



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO  
DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Rafael José Fábio Pelorca**

**DOENÇA DE PAGET DA MAMA. ESTUDO RETROSPECTIVO  
DE PACIENTES ATENDIDOS EM HOSPITAL ONCOLÓGICO  
TERCIÁRIO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a) em Tocoginecologia.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). René Aloisio da Costa Vieira

**Botucatu  
2023**

Rafael José Fábio Pelorca

DOENÇA DE PAGET DA MAMA. ESTUDO  
RETROSPECTIVO DE PACIENTES ATENDIDOS EM  
HOSPITAL ONCOLÓGICO TERCIÁRIO

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de  
Botucatu, para obtenção do título de  
Mestre(a) em Tocoginecologia.

Orientador (a): Prof(a).Dr(a). René Aloísio da Costa Vieira

Botucatu  
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA ANDRADE CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Pelorca, Rafael José Fábio.

Doença de Paget da mama : estudo retrospectivo de pacientes atendidos em Hospital Oncológico Terciário / Rafael José Fábio Pelorca. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: René Aloísio da Costa Vieira  
Capes: 40101045

1. Mamas - Câncer. 2. Mastectomia Segmentar.
3. Procedimentos de Cirurgia Plástica. 4. Mamoplastia.
5. Doença de Paget Mamária.

Palavras-chave: Câncer de mama; Cirurgia conservadora da mama; Cirurgia oncoplástica ; Doença de Paget mamária.

À minha esposa, Livia, meu filho, Eduardo e meus pais, Santina e José,  
que me deram todo o apoio para seguir adiante.

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, por nos proporcionar a centelha da vida e permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo deste trabalho.

À minha família, minha esposa Lívia, meu filho Eduardo, por todo o amor, carinho, incentivo, compreensão e que, sem vocês, nada disso seria possível.

Aos meus pais, Santana e José Osvaldo, por todo o apoio, incentivo e toda a estrutura que me proporcionaram nesta jornada.

Aos meus sogros, Noêmia e José Victor, por toda a dedicação e estarem sempre ao nosso lado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. René, que idealizou o projeto ainda durante a minha residência e não mediu esforços para sua elaboração e conclusão. Muito obrigado pelo incentivo, por todas as horas dedicadas, e por todo conhecimento transmitido. É um exemplo de ética, de conhecimento e paixão pela pesquisa.

Ao colegas e mestres Dr. Antônio Bailão Jr. e Dr. Idam de Oliveira Jr. pela amizade, por toda ajuda no levantamento dos casos e seguimento científico do trabalho.

À todos do Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Amor de Barretos, em especial ao Dr. Raphael Luiz Haikel, pela amizade, todo o conhecimento transmitido e atendimento das pacientes que foram base deste estudo.

Ao colega Dr. Eduardo Carvalho Pessoa que abriu inicialmente as portas da FMB - UNESP ainda durante a residência pela amizade e orientações no trabalho.

À Solange Sako, que se dispõe a atender e auxiliar em todas as dúvidas e necessidades, junto à secretaria da pós-graduação.

E obrigado a todas as mulheres tratadas de Câncer de Mama no Hospital de Amor de Barretos, especialmente às incluídas neste trabalho, porque sem elas, não haveria razão para conclusão dele.

## RESUMO

**Introdução:** Nas últimas décadas, profundas alterações ocorreram no tratamento do câncer de mama, com avaliação dos subtipos moleculares, estadiamento do ponto de vista prognóstico, maior utilização da ressonância magnética na extensão local da doença, utilização de Terapias-Alvo, além da consolidação da cirurgia oncoplástica. A Doença de Paget da Mama (DPM), neste contexto, é uma entidade rara, sendo apresentada com limitadas casuísticas. Inicialmente descrita como entidade clínica, porém tal fato não é unânime, constituindo uma doença multifocal/multicêntrica.

**Objetivo:** Avaliar o impacto das mudanças na mastologia em relação a DPM e a viabilidade da realização da cirurgia oncoplástica da mama (COM) nesta doença.

**Métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes atendidos em Hospital Oncológico Terciário. Na presença de alterações areolares, a DPM foi caracterizada como clínica e nos demais como subclínica/patológica, todas com diagnóstico anatomopatológico de Paget. Avaliou-se dados clínicos e prognósticos, comparando-se as diferentes formas clínicas. Foram descritas as situações relacionadas a realização das cirurgias e o seu impacto na recidiva local e sobrevida. Utilizou-se de estatísticas descritivas, comparação entre grupos (teste do qui-quadrado e Mann-Witney) e sobrevida (log-rank; Kaplan & Meier). Avaliou-se a sobrevida específica por câncer.

**Resultados:** 85 pacientes foram avaliadas. A forma clínica esteve presente em 58.8% das pacientes. Frente ao estadiamento 27.1% apresentavam doença estágio zero, sendo 92.9% doença multifocal/multicêntrica. A maioria das pacientes (83.5%) possuíam os subtipos moleculares HER 2 e Luminal HER 2. Pacientes com DPM forma clínica apresentaram uma maior taxa de doença "*in situ*" ( $p=0.028$ ), sendo submetidas a tratamento conservador com maior frequência ( $p<0.001$ ). Das 43 pacientes com doença invasora HER 2, a maior parte foi submetida a terapia anti-HER. O seguimento médio foi de  $71,2 \pm 43,3$  meses. A sobrevida atuarial específica por câncer aos 60 e 120 meses foi de 92,3% e 83,1%, respectivamente. A terapia anti-HER ( $p=0.509$ ) não influenciou a sobrevida, sendo o estágio clínico fator isolado ( $p<0.001$ ). Comparando-se as variáveis clínicas e patológicas a única que se associou a realização da COM foi a idade, em que pacientes na faixa de 40-49

estiveram associados a maior taxa de oncoplastia ( $p=0.002$ ) e razão de risco de 3.22 [IC 3.39-184.50]. A COM não influenciou a recorrência local ou a sobrevida ( $p=0.132$ )

**Conclusão:** A DPM é uma condição rara, associada à multifocalidade/multicentricidade, hiperexpressão de HER 2 e diferença entre os grupos com doença clínica e outro com doença subclínica/patológica. A COM não influencia na recorrência local ou sobrevida. Necessitam-se mais estudos visando avaliar a doença clínica/areolar, e o impacto dos avanços da mastologia na DPM.

**Palavras-Chave:** câncer de mama; cirurgia conservadora da mama; cirurgia oncoplástica ; doença de Paget mamária.

## ABSTRACT

**Introduction:** In recent decades, profound changes have occurred in the treatment of breast cancer, with evaluation of molecular subtypes, staging from a prognostic point of view, greater use of magnetic resonance imaging in the local extension of the disease, use of Targeted Therapies, in addition to the consolidation of oncoplastic surgery. Paget's Disease of the Breast (MPD), in this context, is a rare entity, being presented with limited case series. Initially described as a clinical entity, however, this fact is not unanimous, constituting a multifocal/multicentric disease.

**Objective:** To assess the impact of changes in mastology in relation to MPD and the feasibility of performing oncoplastic breast surgery (OBS) in this disease.

**Methods:** Retrospective study of patients seen at a Tertiary Oncology Hospital. In the presence of areolar alterations, MPD was characterized as clinical and in the others as subclinical/pathological, all with Paget's anatomopathological diagnosis. Clinical and prognostic data were evaluated, comparing the different clinical forms. Situations related to the performance of surgeries and their impact on local recurrence and survival were described. Descriptive statistics, comparison between groups (chi-square and Mann-Witney test) and survival (log-rank; Kaplan & Meier) were used. Cancer-specific survival was evaluated.

**Results:** 85 patients were evaluated. The clinical form was present in 58.8% of the patients. Regarding staging, 27.1% had stage zero disease, with 92.9% multifocal/multicentric disease. Most patients (83.5%) had the molecular subtypes HER 2 and Luminal HER 2. Patients with clinical MPD had a higher rate of "in situ" disease ( $p=0.028$ ), being submitted to conservative treatment more frequently ( $p < 0.001$ ). Of the 43 patients with HER 2 invasive disease, most underwent anti-HER therapy. Mean follow-up was  $71.2 \pm 43.3$  months. The actuarial cancer-specific survival at 60 and 120 months was 92.3% and 83.1%, respectively. Anti-HER therapy ( $p=0.509$ ) did not influence survival, with clinical stage being an isolated factor ( $p < 0.001$ ). Comparing the clinical and pathological variables, the only one that was associated with performing the COM was age, in which patients aged 40-49 were associated with a higher rate of oncoplasty ( $p=0.002$ ) and a risk ratio of 3.22 [CI 3.39-184.50]. COM did not influence local recurrence or survival ( $p=0.132$ )

**Conclusion:** MPD is a rare condition, associated with multifocality/multicentricity, overexpression of HER 2 and difference between groups with clinical disease and another with subclinical/pathological disease. COM does not influence local recurrence or survival. More studies are needed to assess clinical/areolar disease, and the impact of advances in mastology on MPD.

**Key words:** breast cancer; conservative breast surgery; oncoplastic surgery; Paget's disease mammary.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### ARTIGO 1

1. Figura 1. Apresentações clínicas da DPM..... 47
2. Figura 2. Sobrevida: (a) global; (b) específica por câncer..... 48
3. Figura 3. Sobrevida específica por câncer. (a) Forma clínica; (b) 49  
estádio clínico; (c) Achado patológico; (d) Terapia anti-HER.....

### ARTIGO 2

1. Figura 1. Fluxograma das cirurgias..... 65
2. Figura 2. Exemplo de cirurgia oncoplástica mamária realizada. 66  
(a-d): cirurgia mamária conservadora com técnica de Plug-Flap;  
(e) reconstrução com prótese; (f) reconstrução com latissimus  
dorsi
3. Figura Suplementar 1. Sobrevivência atuarial associada à 68  
cirurgia oncoplástica .....
4. Figura Suplementar 2. Sobrevivência atuarial associada à 69  
COM. (a,b) Sobrevivência Específica por Câncer; (c,d)  
Sobrevivência Geral. OBS= cirurgia oncoplástica da mama;  
Mast.=mastectomia; BCS= cirurgia de conservação da mama.....
5. Figura Suplementar 3. Mais soluções para reconstrução da 70  
doença central. (a) "Flap skin" de meia-lua única; (b) "Flaps" de  
meia-lua associados à técnica de mamoplastia de redução; (c)  
compensação geométrica com ressecção areolar (publicado  
anteriormente com autorização do autor).....

