de la glándula mamaria, que se presenta entre el 1 al 4% de todos los carcinomas mamarios. Algunos autores señalan una incidencia del 3.2% de todas las neoplasias de glándula mamaria; otras repartan el 1.5% de todas los carcinomas de glándula mamaria.

Freund reporta un rango de entre 0.7 a 3.2%; en una de las ultimas series publicadas se reporte un promedio del 2.5% de todos los carcinomas mamarios (1, 2,).

Las lesiones mas frecuentes asociadas con este tipo de carcinomas son costras, erosiones, laceraciones y ulceraciones a nivel del pezón y/o areola de la glándula mamaria (2, 3, 4, 13, 14).

Por lo que respecta a la edad de presentación, la mayoría de las publicaciones señalan que el rango de edad es entre 28 a 82 años, con un promedio de 54 años; sin embargo hay autores que mencionan rangos que van desde los 30 a los 75 años, coincidiendo con un promedio de 54 años de edad en esta serie (1, 3, 4, 6, 7).

Algunos autores mencionan que la raza presenta un factor pronóstico, donde la raza negra solo representa del 12 al 15% de los casos publicados. En cuanto a la paridad, un estudio realizado con 137 pacientes con enfermedad de Paget de Glándula Mamaria, indica que cuarenta de ellas fueron nulíparas y 85 tuvieron uno o más hijos (1,2). En el mismo estudio, el 24% fueron pacientes pre menopáusicas, y el resto pos menopáusicas.

Clínicamente se caracteriza por una lesión eczematozoide persistente, localizada en el pezón y/o areola de la Glándula Mamaria y se acompaña de un prurito intenso menos frecuente, además de una masa palpable en la misma glándula (17, 18).

Dentro de la historia natural de la enfermedad, esta se considera por algunos autores como el resultado de una migración intraepidémica de células de un carcinoma subyacente, por un trasudado de glándulas sebáceas; y por otros como una transformación In Situ de células epidémicas. Estas células intraepidémicas, llamadas también células claras, originalmente descritas por Darier, ahora son llamadas Células de Paget (5).

Las Células de Paget, tienen dos hipótesis en cuanto a su origen:

a) La invasión del epitelio por migración de células de un carcinoma ductal in situ subyacente.

b) Por cambios malignos in situ de células intraepidémicas

Una célula de Paget es una célula epitelial neoplásica maligna de origen ductal; sus núcleos son grandes e hipercromáticos con la cromatina aglutinada, abundantes vacuolas y con citoplasma pálido (1, 2, 4, 5, 7, 10, 14).

Desde el punto de vista histopatológico, la Enfermedad de Paget es un carcinoma intraductal de la glándula mamaria. Distintas publicaciones están de acuerdo con la asociación entre carcinoma intraductal en los conductos del pezón de todas las pacientes con Enfermedad de Paget de Glándula Mamaria.

En una serie de 159 casos con Enfermedad de Paget de Glándula Mamaria, las pacientes fueron clasificadas en tres categorías:

La primera correspondió a todas aquellas pacientes que solo presentaron cambios en el pezón y/o areola; la segunda, a aquellas con cambios en el pezón y/o areola y con tumor palpable en la glándula mamaria, y la tercer categoría correspondía a las pacientes que solo presentaron un tumor palpable en la glándula mamaria: 43% de la pacientes integraron la primer categoría; 29% la segunda y el 28% a la tercera (4,6).

El tratamiento es variable según las diferentes autores; en un estudio de 214 pacientes se realizó Mastectomía Radical tipo Halsted; 83 sin masa palpable y en 106 con tumor palpable y Mastectomía Radical Total en 13 casos (14, 16, 17, 18).

La sobrevida a 5 años en pacientes con tumor no palpable y ganglios axilares negativas fue del 96% y a los 10 años del 94%. En las pacientes con ganglios

axilares positivos, la tasa de sobrevida a los 5 años fue del 80% y de 75% a los 10 años en el nivel 1 ganglionar.

Cuando los ganglios axilares fueron positivos en los niveles II y III, la sobrevida a los 5 y 10 años, fue del 50 y 40% respectivamente. En las pacientes con masa palpable de la glándula mamaria, pero con ganglios axilares negativos, la sobrevida a 5 años fue del 73% y del 68% a los 10 años. Las pacientes diagnosticadas con masa palpable y con ganglios axilares positivos en los niveles II ó III, tuvieron una sobrevida del 20% a los 5 años, y del 8.3% a los 10 años (3, 6, 8, 18, 17).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Observar la incidencia de la relación existente con los principales factores pronósticos, involucrados en la historia natural de la Enfermedad de Paget de Glándula Mamaria, así como los principales signos de presentación, métodos de diagnóstico oportunos, tratamiento y el pronóstico de 5 a 10 años de sobrevida vista en esta patología, de los casos durante el periodo comprendido de Enero de 1985, a Diciembre de 1992, en el H.G.O. No.3 del C.M.N. La Raza del I.M.S.S.