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 1

1. Tabela 1. Variáveis clinico-patológicas.....	39
2. Tabela 2. Variáveis clinico-radiológicas.....	41
3. Tabela 3. Comparação frente o relação entre doença invasora e o subtipo molecular.....	43
4. Tabela 4. Tratamento realizado e evolução na DPM.....	44
5. Tabela 5. Sobrevida específica por câncer em função das variáveis clínicas.....	45
6. Tabela 6. Sobrevida específica por câncer em função do tipo de tratamento.....	46

### ARTIGO 2

1. Tabela 1. Característica dos grupos relacionados para COM.....	63
2. Tabela 2. Análise multivariada relacionada à Cirurgia Oncoplásica para a Doença de Paget.....	67

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:

DPM - Doença de Paget da Mama

IMH - Imunoistoquímica

CDI - Carcinoma ductal invasivo

CDIS - Carcinoma ductal "*in situ*"

MMG - Mamografia

US - Ultrassonografia

RM - Ressonância Magnética

CAM - Complexo Aréolo-Mamilar

HER-2 - receptor do tipo 2 do fator epidérmico de crescimento humano

COM - Cirurgia Oncoplástica Mamária

TCM - Tratamento Conservador da Mama

SG - Sobrevida Global

SEC - Sobrevida Específica por Câncer

HCB - Hospital do Câncer de Barretos

## SUMÁRIO

1	Introdução .....	13
	1.1 Epidemiologia .....	13
	1.2 Teorias .....	13
	1.3 Diagnóstico Clínico .....	14
	1.4 Exames de Imagem .....	16
	1.5 Tratamento Cirúrgico .....	17
	1.6 Cirurgia Oncoplástica .....	18
	1.7 Prognóstico .....	19
	1.8 Considerações Finais .....	19
2	Justificativa.....	21
3	Objetivos .....	22
4	Resultados .....	23
4.1	Artigo 1. Doença de Paget da mama: Podemos considerar uma forma clínica e outra subclínica/patológica.....	23
4.2	Artigo 2. Cirurgia Oncoplástica na Doença de Paget da mama..	48
5	Conclusões.....	71
6	Referências Bibliográficas.....	72
7	Anexo. Parecer consubstanciado do CEP.....	77
8	Apêndice 1. Ficha de Levantamento de dados .....	79
9	Apêndice 2. Artigo na revista Frontiers in Oncology - Oncoplastic surgery for Paget's disease of the breast	83

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1 Epidemiologia:**

No Brasil, o câncer de mama é o mais incidente em mulheres de todas as regiões, com taxas mais altas nas regiões Sul e Sudeste, excluídos os tumores de pele não melanoma. Para o ano de 2023 foram estimados 73.610 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres (1).

A Doença de Paget da Mama (DPM) é uma apresentação incomum do câncer de mama, representando 1 a 3% dos casos (2-4). Foi descrita pela primeira vez em 1856 por Velpeau como uma entidade incomum da mama (5), seguida pela descrição de Sir James Paget em 1874, como "uma alteração eczematosa na pele do mamilo que precede um câncer de mama subjacente", e ao fazê-lo, deu título homônimo a esta condição (6).

### **1.2 Teorias:**

Em seu trabalho, Paget descreveu 15 mulheres entre 40 e 60 anos, que inicialmente apresentaram alterações cutâneas envolvendo o complexo mamilo-areolar e, posteriormente, todas as quinze evoluíram para o desenvolvimento de câncer de mama. Ele observou que todos os quinze pacientes inicialmente apresentavam uma erupção cutânea semelhante a eczema e descarga mamilar, que eram refratários às terapêuticas comuns e, posteriormente, evoluíram para câncer (6).

A DPM foi descrita em pacientes entre 24 a 90 anos; no entanto, é mais comum em mulheres na pós-menopausa com idade entre 50 e 60 anos (7-10). Embora extremamente raros, casos de DPM também foram relatados em pacientes do sexo masculino (11)

A Doença é caracterizada pela infiltração da epiderme do mamilo por células grandes e claras (12) com citoplasma abundante, núcleo hipercromático e pleomórfico, agora reconhecidas como células epiteliais malignas da mama (8), o que causa uma erupção eczematosa no mamilo e aréola. Atualmente é considerada

como uma manifestação superficial de um carcinoma de mama subjacente que pode ser invasivo ou não-invasivo (13,14).

Há duas teorias principais sobre a histogênese da DPM. A primeira é a teoria epidermotrófica. Se o carcinoma de mama invasivo ou "*in situ*" já está presente na mama, as células migram através dos ductos lactíferos ao longo da membrana basal, adentrando no mamilo e aréola (15). Esta teoria é suportada pela presença de um carcinoma de base na maioria dos pacientes, bem como o fato de as células de Paget e o carcinoma ductal associado subjacente possuírem os mesmos perfis de imunoistoquímica (IMH) e padrões de expressão genética (11,16).

A segunda teoria é a de transformação intra-epidermal. Nesta teoria, as células de Paget surgem na epiderme do mamilo independentemente do carcinoma subjacente por meio de transformação maligna "*in situ*" ou degeneração das células de Toker (17,18). Trata-se de células epiteliais alteradas, que são transformadas dentro do próprio epitélio. Essa teoria é baseada no fato de que raros casos de DPM não apresentam câncer de mama subjacente, sendo um processo independente que afeta a epiderme do mamilo, da mesma forma que afeta o parênquima mamário subjacente (17). Embora seja mais aceita a teoria de que as células de Paget sejam originadas de um carcinoma subjacente (19), a histopatogênese correta das células de Paget permanece controversa.

### **1.3 Diagnóstico Clínico:**

A aparência clínica desta patologia é geralmente uma lesão espessada, às vezes pigmentada, eczematóide, eritematosa ou crostosa com bordas irregulares (2). Normalmente, a lesão limita-se ao mamilo ou estende-se à aréola e, em casos avançados, pode envolver também a pele circundante. Queixas de dor ou coceira são frequentes. O mamilo pode estar retraído ou deformado. Alterações precoces, incluindo descamação e vermelhidão, podem ser confundidas com eczema ou algumas outras condições inflamatórias que pode ser melhorado pelo tratamento tópico, um resultado que quase sempre mascara a condição subjacente e pode causar atraso no diagnóstico (20). As lesões são predominantemente unilaterais e muito raramente bilaterais (21).

O diagnóstico da DPM se baseia inicialmente na apresentação clínica, exame físico e imagem da mama. O diagnóstico da doença de pacientes com erupção

mamilo-areolar persistente e suspeita de DPM deve ser realizado por biópsia que represente a espessura total do mamilo ou da aréola usando uma ferramenta de biópsia por punção ("Punch") de 2 a 4 mm de diâmetro (22).

A DPM está associada a um carcinoma de mama subjacente em 92 a 100% dos casos (2,23). Os tumores relatados podem ou não ser palpáveis, localizados geralmente próximos à aréola, tendem a ser centrais e frequentemente multifocais (24) - relatada entre 42% e 73% (23,24). Aproximadamente 50% apresentam massa palpável associada (20,25). Na ausência de tumor palpável, a doença ainda estava associada a um carcinoma subjacente em 95% dos casos (2). O envolvimento axilar está associado a presença de massa palpável em 44% dos casos (24).

A Doença de Paget pode ocorrer no complexo aréolo-mamilar (CAM): juntamente com um carcinoma ductal invasivo (CDI), associado ao carcinoma ductal "*in situ*" (CDIS), ou por si só sem qualquer CDI ou CDIS (26). Como a frequência de carcinoma subjacente é bastante alta na DPM, os exames de imagem são muito importantes para o diagnóstico completo e adequado planejamento terapêutico da lesão.

O subtipo HER-2 (receptor do tipo 2 do fator epidérmico de crescimento humano) superexpresso é o que ocorre com mais frequência na DPM (19,27). O subtipo molecular do carcinoma de mama associado é geralmente semelhante ao subtipo da DPM (28). Os dados da literatura sobre a incidência da expressão de Receptores de Estrogênio (RE) e Receptores de Progesterona (RP) em células malignas da DPM diferem significativamente. Segundo Caliskan et al. (29), Dalberg et al. (30) e Fu et al. (19), RE e RP são expressos em 29-44% e 25-32% dos casos de DPM, respectivamente. Cohen et al. (31) e Liegl et al. (32) relatam que a taxa não ultrapassa 10% dos tumores examinados.

Os diagnósticos clínicos diferenciais das células de Paget incluem alterações inflamatórias como dermatite atópica ou de contato do mamilo, eczema crônico, psoríase, ectasia ductal mamária com secreção mamilar crônica, cancro sifilítico, bem como tumores como papiloma intraductal benigno, doença de Bowen, melanoma maligno de disseminação superficial (particularmente nas lesões pigmentadas), adenomatose erosiva do mamilo e hiperplasia de células relacionadas à glândula mamária (as chamadas células de Toker) (33-35). Devido à grande semelhança com as lesões acima descritas, muitas delas benignas, o diagnóstico

pode ser adiado ou em muitos casos podem ser diagnosticados erroneamente (33,35).

#### **1.4 Exames de Imagem:**

A mamografia (MMG) é o método mais tradicional que pode demonstrar microcalcificações no CDIS ou massa no CDI, porém apresenta limitações. Em um estudo com 52 casos, o câncer foi mamograficamente oculto em 15% deles (36). Em outro estudo de 34 pacientes, 50% das mamografias mostraram resultados normais (37). Porém, embora nem sempre positivas, devem ser obtidas em todos os casos sugestivos de DPM para procurar o tumor subjacente e direcionar o tratamento adicional. Os achados que podem ser observados na mamografia incluem espessamento da pele, retração do mamilo, microcalcificações malignas subareolares ou mais difusas e massas (38).

A ultrassonografia (US) pode incluir massa, microcalcificações, ectasia ductal, assimetria e espessamento do complexo mamilo-areolar. Pode ser utilizada especialmente nos casos onde a MMG é normal (39) e avaliação dos linfonodos axilares.

Devido às limitações de MMG e US na avaliação de pacientes com Doença de Paget, no cenário de doença clínica oculta, a avaliação adicional com ressonância magnética (RM) pode ajudar a detectar o CDI e CDIS subjacentes. Além disso, a ressonância magnética pode ter um papel na avaliação pré-operatória do paciente para o correto planejamento cirúrgico e terapêutico, principalmente no atual cenário da oncoplastia. Em um trabalho com 34 pacientes, após MMG positiva, a RNM não alterou o manejo. Porém nos casos com MMG negativa, a RM detectou doença oculta (40). Portanto, no cenário de mamografia negativa, a ressonância magnética pode facilitar o planejamento do tratamento para estes pacientes.

Como a ultrassonografia e a mamografia não são específicas para detecção de doença multifocal e/ou multicêntrica, Saponem et al. investigaram o papel da RM na avaliação de pacientes com diagnóstico de Doença de Paget. Em sua revisão retrospectiva de 58 pacientes, os autores descobriram que a mamografia e a ultrassonografia têm sensibilidade de 79% e 74%, respectivamente, na detecção de câncer invasivo. Esses números foram menores para o carcinoma ductal "*in situ*"

subjacente (CDIS) (39% e 19%, respectivamente). A ressonância magnética, por outro lado, foi 100% sensível para carcinoma infiltrante e 44% para CDIS (27).

### **1.5 Tratamento cirúrgico:**

O tratamento cirúrgico da Doença de Paget é controverso. A mastectomia com ou sem dissecação de linfonodo axilar há muito é considerada a terapia padrão para a Doença de Paget, mesmo na ausência de outros sinais clínicos de malignidade (17). Isso devido à alta probabilidade de associação com câncer de mama multicêntrico e/ou multifocal.

A massa subjacente geralmente é um câncer invasivo com alto risco de metástases nos linfonodos axilares. Os pacientes têm um prognóstico pior e geralmente a terapia apropriada é baseada nos achados patológicos da massa e no estadiamento axilar (41).

Kothari e colegas em sua revisão retrospectiva de uma série de 70 mulheres com diagnóstico de doença de Paget descobriram que 58% das pacientes tinham carcinoma invasivo subjacente. Todas as pacientes deste estudo foram submetidas à mastectomia total. Eles relataram que 30% das pacientes em seu grupo de estudo apresentavam uma massa palpável na apresentação; Desses, 41% tinham doença multifocal e 30% tinham doença multicêntrica. Entre os demais pacientes sem massa palpável, mais de 60% apresentavam doença multifocal/multicêntrica. No geral, mais de 60% dos pacientes tiveram envolvimento nodal axilar. Os autores concluíram que 75% das pacientes sob investigação seriam tratadas inadequadamente se tivessem sido submetidas à cirurgia de excisão local ampla do complexo areolo-papilar e excisão apenas do tecido subjacente (24).

Como a cirurgia conservadora da mama se tornou o tratamento mais comum do câncer de mama invasivo, tornou-se mais comum também no tratamento de Paget mamário. Dominici e colaboradores revisaram retrospectivamente 51 pacientes com Doença de Paget durante um período de 12 anos. A ressonância magnética encontrou anormalidades radiográficas em 78% das pacientes, enquanto apenas 47% das pacientes tiveram achados positivos na mamografia. Ao todo, 37% das pacientes tiveram cirurgia conservadora da mama com a maioria recebendo radiação adjuvante posteriormente. Durante um período de acompanhamento de 29 meses, apenas uma paciente no grupo de conservação da mama e uma paciente

após mastectomia apresentaram metástases à distância e nenhuma apresentou recidiva local. O grupo concluiu que a terapia conservadora da mama é eficaz em pacientes sem massa palpável, MMG e RM normais (42).

Dalberg e seus colegas analisaram retrospectivamente uma coorte populacional de mais de 223 mulheres com DPM durante um período de 25 anos. 20% das pacientes foram tratadas com cirurgia local, enquanto as demais foram submetidas à mastectomia total. Em média, os indivíduos foram acompanhados por 12 anos. A análise univariada mostrou que o tipo de cirurgia realizada não teve influência na sobrevida livre de câncer de mama ou Doença de Paget. Os únicos dois fatores de risco significativos para recorrência ou morte foram câncer invasivo subjacente e a presença de uma massa palpável na apresentação. Os autores concluíram que em pacientes cuidadosamente selecionados, a cirurgia conservadora da mama pode ter resultados semelhantes à mastectomia total (30).

Outro estudo com 61 pacientes com DPM sem carcinoma invasivo associado analisou a recorrência local após cirurgia conservadora e radioterapia, concluiu que a terapia conservadora da mama é uma alternativa viável para pacientes com doença de Paget e uma extensão limitada de CDIS subjacente (43).

Wu et al. demonstrou, em um estudo com dados do SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results - NCI) que a cirurgia conservadora com radioterapia é uma opção viável, com taxas de sobrevida semelhantes às alcançadas com mastectomia e que a biópsia do linfonodo sentinela pode ser considerada. Porém os casos devem ser selecionados com base nos resultados de cuidadosa avaliação clínica e radiológica. Mostrou também a associação do prognóstico com o status de HER-2 (44).

Segundo Caliskan et al, na DPM a terapia cirúrgica conservadora da mama combinada com a irradiação para pacientes com carcinoma de mama invasivo e não invasivo tornou-se o tratamento de primeira escolha. Para reduzir o risco de recorrência local, todas as abordagens cirúrgicas conservadoras devem incluir o CAM completo e as margens livres (29).

### **1.6 Cirurgia Oncoplástica:**

Graças à evolução da abordagem conservadora do câncer de mama, reconstrução mamilar e tatuagem (Oncoplastia), pode-se obter um bom resultado

cosmético. Nos casos de carcinoma invasivo ou microinvasivo, a biópsia do linfonodo sentinela deve ser realizada, mesmo que os exames clínico e radiológico sejam negativos (29).

A abordagem cirúrgica oncoplástica tem se tornado cada vez mais frequente no tratamento cirúrgico cotidiano do câncer de mama e na literatura, com um número crescente de publicações, geralmente após o ano de 2010. Porém, estudos que avaliam a DPM são, geralmente, anteriores a este período, com apenas dois estudos que relacionam cirurgia oncoplástica da mama (COM) à DPM (45,46). Por outro lado, no Hospital do Câncer de Barretos (HCB) a COM, desde que bem indicada, tornou-se o tratamento padrão, e a maioria dos casos de DPM foram observados após este período, fazendo-se necessário uma revisão da COM na DPM no HCB.

Alguns estudos mostram técnicas oncoplásticas para a reconstrução de tumores centrais na mama, como as técnicas de Grisotti e mastectomias polpadoras de pele com reconstrução imediata da mama quando a cirurgia conservadora é contraindicada. São consideradas alternativas aceitáveis com resultado estético satisfatório e baixa morbidade. Porém são estudos com poucos casos de Paget (47).

### **1.7 Prognóstico:**

Inicialmente considerado como um tumor de bom prognóstico, observam-se discussões na literatura sugerindo um potencial prognóstico negativo da DPM (48,49), fato este pouco estudado e influenciado pela presença de doença invasora multifocal, novas terapias anti-HER, bem como potencial confusão sobre o tipo de origem do banco de dados (clínico ou patológico). A diferença em relação aos estudos prévios pode estar relacionado ao fato de serem estudos populacionais advindos de banco de dados epidemiológicos de pacientes com diagnóstico de Doença de Paget (SEER - National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results).

### **1.8 Considerações Finais:**

Portanto, levando-se em consideração as mudanças radicais no conhecimento e tratamento do câncer de mama que ocorreram nos últimos anos, como a inclusão da Ressonância Magnética no diagnóstico do câncer de mama, a

avaliação dos subtipos moleculares, a utilização da terapia anti-HER 2 na adjuvância e neoadjuvância, e a cirurgia oncoplastica, faz-se necessário, levando-se em consideração todos as características apresentadas anteriormente da DPM, avaliar todos estes aspectos desta doença no tratamento moderno da neoplasia de mama, visto que as casuísticas são antigas e não fazem esta correlação.

No Brasil, poucos estudos avaliaram a DPM, com estudos com número de casos expressivo(50,51), porém antigos, e dois com casuística mais recente(52,53), com número limitado de pacientes. Sendo assim, falta um estudo atual que avalie os múltiplos aspectos da DPM, nacional, com casuística elevada.

## **2. JUSTIFICATIVA:**

São necessários mais estudos nacionais recentes, analisando as características anatomopatológicas, imunoistoquímicas e exames radiológicos que devem orientar o cirurgião na escolha do melhor procedimento terapêutico na DPM. Os estudos existentes são antigos, não levam em consideração a evolução no diagnóstico, nas técnicas cirúrgicas e na terapêutica adjuvante para esta doença, e apresentam número de pacientes reduzido.

Além disso, existe grande controvérsia em relação à cirurgia a ser realizada na paciente com DPM e como realizar o planejamento terapêutico. Não existem estudos sobre a utilização das técnicas de cirurgia oncoplástica na DPM, e se esta poderia influenciar no prognóstico destas pacientes.

### **3. OBJETIVOS:**

- Analisar as manifestações clínicas, sintomatologia, características imaginológicas, anatomopatológicas e imunoistoquímicas da DPM em Hospital Oncológico Terciário no Brasil;
- Avaliar o papel da cirurgia oncoplástica, sua segurança e eficácia na DPM;

## 4. RESULTADOS:

### 4.1 ARTIGO 1

#### DOENÇA DE PAGET DA MAMA: PODEMOS CONSIDERAR UMA FORMA CLÍNICA E OUTRA SUBCLÍNICA/PATOLÓGICA?

##### RESUMO

**Introdução:** Nas últimas décadas, profundas alterações ocorreram na mastologia, sendo as neoplasias avaliadas pelos subtipos moleculares, estadiadas do ponto de vista prognóstico, submetidas às terapias-alvo, além da consolidação da cirurgia oncoplástica. A Doença de Paget da Mama (DPM), neste contexto, é uma entidade rara, sendo apresentada com limitadas casuísticas. Inicialmente descrita como entidade clínica, porém tal fato não é unânime, constituindo uma doença multifocal/multicêntrica.

**Objetivo:** Avaliar o impacto das mudanças na mastologia em relação a DPM.

**Métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes atendidos em Hospital Oncológico Terciário. Na presença de alterações clínicas a DPM foi caracterizada como clínica (alterações areolares) e nos demais como subclínica/patológica, todas com diagnóstico anatomopatológico de Paget. Avaliou-se dados clínicos e prognósticos, comparando-se as diferentes formas clínicas. Utilizou-se de estatísticas descritivas, comparação entre grupos (teste do qui-quadrado e Mann-Witney) e sobrevida (log-rank; Kaplan & Meier). Avaliou-se a sobrevida específica por câncer.

**Resultados:** 85 pacientes foram avaliadas. A forma clínica esteve presente em 58.8% das pacientes. Frente ao estadiamento 27.1% apresentavam doença estágio zero, sendo 92.9% doença multifocal/multicêntrica. A maioria das pacientes (83.5%) possuíam os subtipos moleculares HER 2 e Luminal HER 2. Pacientes com DPM forma clínica apresentaram uma maior taxa de doença "*in situ*" ( $p=0.028$ ), sendo submetidas a tratamento conservador com maior frequência ( $p<0.001$ ). Das 43 pacientes com doença invasora HER 2, a maior parte foi submetida a terapia anti-HER. O seguimento médio foi de  $71,2 \pm 43,3$  meses. A sobrevida atuarial específica por câncer aos 60 e 120 meses foi de 92,3% e 83,1%, respectivamente. A terapia

anti-HER (p=0.509) e a cirurgia oncoplastica (p=0.821), não influenciaram a sobrevida, sendo o estágio clínico fator isolado (p=<0.001).

**Conclusão.** A DPM é uma condição rara, associada à multifocalidade/multicentricidade, hiperexpressão de HER 2 e diferença entre os grupos com doença clínica e outro com doença subclínica/patológica. Necessitam-se mais estudos visando avaliar a doença clínica/areolar, e o impacto dos avanços da mastologia na DPM.

**Palavras-Chave:** câncer de mama; cirurgia conservadora da mama; cirurgia oncoplastica ; doença de Paget mamária.

## PAGET'S DISEASE OF THE BREAST: CAN WE CONSIDER A CLINICAL AND A SUBCLINICAL/PATHOLOGICAL FORM?

### ABSTRACT

**Introduction:** In recent decades, profound changes have occurred in mastology, with neoplasms evaluated by molecular subtypes, staged from a prognostic point of view, subjected to targeted therapies, in addition to the consolidation of oncoplastic surgery. Paget's Disease of the Breast (MPD), in this context, is a rare entity, being presented with limited case series. Initially described as a clinical entity, however, this fact is not unanimous, constituting a multifocal/multicentric disease.

**Objective:** To assess the impact of changes in mastology in relation to MPD.

**Methods:** Retrospective study of patients seen at a Tertiary Oncology Hospital. In the presence of clinical alterations, MPD was characterized as clinical (areolar alterations) and in the others as subclinical/pathological, all with Paget's anatomopathological diagnosis. Clinical and prognostic data were evaluated, comparing the different clinical forms. Descriptive statistics, comparison between groups (chi-square and Mann-Witney test) and survival (log-rank; Kaplan & Meier) were used. Cancer-specific survival was evaluated.

**Results:** 85 patients were evaluated. The clinical form was present in 58.8% of the patients. Regarding staging, 27.1% had stage zero disease, with 92.9% multifocal/multicentric disease. Most patients (83.5%) had the molecular subtypes HER 2 and Luminal HER 2. Patients with clinical MPD had a higher rate of "in situ" disease ( $p=0.028$ ), being submitted to conservative treatment more frequently ( $p < 0.001$ ). Of the 43 patients with HER 2 invasive disease, most underwent anti-HER therapy. Mean follow-up was  $71.2 \pm 43.3$  months. The actuarial cancer-specific survival at 60 and 120 months was 92.3% and 83.1%, respectively. Anti-HER therapy ( $p=0.509$ ) and oncoplastic surgery ( $p=0.821$ ) did not influence survival, with clinical stage being an isolated factor ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** MPD is a rare condition, associated with multifocality/multicentricity, overexpression of HER 2 and difference between groups with clinical disease and another with subclinical/pathological disease. More studies are needed to assess clinical/areolar disease, and the impact of advances in mastology on MPD.