VARIABLE INDEPENDIENTE

Correlación Clínico — Patológica

VARIABLE DEPENDIENTE

La Enfermedad de Paget de Glándula Mamaria

OBJETIVOS

— Identificar los principales factores pronósticos, relacionados con la Enfermedad de Paget de Glándula Mamaria.

— Conocer la frecuencia de la Enfermedad de Paget de Glándula Mamaria en el H.G.O. No. 3 del C.M.N. La Raza del I.M.S.S., en el período Comprendido entre Enero de 1985 a Diciembre de 1992.

— Describir los principales signos clínicos, que caracterizan a la Enfermedad de Paget de Glándula Mamaria.

— Señalar los principales métodos de Diagnostico, Tratamiento y pronóstico de vida de 5 a 10 años.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS VERDADERA

En la mayoría de los casos de Enfermedad de Paget de Glándula Mamaria, se presenta una lesión primaria del pezón y/o areola, de donde se puede demostrar mediante estudio histopatológico las Células de Paget.

HIPÓTESIS ALTERNA

Solo en algunos casos de Enfermedad de Paget de Glándula Mamaria, podemos observar una lesión primaria del pezón y/o areola y no siempre se demuestran las Células de Paget mediante estudio histopatológico.

HIPÓTESIS NULA

En ningún caso de enfermedad de Paget de Glándula Mamaria, se presenta una lesión primaria del pezón y/o areola, y mucho menos se demuestran Células de Paget en el estudio histopatológico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión concisa de los expedientes clínicos de los casos presentados de Enfermedad de Paget de Glándula Mamaria diagnosticados por el servicio de Ginecología Oncológica, con el apoyo del Departamento de Anatomía Patológica del H.G.O. No. 3 del C.M.N. La Raza del I.M.S.S., durante el periodo comprendido de Enero de 1985 a Diciembre de 1992, con el objeto de observar la frecuencia de este tipo de carcinoma, así como los posibles factores pronósticos, métodos de diagnóstico, tratamiento y pronóstico de vida.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Edad
- Paridad
- Eta menstrual
- Pacientes con lesión del pezón y/o areola.
- Pacientes con masa tumoral palpable de la glándula mamaria.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Los casos de Enfermedad de Paget Extramamarios.

RESULTADOS

Del periodo comprendido entre Enero de 1985 a Diciembre de 1992, se presentaron un total de 919 casos de Carcinomas de Glándula Mamaria, reportándose 20 pacientes con diagnóstico histopatológico de Enfermedad de Paget; este análisis nos muestra una FRECUENCIA del 2.17, que comparada con los trabajos estudiados, refleja por suerte una incidencia mínima. En cuanto a la edad de presentación, encontramos un rango entre 43 a 71 años, con un promedio de 57 años de edad.

VARIEDAD HISTOPATOLÓGICA DE CARCINOMAS MAMARIOS
ENCONTRADOS
EN ESTA REVISIÓN

- CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
- CARCINOMA CANALICULAR INFILTRANTE
- CARCINOMA LOBULILLAR
- CARCINOMA ESCIRRO
- CARCINOMA COLOIDE
- COMEDOCARCINOMA
- CARCINOMA CON PATRÓN CRIBIFORME.
- ENFERMEDAD DE PAGET

La relación de los casos de Enfermedad de Paget de Glándula Mamaria reportados por año (1985 a 1992), se muestra en el cuadro numero 1.

_____CUADRO No..1_____

Año	No. De casos
1985	1
1986	2
1987	1
1988	1
1989	5
1990	9
1991	3
1992	1

FACTORES PRONÓSTICOS

Dentro de los factores pronósticos involucrados en este estudio, los más sobresalientes se señalan en el cuadro No. 2, con respecto al total de casos reportados.