**Key words:** breast cancer; conservative breast surgery; oncoplastic surgery; Paget's disease mammary.

## DOENÇA DE PAGET DA MAMA: PODEMOS CONSIDERAR UMA FORMA CLÍNICA E OUTRA SUBCLÍNICA/PATOLÓGICA?

### Introdução

A Doença de Paget da Mama (DPM) foi inicialmente descrita clinicamente associada a uma alteração do mamilo(1), porém estudos populacionais(2-5) incluíram informações provenientes de bancos de dados patológicos, fato que pode alterar sua incidência, representando 1 a 4,3% dos casos de câncer de mama(5). Devido a sua baixa frequência, observam-se limitadas casuísticas institucionais com número de casos próximos a 50 pacientes(6-9), porém uma maior frequência de série de casos e principalmente relatos de caso. No Brasil, destacam-se poucas casuísticas expressivas (10-12).

Constitui uma patologia mamilar, e em estágios precoces, o Complexo Aréolo-Mamilar (CAM) pode se encontrar normal, de forma subclínica(13). Porém estudos tem mostrado associação com outros tumores, onde se observa uma elevação da taxa de multifocalidade, podendo chega a 90% dos casos (9, 13).

Recentemente o câncer de mama, passou a ser avaliado através de subtipos moleculares, havendo uma elevada associação da DPM com a presença de HER-2 positivo (3, 12, 14), porém o impacto da terapia anti-HER neste tipo de doença não foi avaliado. Inicialmente considerado como um tumor de bom prognóstico, observam-se discussões na literatura sugerindo um potencial aspecto prognóstico negativo(2, 3), fato este pouco estudado e influenciado pela presença de doença invasora multifocal, novas terapias anti-HER, bem como potencial confusão sobre o tipo de origem do banco de dados (clínico ou patológico).

Na ultimas décadas a neoplasia de mama sofreu uma mudança radical no diagnóstico, análise, tratamento cirúrgico, quimioterápico e imunoterápico. A mamografia (MMG) tornou-se digital, a ressonância (RM) constitui parte do arsenal diagnóstico; os subtipos moleculares são parte de nossa clínica diária, inclusive na doença "*in situ*"; o TNM tornou-se prognóstico; a cirurgia oncoplástica aprimorou o tratamento locorregional; e a terapêutica anti-HER está presente no nosso cotidiano, fazendo-se necessário avaliar a DPM sob nova ótica, justificando o presente estudo.

## **Materiais e Métodos**

Estudo retrospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o número 657293 e CAAE 31046314.5.0000.5437, que incluiu pacientes portadoras de DPM (a partir presença de DPM na peça cirúrgica da mama, baseado no banco de dados patológicos da Instituição) atendidas em Hospital Oncológico Terciário, no período de 2000 a 2021. Através de ficha padronizada, foi realizado, em prontuário, a coleta de dados clínicos, patológicos, imagenológicos, e relacionados ao tratamento, recorrência e óbito.

Na avaliação do tipo histológico, os grupos foram divididos em função dos tumores encontrados, a saber: Doença de Paget areolar exclusiva, DPM associado com CDIS e DPM associado com doença invasora (CDI). Para avaliação do tamanho tumoral, foi considerado o maior diâmetro, independente se doença "*in situ*" ou invasora.

Para fins de análise, considerou-se DPM clínica aquela que apresentava, ao exame clínico, a presença de eczema, erosão ou ulceração mamária, sendo que as demais foram consideradas como DPM patológica/subclínica, sendo os dois grupos separados para análise (tabelas 1, 2 e 4).

O tempo de seguimento foi determinado pelo período de tempo entre a primeira consulta até a última informação obtida no serviço. A perda de seguimento foi considerada nos casos em que a paciente que não retornou em período superior a duas vezes o indicado na consulta, tendo os dados atualizados através do Registro de Câncer Hospitalar.

Recorrência local foi considerada na presença de recorrência na mama homolateral ou plastrão mamário. Calculou-se a sobrevida global e a sobrevida específica por câncer. Nas pacientes que foram a óbito, avaliou-se a causa, sendo considerado óbito por doença, aquele decorrente do carcinoma mamário. Na avaliação da sobrevida específica por câncer, as pacientes que tiveram óbito não relacionado a neoplasia foram censuradas nesta data.

Foram realizadas estatísticas descritivas, mostrando-se resultados de variáveis categóricas e contínuas. As variáveis contínuas foram apresentadas sob a forma de mediana e desvio padrão ( $\pm$ DP), com avaliação da diferença ou não entre as formas clínica e patológica/subclínica. Para comparação entre os grupos utilizou-se o teste do qui-quadrado, utilizando-se o teste de Fisher na presença de variáveis

com contagem inferior a 5. Para comparação das variáveis contínuas utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Na avaliação dos estimadores de sobrevida, utilizou-se o modelo de Kaplan & Meyer, na comparação de grupos, utilizou-se o método de log-rank. Foi considerada diferença significativa na presença de  $p < 0.05$ . Os dados foram tabulados no programa IBM SPSS® for Mac® versão 20, onde foram realizadas as estatísticas.

## Resultados

No período do estudo, 85 mulheres portadoras de DPM foram avaliadas, sendo 87.1% diagnosticadas e tratadas após o ano de 2010. A idade média foi de  $52.2 \pm 13.3$  anos, com faixa etária predominante entre 40-59 anos (56.5%).

Na apresentação clínica, o sinal/sintoma mais associado à doença foi tumoração local (57,0%), seguido de eczema (40,7%) e ulceração mamilar (27,9%).

Do ponto de vista histopatológico, somente 7,1% dos casos apresentavam doença areolar exclusiva, 18,8% associação com CDIS, 57.6% com carcinoma invasivo e 16.5% associado com CDIS e carcinoma invasivo. Do ponto de vista clínico, 58.8% apresentavam doença areolar visível e 56.5% com tumoração palpável. Apesar da presença de doença bilateral (4.7%), a DPM foi unilateral em todas as pacientes, com maior frequência no lado direito (58.8%). O tamanho total dos tumores foi, em média, de  $4.1 \pm 3.3$ cm.

Em relação aos exames de imagem, a MMG foi realizada em 85,9% dos pacientes, apresentando alguma alteração em 87,7% dos casos. A alteração mais comumente encontrada foram as microcalcificações (58,9%) seguido de nodulação (37%). A ultrassonografia mamária (US) foi realizada em 79 pacientes (92,9%), com alteração mais comum o nódulo sólido em 72,2% dos pacientes. Já a Ressonância das mamas foi utilizada como método de imagem em 23 pacientes (27,1%), apresentando tumoração em 69,6% e espessamento do CAM em 43,5% dos casos. Não houve diferença na realização dos exames de mamografia ( $p=0.540$ ), ultrassonografia mamária ( $p=0.393$ ) e ressonância mamária ( $p=0.321$ ) entre os diferentes grupos considerados de DPM. Pacientes consideradas como DPM clínico apresentaram maior taxa de espessamento cutâneo ( $p=0.04$ ) à MMG e alterações do complexo areolo-mamilar à ultrassonografia ( $p=0.07$ ).

No que diz respeito ao estágio clínico, 27.1% apresentavam doença estágio zero, 23,5% no estágio I, 20% estágio II, 28,2% no estágio III e uma paciente com doença metastática ao diagnóstico (1.2%). Os tumores “*in situ*” apresentaram tamanho médio de 7,2 cm e os tumores invasivos 3,1 cm no anatomopatológico (AP). Pacientes com DPM considerada como clínica se associaram a um menor estadiamento ( $p=0,028$ )

Frente ao subtipo molecular, devemos considerar a doença “*in situ*” (25,3%) e a doença invasora. Não foram realizadas avaliação imunoistoquímica (IMH) em duas pacientes. Nas pacientes com doença invasora (67), 64.2% apresentavam expressão do HER 2, sendo 38.8% (26/67) HER 2 superexpresso e 25.4% (17/67) Luminal HER 2. Das pacientes com doença “*in situ*”, a maioria apresentava a expressão HER 2, sendo 16/21 HER 2 superexpresso, 2/21 Luminal HER 2, e 3/21 triplo negativo.

Todas as pacientes foram submetidas à cirurgia, com 72,9% de mastectomias e 27,1% de cirurgias conservadoras (quadrantectomias). Foram inicialmente utilizadas técnicas de Cirurgia Oncoplástica da Mama (COM) em 69,4% das cirurgias, sendo a técnica mais utilizada a mastectomia poupadora de pele (36,5%) seguida da técnica de Grisotti - “Plug-Flap” (24,7%). Nas pacientes submetidas a mastectomia, em uma foi necessário a realização de retalho miocutâneo do oblíquo externo abdominal, devido a extensão local da doença. Nas pacientes submetidas à reconstrução, em 64,7% a reconstrução foi imediata e 35,3% foram reconstruídas tardiamente.

No que se refere ao tratamento cirúrgico axilar, 91,8% das pacientes foram submetidas a algum procedimento (6 pacientes não submetidas com doença “*in situ*”), sendo 55,3% à biópsia do linfonodo sentinela e 41,2% à linfadenectomia axilar.

A maior parte dos pacientes tiveram tratamento adjuvante, sendo que a radioterapia foi realizada em 60% dos pacientes. Nas pacientes com receptor de estrogênio positivo, todas foram submetidas a hormonioterapia adjuvante. Nas portadoras de doença invasora a quimioterapia adjuvante esteve presente em 75.0% dos casos, já naquelas com doença invasora e expressão HER 2, 69,8% receberam Trastuzumabe.

Procurou-se avaliar a diferença nas características entre os pacientes que apresentavam presença ou ausência de DPM clinicamente diagnosticada (erosão/ulceração/descamação mamilar), todos com diagnóstico anatomopatológico de Doença de Paget. Para isso, dois grupos foram separados (tabelas 1,2 e 4). Observou-se que a DPM clínica esteve associada a um menor estágio clínico ( $p=0.028$ ), geralmente associadas ao carcinoma "*in situ*" ( $p=0,033$ ;  $p=0.045$ ), sendo geralmente submetidas a tratamento conservador da mama ( $p<0,001$ ), porém tal fato não se refletiu em diferença na sobrevida ( $p=0,275$ ).

O período de seguimento médio foi de  $71.2 \pm 43.3$  meses (variação de 13.7 a 174,6 meses). A taxa de recorrência local foi de 4,7% (4 pacientes), sendo uma delas em cirurgia conservadora ("Plug-Flap") e outras após mastectomia, sendo uma sem reconstrução, uma após Skin-Sparing e outra com reconstrução com retalho de grande dorsal. No final do seguimento, não se observou pacientes com perda de seguimento, com 15 óbitos, sendo 9 pacientes com óbito por neoplasia, e 6 pacientes por outra causa. A sobrevida atuarial global aos 60 e 120 meses foi de 89,1% e 69,6.0%, respetivamente. A sobrevida atuarial específica por câncer aos 60 e 120 meses foi de 92,3% e 83,1%, respetivamente (Figura 1).

Na avaliação dos fatores relacionados a sobrevida específica por câncer (Tabela 5 e 6), foi encontrado que o estágio clínico foi a única variável associada a sobrevida ( $p<0,001$ ). Nesta casuística, a cirurgia da mama, a realização de cirurgia oncoplástica e a realização da terapia HER 2, não se associaram a alteração na sobrevida.

## **Discussão**

A presente casuística tem características que se diferem de outras publicações relacionadas a DPM, principalmente pelo fato de que 87.1% das pacientes foram diagnosticadas e tratadas após o ano de 2010, o que reflete as grandes mudanças ocorridas na mastologia (como a biópsia do linfonodo sentinela, a cirurgia oncoplástica e o uso da terapia-alvo para o HER 2). No entanto, a elevada taxa (92,9%) de associação com CDIS e/ou CDI é semelhante a outros estudos(13). Tal dado corrobora com o achado de que a 57% das pacientes apresentavam massa palpável no diagnóstico.

Na avaliação radiológica, boa parte dos estudos mostram que a MMG pode ser normal em 22% a 50% dos pacientes(15), com limitado valor para demonstrar a extensão da doença. Porém neste levantamento, a MMG apresentou alguma alteração em mais de 87% dos casos, sendo um importante método para a avaliação da extensão de doença subjacente, visto elevado número de pacientes com lesões nodulares e microcalcificações. A acurácia diagnóstica e de extensão da doença podem melhorar com a associação da ultrassonografia e RM das mamas. O US mostrou nódulo em 72,2% dos casos, enquanto que na MMG foi visualizado em 37%, portanto com melhor acurácia para lesões nodulares.

Na DPM, devido a sua multifocalidade, é necessário um bom planejamento cirúrgico. Para isto, a associação exame clínico, mamografia e ultrassonografia é de fundamental importância. A ressonância magnética por sua vez, pode ter papel na avaliação pré-operatória de pacientes candidatas a cirurgia conservadora, para visualizar a doença subjacente e sua extensão(15), especialmente quando os resultados da mamografia ou US são negativos(16). Entretanto, o impacto da RM na programação terapêutica da DPM não está definido, visto que a RM seria indicada principalmente para candidatos a tratamento conservador(17) podendo elevar a indicação de mastectomias, porém este dado ainda não foi avaliado na literatura. Nesta casuística, 23 pacientes realizaram RM mamária, sendo que 19 pacientes foram consideradas inicialmente candidatas a mastectomia. A RM permitiu segurança para conversão para tratamento conservador em 6 pacientes (6/19 = 31.6%), onde 4 pacientes apresentavam tumores variando de 5 a 8 cm, e as outras duas apresentavam doença multifocal. A RM mamária poderia superestimar, levando a mastectomias desnecessárias, ou subestimar lesões, permitindo o tratamento conservador(18), sendo necessários mais estudos na DPM.

A DPM demonstra, em diversos estudos, alta positividade para a o receptor HER-2 na doença subjacente(3, 14), dado este em consonância com nossos achados (73,5% dos casos). A superexpressão do HER-2 está associada a maior agressividade e a um pior prognóstico. Porém, os avanços na terapia anti-HER se mostraram notórios na literatura(16, 19). Pelo fato de ser uma série histórica, nem todas as pacientes foram submetidas a terapia anti-HER, e neste estudo, apesar das pacientes submetidas a tratamento adjuvante com Trastuzumabe terem apresentado

melhor sobrevida, esta não se mostrou significativa ( $p=0,500$ ), fato potencialmente influenciado pelo número limitado de pacientes.

O tratamento cirúrgico da DPM, depende da localização e extensão da doença. O tratamento conservador com a ressecção do quadrante central, constitui a principal modalidade de tratamento para doença limitada à aréola. Em função da extensão e presença de multifocalidade/ multicentricidade, a mastectomia pode ser o tratamento de escolha(17), podendo estar associada à reconstrução ou não. Na literatura, a taxa de tratamento conservador varia de 3% até 38% dos casos(9, 13, 17, 20), para isso, múltiplas técnicas são utilizadas, com a técnica de Grisotti, por exemplo. A cirurgia conservadora da mama em associação à radioterapia para pacientes com doença invasora ou "*in situ*" tornou-se o tratamento cirúrgico de primeira escolha(6). A depender da extensão e multifocalidade/ multicentricidade, a mastectomia pode ser a necessária(17), associada ou não à reconstrução imediata, realizada com prótese ou uso de retalhos loco-regionais como o miocutâneo de grande dorsal(13, 21). A mais utilizada em nosso levantamento foi a mastectomia poupadora de pele com reconstrução com prótese (36,5%). A reconstrução inicial aconteceu em 64,7% dos casos.

Vale frisar que o tipo de cirurgia não influencia a sobrevida(20), fato também observado em nossos pacientes ( $p=0,251$ ). Nesse sentido, a cirurgia oncoplástica mamária melhora os resultados cosméticos e a qualidade de vida, porém o papel desta modalidade não havia sido avaliada na DPM, e em nossa casuística a COM não teve impacto na sobrevida ( $p=0,785$ ), fato que fala a favor de seu uso.

A indicação da radioterapia na DPM associa-se às suas indicações no câncer de mama, visto a frequente multifocalidade. Seu uso é mandatório quando se realiza tratamento conservador(22), sendo variável quando a paciente é submetida à mastectomia. Nesta casuística foi utilizada em 60% das pacientes, não tendo impacto na sobrevida.

Nossos dados mostram taxa de recorrência local de 4.7% ( $n=4$ ), sendo uma após quadrantectomia e outras 3 após mastectomia. Dez pacientes (11.7%) apresentaram doença à distância, uma paciente com Estadio IV que foi a óbito aos 18 meses, oito que recorreram à distância e evoluíram à óbito e uma (1,2%) com recorrência pulmonar em tratamento. Procuramos avaliar a sobrevida específica por

câncer visto que 6 (7.1%) faleceram por outras causas, fato que pode influenciar a sobrevida(2).

Nossa fonte de dados originou-se do Registro Patológico, o que pode determinar algum viés na seleção das pacientes. Neste sentido, tomamos o cuidado de, baseado na condição clínica(1), separar as pacientes em função do achado clínico ou patológico, fato não relatado previamente em outras publicações. A separação é de fundamental importância, pois influencia a multifocalidade ( $p=0,045$ ), o estágio clínico ( $p<0,001$ ), podendo influenciar também a sobrevida, principalmente ao se avaliar estudos populacionais com grande número de pacientes. Pacientes com doença exclusiva areolar apresentam melhor prognóstico, sendo fatores prognósticos negativos a presença de doença palpável e metastática(23). Hoje questionasse o fato da DPM aparentemente determinar um pior prognóstico(2, 3), porém múltiplos fatores podem influenciar os resultados, como a forma de seleção dos pacientes, a associação com doença invasora e seu estágio clínico, além da presença do HER 2. Para minimizar diferenças, um estudo realizou pareamento de variáveis, porém mesmo assim a DPM esteve associada a um pior prognóstico(3). Então, os estudos populacionais devem ser vistos com cautela, necessitando-se avaliar estudos caso-controles pareados, principalmente com a utilização da terapia HER 2.

Estudo com dados do SEER, avaliou as variáveis relacionadas ao prognóstico na DPM. Na sobrevida específica, os fatores prognósticos foram a idade, o grau histológico, a associação com doença "*in situ*" e invasora e o estágio clínico(4). Na nossa casuística, na análise univariada, o principal fator prognóstico foi o estágio clínico à apresentação, dado este influenciado pela multifocalidade. O número limitado de pacientes também limita a identificação de potenciais outras variáveis. A DPM representa uma diversidade de patologias mamárias, determinando diversos tratamentos, dificultando uma análise pormenorizada. Esta casuística, apesar de expressiva sobre o tema, não permite maiores conclusões.

Como limitações do presente estudo, temos o seu caráter retrospectivo. Porém, devido à raridade da DPM, há limitação para realização de estudos prospectivos. Apesar disso, esta série é uma das maiores já publicadas de pacientes brasileiras, a maior incluindo subtipo tumoral, com tempo de seguimento maior que 5 anos e tratamento cirúrgico incluindo oncoplastia. Outra limitação é a de que a IMH

foi realizada do tumor principal e não de todos os tumores, porém apenas dois carcinomas "*in situ*" não tiveram avaliação pela IMH. Observou-se diferenças dos subtipos moleculares entre as formas de CDIS e CDI, elevada taxa de multicentricidade/multifocalidade e grande associação com positividade do HER-2, fazendo-se necessário mais estudos sobre o assunto.

Além disso, fazem-se necessários estudos que separam as pacientes com apresentação clínica da doença da forma subclínica/patológica, estudos que avaliem o real papel da ressonância nuclear magnética mamária, do tratamento oncológico da mama e o impacto da adição da Terapia-Alvo neste grupo de pacientes. Além disso, fazem-se necessários estudos caso-controle pareados por estadió clínico e subtipo molecular, visando avaliar o real impacto da DPM na sobrevida.

### **Conclusão**

Em nossa casuística, a presença de DPM esteve associada a multifocalidade/multicentricidade, sendo o planejamento cirúrgico utilizando avaliação clínica, mamográfica e ultrassonográfica de fundamental importância, com possibilidade de uso da RNM com maior acurácia neste planejamento. A inclusão da separação entre doença clínica de doença patológica/subclínica modifica o perfil das pacientes com DPM, mostrando um grupo com melhor prognóstico, doença mais localizada e de menor estadió, possibilitando melhor planejamento terapêutico nestes casos.

A DPM representa uma diversidade de condições relacionadas ao tratamento do câncer de mama, porém o estadió clínico TNM continua sendo o principal fator prognóstico na DPM. Estudos caso-controle pareados, auxiliarão no melhor entendimento do real papel da DPM no prognóstico das pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kim YJ, Lee KH, Lee WJ, Won CH, Chang SE, Choi JH, et al. Clinicopathological characteristics of mammary Paget's disease: A single-center 25-year experience in Korea. *Breast J.* 2020;26(4):806-8.
2. Chen S, Chen H, Yi Y, Jiang X, Lei H, Luo X, et al. Comparative study of breast cancer with or without concomitant Paget disease: An analysis of the SEER database. *Cancer Med.* 2019;8(8):4043-54.
3. Han BY, Xu XL, Zhu XZ, Han XC, Hu X, Ling H. Clinicopathological Characteristics and Survival Outcomes of Mammary Paget's Disease: A Retrospective Study Based on a Chinese Population. *Cancer Manag Res.* 2022;14:237-47.
4. Hu T, Chen Z, Hou M, Lin K. Overall and cancer-specific survival in patients with breast Paget disease: A population-based study. *Exp Biol Med (Maywood).* 2022;247(3):187-99.
5. Xu L, Yin S, Wang S, Feng J, Liu L, Liu G, et al. Prevalence of mammary Paget's disease in urban China in 2016. *Sci Rep.* 2021;11(1):2572.
6. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):513-21.
7. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer.* 2002;95(1):1-7.
8. 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.
9. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, Buchholz TA, Ross MI, Feig BW, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(5):391-7.
10. Siva-Neto JB, Giannotti-Filho O, Morioka H, Bordin-Junior N. Pget's carcinoma of the breast: clinico-patológica considerations on 85 cases. *Rev Assoc Med Bras.* 1986;32(9/10):165-8.