CUADRO No. 2

Factor pronóstico	No. Pacientes	Total de casos
– Carga Genética	7	20
– Baja paridad	12	20
– Multiparidad	8	20
– Etapa premenopáusica	13	20
– Etapa posmenopáusica	7	20
– Lesión primaria en pezón y/o areola	18	20
– Pacientes con masa tumoral palpable.	13	20
– Pacientes sin masa tumoral palpable.	7	20
– Ganglios axilares negativos.	16	20
– Ganglios axilares positivos	4	20

CUADRO CLÍNICO

En lo que concierne a los principales signos clínicos que se presentaron en los 20 casos reportados de la Enfermedad de Paget, esos se explican en el cuadro No. 3 por orden de frecuencia.

CUADRO No. 3

Signo clínico	No. Pacientes	Total de casos
– Erosión del pezón	16	20
– Umbilicación del pezón	13	20
– Tumor subyacente (masa palpable)	13	20
– Ulceración del pezón	9	20
– Erosión de la areola.	8	20
– Costra del pezón	7	20
– Secreción del pezón	7	20
– Eczema de la areola	5	20

- Eritema del pezón	3	20
- Eczema del pezón	3	20

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Los principales métodos de diagnóstico realizados durante esta revisión, son señalados en el cuadro No. 4.

CUADRO No. 4

- Cambios a nivel del pezón (erosión del pezón).....	16
- Examen Citológico positivo a células malignas (epidermis del pezón).....	3
- Biopsia incisional.....	5
- Biopsia	de
cuna.....	15

TRATAMIENTO

El tratamiento llevado a cabo en los 20 casos reportados de Enfermedad de Paget, dentro del periodo comprendido ya mencionado, se especifica en el cuadro No. 5.

CUADRO No. 5

– Mastectomía simple (resección de cuña)	2
– Mastectomía radical (quimioterapia + homoterapia).....	3
– Mastectomía radical modificada Patey.....	11
– Mastectomía radical modificada Patey (quimioterapia).....	3

- Mastectomía radical modificada Patey (quimioterapia - radioterapia).....1

PRONOSTICO

Es evidente que el pronóstico de este tipo de carcinoma se encuentra en relación directa con las distintas categorías en las que se ha clasificado la enfermedad de Paget de Glándula Mamaria.

El pronóstico es significativamente favorable en aquellas pacientes que solo presentan cambios en el pezón y/o areola, sin presencia de tumor palpable; así mismo, tendrán mejor pronóstico aquellas pacientes que no presentan ganglios axilares positivos. Por el contrario, el peor pronóstico de vida se presenta en las pacientes portadoras de tumor palpable, ganglios axilares positivos y en aquellas

que son menores de cuarenta años de edad, así como pacientes premenopáusicas.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

Los hallazgos Histopatológicos reportados en los 20 casos de enfermedad de Paget de Glándula Mamaria, son señalados en el cuadro No. 6, en el orden de frecuencia.

_____ CUADRO No. 6 _____

No. De casos reportados.

- Enfermedad Paget..... (presencia de células epiteliales neoplásticas malignas)	de 20
- Ganglios con hiperplasia linfática.....	9
- P e r m e a c i ó n linfática.....	4
- Ganglios con metástasis positivas A carcinoma mamario.....	4

CONCLUSIONES

Podemos concluir que del periodo comprendido entre enero de 1985 a diciembre de 1992, se presentaron un total de 919 casos de Carcinomas de Glándula Mamaria, de los cuales se reportaron 20 pacientes con enfermedad de Paget.

Esta revisión mostró una frecuencia del 2.17% de todos los carcinomas mamarios reportados en el periodo señalado, que comparada con la bibliografía revisada, representa una incidencia mínima.

El rango de edad fluctuó entre lo 43 a 71 años, con un promedio de 57 años de edad.

Las variedades Histopatológicas que se reportaron en el periodo señalado, se especifican en la página No. 10.

Los casos de Enfermedad de Paget reportados de Enero de 1985, a Diciembre de 1992, son señalados en el cuadro No. 1.

En cuanto a los factores pronósticos involucrados en este tipo de carcinoma, se encuentran entre otros:

- Lesión primaria en pezón y/o areola
- Pacientes con masa tumoral mamaria palpable
- Etapa pre menopáusica
- Baja paridad
- Ganglios axilares negativos

El cuadro clínico, estuvo representado en orden de frecuencia por:

- Erosión del pezón
- Tumor mamario subyacente (masa palpable)
- Ulceración del pezón
- Erosión de la areola
- Costra y secreción del pezón
- Eritema y eczema de pezón

Para la realización del diagnóstico, el método que tuvo mayor importancia fue la exploración física, ya que los cambios clínicos a nivel del pezón fueron encontrados en 16 de los 20 casos reportados; el resto de los métodos diagnósticos, estuvieron conformados por examen citológico positivo a células malignas, a biopsia incisional y por la biopsia en cuña, que tiene gran importancia en el diagnóstico y pronóstico de este tipo de carcinoma.