11. de Andrade JC, De Luca L, Góes JCS, Osóro CABT, Gameiro P, Donoso NF. Anatomicoclinical study of Paget's carcinoma of the breast. *Rev Bras Mastol.* 2003;13(1):13-8.
12. Cirqueira MB, Soares LR, Moreira MAR, Rosa VDL, Freitas-Junior R. Paget's disease of the breast: experience of a university center. *Rev Bras Mastol.* 2015;25(3):90-6.
13. Markarian S, Holmes DR. Mammary Paget's Disease: An Update. *Cancers (Basel).* 2022;14(10).
14. Arafah M, Arain SA, Raddaoui EMS, Tulba A, Alkhawaja FH, Al Shedoukhy A. Molecular subtyping of mammary Paget's disease using immunohistochemistry. *Saudi Med J.* 2019;40(5):440-6.
15. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics.* 2011;31(7):1973-87.
16. Trebska-McGowan K, Terracina KP, Takabe K. Update on the surgical management of Paget's disease. *Gland Surg.* 2013;2(3):137-42.
17. Helme S, Harvey K, Agrawal A. Breast-conserving surgery in patients with Paget's disease. *Br J Surg.* 2015;102(10):1167-74.
18. Plana MN, Carreira C, Muriel A, Chiva M, Abaira V, Emparanza JI, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2012;22(1):26-38.
19. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet.* 2017;389(10087):2415-29.
20. Yao Y, Sun L, Meng Y, Zhuang Y, Zhao L, Yu Q, et al. Breast-Conserving Surgery in Patients With Mammary Paget's Disease. *J Surg Res.* 2019;241:178-87.
21. Pelorca RJF, Oliveira-Junior I, Vieira RAC. Oncoplastic surgery for Paget's Disease of the Breast. *Frontiers in Oncology.* 2023.
22. Piras A, Boldrini L, Venuti V, Sanfratello A, La Vecchia M, Gennari R, et al. Mammary Paget's disease and radiotherapy: a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(4):1821-7.

23. Lin CW, Chiang MH, Tam KW. Treatment of Mammary Paget Disease: A systematic review and meta-analysis of real-world data. *Int J Surg.* 2022;107:106964.

Tabela 1. Variáveis clínico-patológicas

Variável	Categoria	DPM clínico		Total	p
		Presente	Ausente		
T. História	meses	39,7 ± 34,5	51,0 ± 34,5	44,55±34,7	0,074
Idade	anos	53,1±12,3	49,0±13,4	52,2±13,3	0,266
Tam.total	cm	3,5±2,9	4,9±3,6	4,1±3,3	0,068
Tam.invasivo	cm	1,4±3,2	2,0±3,3	2,5±2,8	0,129
Tpseg	meses	72,2±45,1	65,5±40,6	71,2±43,3	0,330
Idade	<40 anos	5	7	12 (14,1%)	0,398
	40 - 50 anos	17	11	28 (32,9%)	
	50 - 60 anos	11	9	20 (23,5%)	
	60 - 69 anos	13	4	17 (20%)	
	>70 anos	4	4	8 (9,4%)	
Período de tratamento	2006 - 2009	7	4	11 (12,9%)	0,072
	2010 - 2013	20	8	28 (32,9%)	
	2014 - 2017	5	11	16 (18,8%)	
	2018 - 2021	18	12	30 (35,3%)	
Estádio Clínico	0	19	4	23 (27,1%)	0,028
	I	12	8	20 (23,5%)	
	II	6	11	17 (20%)	
	III	13	11	24 (28,2%)	
	IV	0	1	1 (1,2%)	
Subtipo molecular	CDIS	18	3	21 (25,3%)	0.033
	Lum. Her-	4	8	12 (14,5%)	
	Lum. Her+	9	8	17 (20,5%)	
	Her+	15	11	26 (31,3%)	
	TN	3	4	7 (8,4%)	
Subtipo	DMP	6	0	6 (7,1%)	0,045
	DPM+ <i>in situ</i>	12	4	16 (18,8%)	
	DPM + invasivo	26	23	49 (57,6%)	
	DPM+ <i>in situ</i> + invasivo	6	8	14 (16,5%)	

DPM= Doença de Paget na mama; T= tempo; Tam.= tamanho; Tpseg= tempo de seguimento; CDIS= carcinoma ductal *in situ*; TN= triplo negativo; Lum.= luminal

Tabela 2. Variáveis clínico-radiológicas

Variável	Categoria	DPM clínico		Total	p
		Presente	Ausente		
<b>História Clínica</b>					
Eczema*	Ausente	15	35	50 (58.8)	<0.001
	Presente	35	0	35 (41.2)	
Sangramento	Ausente	40	32	72 (84.7)	0.222
	Presente	10	3	13 (15.3)	
Tumor	Ausente	36	8	44 (51.8)	<0.001
	Presente	14	27	41 (48.2)	
<b>Exame físico</b>					
Eczema*	Ausente	20	35	55 (64.7)	< 0.001
	Presente	30	0	30 (35.3)	
Erosão*	Ausente	26	35	61 (71.8)	< 0.001
	Presente	24	0	24 (28.2)	
Ulceração*	Ausente	26	35	61 (71.8)	< 0.001
	Presente	24	0	24 (28.2)	
Tumor	Ausente	30	7	37 (43.5)	< 0.001
	Presente	20	28	48 (56.5)	
<b>Mamografia</b>					
Normal	Ausente	37	27	64 (87.7)	0.303
	Presente	7	2	9 (12.3)	
Espessamento pele	Ausente	34	28	62 (84.9)	0.041
	Presente	10	1	11 (15.1)	
Calcificação maligna	Ausente	21	9	30 (41.1)	0.224
	Presente	23	20	43 (58.9)	
Nódulo	Ausente	29	17	46 (63.0)	0.622
	Presente	15	12	27 (37.0)	
Assimetria	Ausente	35	23	58 (79.5)	1.000
	Presente	9	6	15 (20.5)	
Distorção	Ausente	44	27	71 (97.3)	0.154

	Presente	0	2	2 (2.7)	
<b>US mamário</b>					
Microcalcificação	Ausente	43	29	72 (91.1)	0.133
	Presente	2	5	7 (8.9)	
Massa	Ausente	16	6	22 (27.8)	0.127
	Presente	29	28	57 (72.2)	
Alt CAP	Ausente	37	33	70 (88.6)	0.007
	Presente	8	1	9 (11.4)	

---

\*Critérios utilizados na definição de PDM clínico

Tabela 3. Comparação frente o relação entre doença invasora e o subtipo molecular.\*  
p=0.018

	Carcinoma in situ	Carcinoma invasivo	Total
Luminal B Her -	0	12 (19.4%)	12 (14.5%)
Luminal B Her +	2 (9.5%)	17 (27.4%)	19 (22.9%)
Her2 +	16 (76.2%)	26 (41.9%)	42 (50.6%)
Triplo negativo	3 (14.3%)	7 (11.3%)	10 (12.0%)
Total	21 (25.3%)	62 (74.7%)	83 (100.0%)

\* Dois casos sem informação

Tabela 4. Tratamento realizado e evolução na DPM

Variável	Categoria	DPM clínico			p
		Presente	Ausente	Total	
<b>Tratamento</b>					
Cirurgia mama	Mastectomia	30	32	62 (72,9%)	< 0,001
	TCM	20	3	23 (27,1%)	
COM inicial	Presente	33	22	55 (64,7)	0,821
	Ausente	17	13	30 (35,3%)	
Cirurgia Axilar	LA	17	15	32 (37,6%)	0,97
	LS	27	20	47 (55,3%)	
	Ausente	6	0	6 (7,1%)	
Quimioterapia*	Ausente	7	9	16 (25,0%)	0,774
	Presente	25	23	48 (75,0)	
Radioterapia**	Ausente	17	17	34 (40,0%)	0,187
	Presente	33	18	51 (60,0%)	
Terapia Her2#	Ausente	6	7	13 (30,2%)	0,509
	Presente	18	12	30 (69,8%)	
<b>Seguimento</b>					
Recorrência local	Ausente	47	34	81 (95,3%)	0,640
	Presente	3	1	4 (4,7%)	
Status	VSD	41	28	69 (81,2#)	0,296
	VCD	0	1	1 (1,2%)	
	MOCA	4	5	9 (10,6%)	
	MOAS	5	1	6 (7,1%)	
	PV	0	0	0	

Tabela 5. Sobrevida específica por câncer em função das variáveis clínicas

Variável	Categoria	Sobrevida		p
		60 meses	120 meses	
CES	-	92,3	83,1	-
Overall	-	89,1	69,6	-
Idade	<40 anos	77,1	77,1	0,917
	40 - 50 anos	91,4	84,3	
	50 - 60 anos	91,7	76,4	
	60 - 69 anos	100	88,9	
Período	2006 - 2009	90,9	81,8	0,687
	2010 - 2013	96,3	88,1	
	2014 - 2017	87,5	n/a	
	2018 - 2021	n/a	n/a	
DPM clínico	Sim	98,0	86,9	0,275
	Não	84,5	78,5	
Estadio clínico	0	100	92,9	< 0,001
	I	100	100	
	II	86,3	77,6	
	III	85,7	64,3	
	IV*	0	0	
Subtipo histológico	Paget	83,3	83,3	0,190
	Paget + <i>in situ</i>	100	100	
	Paget + invasivo	86,6	74,6	
	Paget + <i>in situ</i> + invasivo	100	000	
Subtipo tumoral	CDIS	100	92,9	0,061
	Lum. HER neg	62,5	41,7	
	Lum. HER +	94,1	78,4	
	HER 2	90,5	90,5	
	Triplo negativo	100	80,0	

n/a= não avaliável (não há pacientes com este tempo de seguimento);

\* óbito aos 18 meses de seguimento

Tabela 6. Sobrevida específica por câncer em função do tipo de tratamento

Variável	Categoria	SEC		p
		60 meses	120 meses	
Cirurgia mama	Mastectomia	89,6	79,9	0,251
	Quadrantectomia	100	91,7	
COM inicial	Presente	91,3	84,0	0,785
	Ausente	93,3	81,6	
Cirurgia Axilar	Linfadenectomia	86,1	74,8	0,227
	Linf. sentinela	96,3	91,2	
	Ausente	100	80,0	
Quimioterapia*	Ausente	90,9	90,9	0,355
	Presente	89,3	75,0	
Radioterapia	Ausente	92,6	92,6	0,243
	Presente	92,2	76,9	
Terapia Her2#	Her+ TZM	91,3	91,3	0,500
	Her+ sem TZM	91,7	83,3	

\*Pacientes com doença invasiva; # Pacientes com doença invasiva Her2+;  
TZM= trastuzumab; Linf.= linfonodo



Figura 1. Apresentações clínicas da DPM

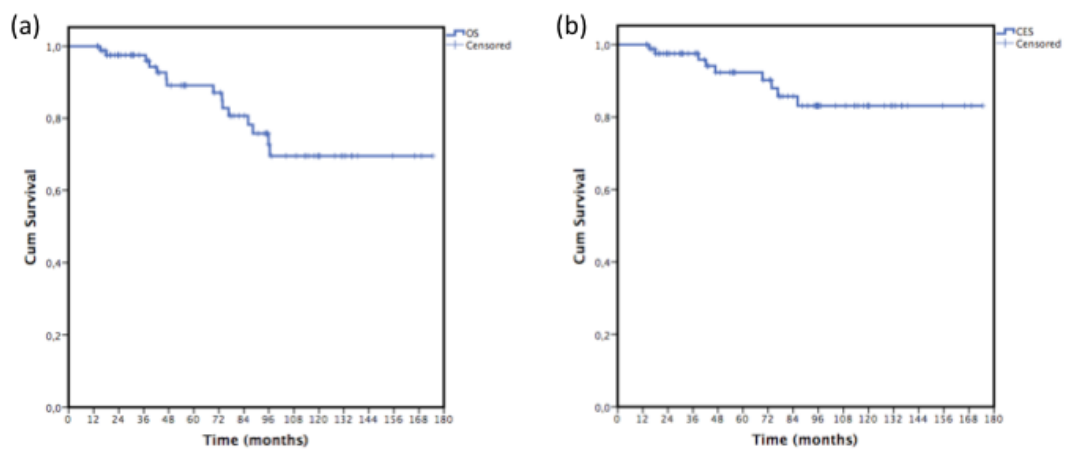


Figura 2. Sobrevida: (a) global; (b) específica por câncer

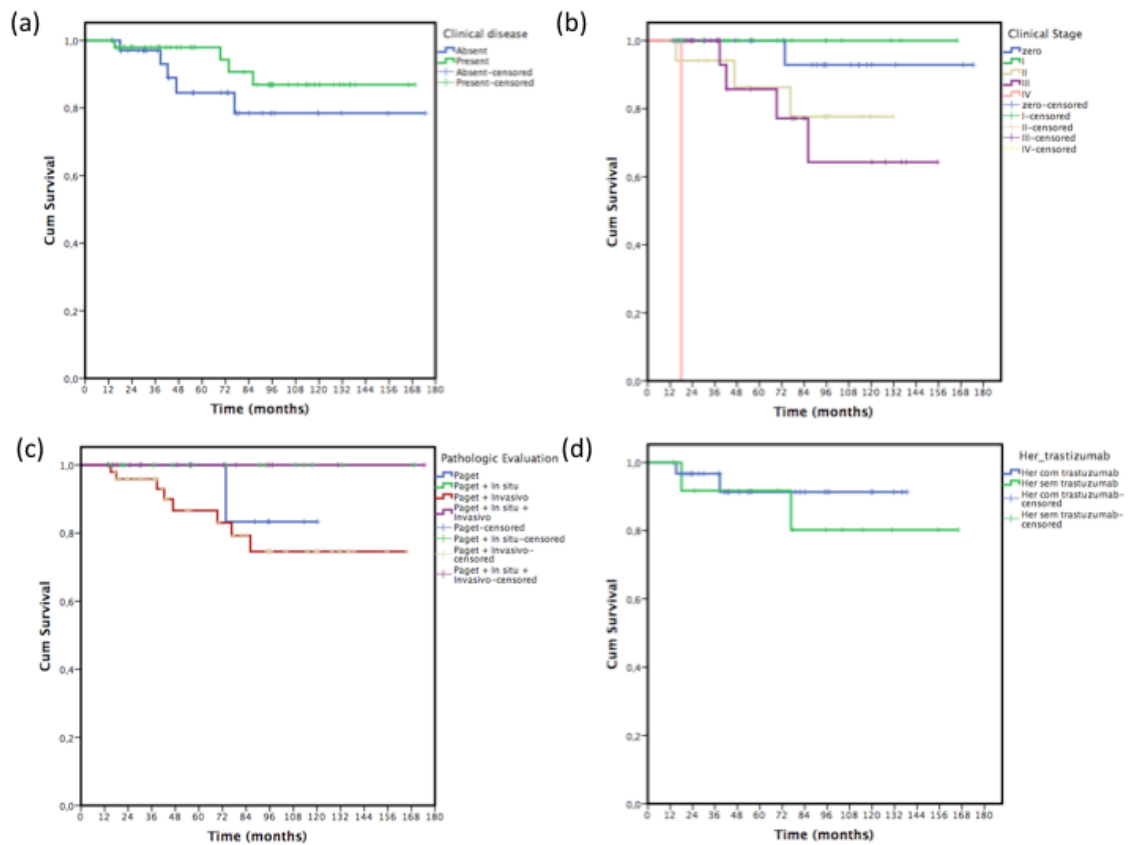


Figura 3. Sobrevida específica por câncer. (a) Forma clínica; (b) estágio clínico; (c) Achado patológico; (d) Terapia anti-HER

## 4.2 ARTIGO 2

### CIRURGIA ONCOPLÁSTICA NA DOENÇA DE PAGET DA MAMA

#### RESUMO

**Introdução:** A doença de Paget da mama (DPM) é uma entidade rara e associada a multifocalidade. Devido à sua localização o tratamento envolve diversidade técnica seja para tratamento conservador ou mastectomia, com a necessidade de ressecção do complexo areolo-papilar. No entanto, há limitado número de publicações, geralmente com pequenas casuísticas, avaliando a cirurgia oncoplástica nessa entidade.

**Objetivo:** Avaliar a viabilidade da realização da cirurgia oncoplástica da mama (COM) na DPM.

**Métodos:** Estudo retrospectivo, realizado em Hospital Oncológico Brasileiro, ao longo de 22 anos. Procurou-se avaliar as situações relacionadas a realização das cirurgias e o seu impacto na recidiva local e sobrevida. Para tal, realizaram-se comparações entre os grupos através do qui-quadrado, Mann Whitney e Kaplan & Meier. Para avaliar o impacto das variáveis na realização da COM, realizou-se regressão logística.

**Resultados:** 85 pacientes foram avaliadas. A COM foi realizada em 69.4% (n=59) e destas, 16 (27.2%) foram simetrizadas na mama contralateral, 23 pacientes (27.0%) foram submetidas à tratamento conservador, 73.0% à mastectomia, a maioria com a reconstrução imediata (54.8%), sendo a prótese a principal forma de reconstrução. Das pacientes inicialmente submetidas à mastectomia e não reconstruídas, uma necessitou do uso do músculo oblíquo externo para fechamento cutâneo e quatro foram reconstruídas tardiamente. Assim, avaliando-se o grupo, o resultado final se dividiu entre tratamento conservador (27.0%), mastectomia com reconstrução (44.6%) e sem reconstrução (28.2%). Comparando-se as variáveis clínicas e patológicas a única que se associou a realização da COM foi a idade, em que pacientes na faixa de 40-49 estiveram associados a maior taxa de COM (p=0.002) e razão de risco de 3.22 [IC 3.39-184.50]. A COM não influenciou a recorrência local ou a sobrevida (p=0.132).

**Conclusão:** A COM aprimora a qualidade do tratamento cirúrgico na DPM, sem influenciar a recorrência local ou sobrevida.

**Palavras-chave:** Doença de Paget Mamária, Neoplasias Mamárias, Reconstrução Mamária, Cirurgia Plástica, Cirurgia Oncoplástica

## ONCOPLASTIC SURGERY FOR PAGET'S DISEASE OF THE BREAST

### ABSTRACT

**Introduction:** Paget's disease of the breast (PDB) is a rare nipple entity associated with multifocality. Due to its location, it is necessary to resect the nipple-areolar complex. For surgery, central quadrantectomy, and mastectomy was the treatment in the past. The feasibility of performing oncoplastic breast surgery (OBS) for PDB is unknown.

**Methods:** This was a retrospective study performed in a Brazilian oncological hospital. We evaluated the factors related to the performance of OBS in PDB. In addition, the impact of OBS on local recurrence and survival was analyzed. Comparisons were made between groups using the chi-square test, Mann–Whitney U test, and Kaplan–Meier method. To assess the impact factor of the variables on the performance of OBS, logistic regression was performed.

**Results:** Eighty-five patients were evaluated. OBS was performed in 69.4% (n=59), and of these, 16 (27.2%) were symmetrized with a contralateral surgery. Mastectomy without reconstruction was performed in 28.3% of the patients. The main procedure performed was mastectomy with reconstruction (n=38; 44.7%), and the preferential technique for immediate reconstruction was skin sparing mastectomy with prosthesis, and for late reconstruction, latissimus dorsi. BCS was performed in 27.0% (n=23), mainly with plug-flap technique (OBS). Age was associated with the use of OBS, wherein patients aged 40-49 were associated with a higher rate of OBS ( $p = 0.002$ ; odds ratio 3.22). OBS did not influence local recurrence ( $p=1.000$ ), overall survival ( $p=0.185$ ), or cancer-specific survival ( $p=0.418$ ).

**Conclusion:** OBS improves the quality of surgical treatment in PDB without influencing local recurrence or survival.

**Keywords:** Paget's Disease Mammary, Breast Neoplasms, Breast reconstruction, plastic surgery, Oncoplastic Surgery

## **CIRURGIA ONCOPLÁSTICA NA DOENÇA DE PAGET DA MAMA**

O tratamento cirúrgico do câncer de mama mudou radicalmente nas últimas duas décadas, com o aprimoramento das técnicas de mastectomia, de cirurgia conservadora e de preservação axilar. No que se refere ao tratamento conservador da mama (TCM), sua segurança oncológica foi extrapolada para tumores maiores, desde que a relação mama/tumor seja favorável(1, 2). Do mesmo modo, a indicação da quimioterapia neoadjuvante aumentou as taxas da conservação da mama(3) e, na indicação da mastectomia, a reconstrução imediata baseada em implantes ou até mesmo em retalhos miocutâneos, se tornou prática(4).

Nesse contexto, surgiu a cirurgia oncoplástica da mama (COM)(5), em que técnicas da cirurgia plástica foram adicionadas ao arsenal terapêutico do câncer de mama. Com isso, outra dimensão na abordagem da relação mama/tumor foi alcançada, ampliando as indicações da cirurgia conservadora(2), até mesmo em tumores maiores, nascendo assim, o conceito de Oncoplastia Extrema(1). No caso das mastectomias, a reconstrução imediata com retalhos miocutâneos foi substituída por implantes, o que se associa a menor tempo cirúrgico, menor taxa de complicação e maior facilidade de realização(6). Assim, apesar de questionamentos conceituais, passamos a considerar técnicas de COM tanto no TCM(2) quanto na mastectomia(6) e na medida em que os cirurgiões da mama se habilitam para tais procedimentos, o leque de opções cirúrgicas se amplia, permitindo condições para melhor qualidade de vida da paciente(7), sem elevação no risco de recorrência(8, 9).

Devido à localização central, a Doença de Paget da Mama (DPM), teve seu tratamento cirúrgico modificado com a COM, que permite diferentes opções técnicas(10). Pacientes inicialmente submetidas ao TCM com técnica de "Bolsa de Tabaco" ou incisão em fuso, podem, com a COM(10-12), ser submetidas à retalhos cutâneos locais, através da técnica de "plug-flap", ou à cirurgias de pedículo ou à outras técnicas, que preparam a região areolar para tatuagem futura(12, 13). Na indicação da mastectomia, a mastectomia polpadora de pele com reconstrução imediata com prótese(12), representa uma possibilidade e apresenta bons resultados estéticos(4).

Entretanto, é desconhecido o espectro da COM na DPM(14), visto a raridade desta patologia, associado a necessidade de equipe com treinamento em COM. Os

estudos associando COM com DPM são raros(15,16). Baseado nesta situação procurou-se avaliar essa relação, em um serviço de referência em Oncologia, onde a COM é realizada sistematicamente.

### **Material e Métodos**

Estudo retrospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional sob os números 657293 e CAAE 31046314.5.0000.5437. Avaliou-se pacientes portadoras de DPM atendidas em Hospital Oncológico terciário no período de 2000 a 2021.