El tratamiento de elección por excelencia, fue la mastectomía radical modificada en 11 de los 20 casos, con buenos resultados; el resto recibió tratamiento con mastectomía radical modificada, más quimioterapia; los últimos además se sometieron a radioterapia. En dos casos se realizó mastectomía simple (resección en cuña), y solo en tres de ellos se realizó mastectomía radical tipo Halsted, con quimioterapia y hormonoterapia.

Cabe señalar que en la década comprendida entre 1949 a 1959, el tipo de intervención quirúrgica que se realizó con mayor frecuencia, fue la mastectomía radical tipo Halsted, para este tipo de carcinoma. Posteriormente, en la década de 1959 a 1969, fueron practicadas mastectomías radicales Halsted, mastectomías simples y resecciones en cuña, siendo las mastectomías radicales modificadas las que tuvieron menor utilización. Ya en los últimos 25 años, la mastectomía radical modificada, ha cobrado mayor importancia en el tratamiento de este carcinoma confinado al pezón.

En relación al pronóstico en este tipo raro de carcinoma, se encuentran involucrados algunos factores como la presencia o ausencia de lesión primaria en pezón y/o areola, presencia o ausencia de tumor mamario subyacente palpable, así como aquellas pacientes con ganglios axilares positivos, pacientes menores de 40 años, pacientes premenopáusicas que tendrán un pronóstico obscuro a 5 y 10 años.

Por último, en el cuadro No. 6 se reportan los hallazgos Histopatológicos encontrados en esta revisión.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kay, S., Paget's disease of the nipple. Surg Gynecol Obstet 23: 1010, 1966.
- 2.- Tassoni, E. and Schor, S., Paget's disease in the female breast. Surgery Gynecology and Obstetrics 128: 1253-1263, 1968.
- 3.- Ashikari, R., Park. K. and Urban, J., Paget's disease of the breast. Am. J. of sugerí 119: 606-609, 1970.
- 4.- Kister, S. and Haagensen, C., Paget's disease of the breast. Am. Journal of Surgery 119: 6006-609. 1970.
- 5.- Bussolati, G. and Pich, A.; Mammary and extramammary paget's disease, Am. J. Pathol. 80: 117-128. 1975.
- 6.- Freund, H., Maydovnik, M. and Durst, A. ; Paget's disease of the breast. Journal of Surgical Oncology. 9: 93-98, 1977.
- 7.- Paone, J. and Braker, R.; Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. Cancer 48: 825-829, 1981.
- 8.- Lagios, M.; Westdahl, P. and Rose, M.; Paget's disease of the nipple. Cancer 54: 594-551, 1984.
- 9.- Vanstapel, M.; Gatter, K. and Millard, P.; Inmunohistochemical study of mammary and extraman, mary Paget's disease. Histopath. 8: 1013-1023, 1984.
- 10.- Jones. R.; Mammary Paget's disease without underlying carcinoma. Am. J. of Dermatopathology 7: 361-365, 1985.
- 11.- Kirkham, N., Berry, N. and Jones, D.; Paget's disease of the nipple: Inmunohistochemical localization of milk fat globule membrane antigens. Cancer. 55: 1510-1512, 1985.
- 12.- Mariani – Constantini, R. and Andreola, S.; Tumor Asociated antigens in mammary and extramammmary Paget's disease. Am. Pathol. Anat. 405: 303-340, 1985.
- 13.- Sitakalin, C. and Ackerman, A.; Mammary and extramammary Paget's disease. Am. J. of Pathology Dermato. 7: 335-340. 1980.

14.- Chaudary, M., Millis, R. and lane, E., paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological and immunohistochemical findings. Breast Cancer Research and Treatment. 8: 139-146, 1986.

15.- Ordolez, N. and Awalt, H., Mammary and extramammary Paget's disease. Cancer 59: 1173-1183, 1987.

16.- Page, D., Dupont, W. and Rogers, L.: Treatment of Paget's disease of the breast and associated lesions. Br. J. Radiol. 64: 1062-1064, 1991.

17.- Blamey, R. and Elston, C., Alternative management of Paget's disease. Eur. J. Surg. Oncol. 18: 301-303, 1992.

18.- Kariniemi, A. and Ramaekers, F.: The diagnosis of Paget's disease of the nipple. Am. J. Surg. Pathol. 16: 56-61, 1992.