As pacientes foram selecionados a partir da presença de Doença de Paget na peça cirúrgica da mama, baseado no banco de dados patológicos da Instituição. Com isso, foram avaliados em prontuários, os dados clinico-patológicos, cirúrgicos, bem como recorrência local e sobrevida.

Para avaliação do tamanho tumoral, foi considerado o tamanho total do tumor, independente do componente "*in situ*" ou invasor associado. Da mesma forma, na análise do subtipo molecular, avaliou-se o componente invasor e, na sua ausência, o componente "*in situ*".

Procurou-se avaliar os aspectos relacionados à cirurgia na DPM, em particular o uso de técnicas de oncoplastia.

Os pacientes foram acompanhados da primeira à última consulta no hospital. A morte foi avaliada com base em sua causa. Consideramos morte por câncer a presença de morte relacionada ao câncer de mama. Com base nisso, consideramos a sobrevida geral (SG) e a sobrevida específica do câncer (SEC). A última data de avaliação do paciente foi 29/09/2022.

Na análise estatística, foi realizada estatística descritiva para variáveis categóricas e contínuas (Tabela 1). Números contínuos foram relatados por média e desvio padrão ( $\pm$  DP). Também buscamos comparar potenciais fatores associados ao desempenho do COM. O teste qui-quadrado foi utilizado para comparar as variáveis categóricas, e quando o número de pacientes era menor que 5, o teste de Fisher foi realizado. Para a variável contínua foi realizado o teste de normalidade e, como não ocorreu distribuição normal, foi realizado o teste U de Mann–Whitney. Para as variáveis associadas à COM, foi realizada regressão logística para avaliar o impacto de cada variável no resultado final (Tabela 2). O método Kaplan–Meier foi

usado para analisar SG e SEC, e o método log-rank foi usado para avaliar o impacto do OBS na sobrevida. As diferenças foram consideradas significativas para valores de  $p < 0,05$ . IBM SPSS® for Mac® foi usado para coleta de dados, tabulação e todas as análises estatísticas.

## Resultados

No período do estudo, 85 mulheres portadoras de DPM foram avaliadas. A idade média foi de  $52.2 \pm SD 13.3$  (SD= desvio padrão). A maior parte das pacientes foi atendida após o ano de 2010 (87.0%), com faixa etária entre 40-59 anos (56.5%). Uma minoria apresentava doença areolar exclusiva (7,1%), observando-se associação com CDIS (18,8%), carcinoma invasivo (57.6%) e CDIS com carcinoma invasivo (16.5%). Do ponto de vista clínico, 58.8% apresentava doença areolar visível e 57.6% com tumoração palpável. Apesar da presença de doença bilateral (4.7%), a DPM foi unilateral em todas as pacientes, com maior frequência no lado direito (58.8%). O tamanho total dos tumores foi de  $4.1 \pm SD 3.3$ cm. Em relação ao estágio clínico, 27.1% apresentavam doença "*in situ*" e uma paciente com doença metastática ao diagnóstico (1.2%). Frente ao subtipo molecular o HER 2 superexpresso representou 50.6% dos casos, seguido de tumores luminal HER positivo (22.9%).

Na avaliação do tratamento cirúrgico, 23 pacientes (27.0%) foram submetidas a tratamento conservador. Nas submetidas à mastectomia (73.0%), 54.8% teve reconstrução imediata, predominantemente com próteses mamárias retromusculares (n=31), e 6,4% (n=4) foram submetidas a reconstrução tardia, principalmente com grande dorsal (n=3). Das pacientes submetidas à mastectomia sem reconstrução, uma necessitou do uso do músculo oblíquo externo para fechamento cutâneo e quatro foram reconstruídas tardiamente. Analisando o resultado final, 27.0% (n=23) teve tratamento conservador e a maioria realizou cirurgia oncoplastica (20 "plug-flap", 1 pedículo). Desse modo, a COM esteve presente em 69.4% (n=59) das pacientes, e destas 16 (27.2%) foram simetrizadas na mama contralateral. As principais possibilidades cirúrgicas realizadas são apresentadas na Figura 1 e os tipos de cirurgia realizada encontram-se organizadas na Figura 2.

Na avaliação dos fatores relacionados à realização da COM (Tabela 1), foi encontrada associação com idade e estadió clínico ao diagnóstico. No entanto, na análise multivariada, apenas a idade foi associada à realização de COM ( $p = 0,035$ ): o uso de COM foi menor em pacientes com mais de 70 anos (Tabela 2) e maior em pacientes na faixa etária de 40-49 anos faixa etária ( $p=0,002$ ), com odds ratio de 3,22 [IC 3,39-184,50].

No que se refere ao tratamento cirúrgico axilar, 41.2% realizaram a linfadenectomia axilar. Radioterapia adjuvante esteve presente em 60% (51 pacientes), sendo a radioterapia em fossa realizada em 3.5% (3 pacientes). Devido à associação com doença invasora, 57.6% (49 pacientes) realizaram quimioterapia, através de diversos os esquemas. Das pacientes submetidas à quimioterapia, 16 foram submetidas ao regime neoadjuvante, fato que influenciou negativamente na COM inicial ( $p=0,07$ ) onde a taxa de COM diminuiu (17,1% versus 39,1%). Trastuzumabe foi realizado em 35.3% (30) das pacientes, hormonioterapia em 43.5% (37), sendo o Tamoxifeno (27.1%,  $n=23$ ) a principal medicação.

No período médio de seguimento de  $71,2 \pm 43,3$  meses, todos os pacientes foram acompanhados (sem perda de seguimento), 81,2% ( $n=69$ ) estão vivos sem doença, 1 (1,2%) tem metástase pulmonar, 10,6% ( $n=9$ ) morreram devido à progressão da doença e 7,1% ( $n=6$ ) morreram sem câncer. Quatro pacientes tiveram recidiva local, ocorrendo em pacientes submetidas à diferentes técnicas cirúrgicas (TCM-COM, mastectomia sem reconstrução, mastectomia com prótese, mastectomia imediata com reconstrução do grande dorsal). A sobrevida atuarial global aos 60 e 120 meses foi de 69,6% e 83.1%, respectivamente.

Na avaliação dos fatores relacionados à realização da cirurgia oncoplástica (Tabela 1), foi encontrada associação com a idade e com estádio clínico ao diagnóstico. No entanto, na análise multivariada a única condição associada à realização de cirurgia oncoplástica foi a idade ( $p=0.035$ ): inferior nas pacientes acima de 70 anos (Supplementary Table 1), e maior taxa pacientes na faixa etária de 40-49 ( $p=0.002$ ) e razão de risco de 3.22 [IC 3.39-184.50].

A COM não afetou a recorrência local (Tabela 1) ou sobrevida (Tabela 1; Tabela Complementar 1). A presença e ausência de COM (Figura Suplementar 1), não afetou SG ( $p=0,558$ ) ou SEC ( $p=0,785$ ). Avaliando os pacientes em relação ao

tipo de cirurgia, o tipo de cirurgia realizada não afetou a SG ou a SEG (Tabela Complementar 1; Figura Complementar 1).

## **Discussão**

A DPM é uma entidade rara, com casos relatados em estudos retrospectivos ou em grandes bancos de dados. Avaliando a série histórica, geralmente, o número de pacientes é inferior a cem(15,17-19), portanto não é possível discutir o tamanho da amostra, mas relatamos 85 casos selecionados em 21 anos.

Caracterizada clinicamente por alterações areolares como eczema, descamação, ulceração ou sangramento(20), com elevada taxa de multifocalidade (21,22) e é relatado como DPM, DPM associado a carcinoma "*in situ*" ou DPM com câncer de mama invasivo(15,22,23), conforme visto na coorte atual, mas também consideramos DPM com câncer "*in situ*" e invasivo. Por ser uma alteração clínica e/ou patológica, muitos artigos de revisão selecionam os casos associando os aspectos clínicos e doenças subclínicas, apresentando-os de maneira conjunta(24).

Devido ao caráter multifocal, a simples ressecção central, associa-se a retirada incompleta da lesão em muitos casos(22). Assim, na programação cirúrgica da DPM, a avaliação imagenológica é de fundamental importância(25,26). A mamografia, geralmente apresenta microcalcificações, porém pode ser negativa em 50% dos casos. A presença de nodulação geralmente está associada com doença invasora, podendo ser visualizada à mamografia e à ultrassonografia. A ressonância nuclear magnética (RNM) da mama, por sua vez, auxilia na avaliação de achados novos, sendo atualmente considerada uma das indicações do uso da RNM(25,26). No entanto, o impacto de seu uso em relação ao tratamento cirúrgico radical, ou seja, a mastectomia, é desconhecido.

Estudos anteriores mostraram uma escolha binária relacionada ao tratamento cirúrgico, mastectomia ou TCM através de quadrantectomia central(15,17,18), que requer margens cirúrgicas livres e radioterapia(15,26,27). Dependendo da multifocalidade e extensão da lesão, a mastectomia é necessária(28-30). Em geral, a taxa de TCM é menor do que a mastectomia, variando de 10% a 38%(14,17-19,23,29), embora um estudo tenha relatado 60% de TCM(15). Artigos já relataram a viabilidade da TCM sem referência à técnica(17,18,26), quando era comumente realizada com incisões fusiformes ou suturas em bolsa(20).

Nos últimos anos, com o melhor entendimento da doença, sabe-se que a maioria das pacientes com DPM apresentam expressão do HER 2(22), o que associa-se a inclusão da terapia-alvo no arsenal terapêutico da DPM. Porém, este aspecto ainda não foi avaliado na literatura.

O tratamento cirúrgico do câncer de mama, tornou-se mais complexo, com a adição de técnicas de cirurgia oncoplastica(5), exigindo adequado planejamento terapêutico associando relação tumor/volume mamário, à presença de ptose e a localização do tumor(1,5,13,31). Neste quesito, devido a localização central preferencial da DPM, metodologias de ressecção do quadrante central, se tornam de fundamental importância no planejamento pré-operatório(10,13,31,32). O complexo aréolo-papilar (CAP) pode ser ressecado e neste local realizada uma sutura, ou o CAP pode ser substituído por uma ilha circunferencial de pele que futuramente será tatuada(10,33). Técnicas específicas (Suplementar Figura 2) incluem Grisotti(13), mamoplastia, remodelamento glandular(10,32) e compensação geométrica(34), podendo a circunferência da pele ser realizada pela técnica de meia-lua (retalhos locais superoinferiores ou mediolaterais). Outras possibilidades abrangem o uso de retalhos cutâneos locorreionais(11) e do retalho miocutâneo do músculo grande dorsal, visando preenchimento central(12,16).

Poucos artigos são específicos para o tratamento conservador oncoplástico da DPM(11,12,20), e poucos demonstram as opções para reconstrução da região central(12,13,15,32). Apesar do número limitado de casos em nosso estudo, este representa uma das maiores casuísticas utilizando a COM na DPM, sendo preferencialmente utilizada a técnica de Grisotti - "plug-flap" (n=20) à partir de retalhos locais, e em um caso foi realizado mamoplastia, preservando-se uma área circular de pele, que permite a realização de uma tatuagem areolar.

Em pacientes que realizam mastectomia, geralmente nenhuma reconstrução é realizada. Existem poucos artigos na literatura relatando mastectomia com reconstrução em DPM, que pode ser realizada com prótese como mastectomia poupadora de pele, mastectomia redutora de pele(15,35,36), retalho miocutâneo como grande dorsal(33) ou retalhos locais(11). Um estudo com 115 pacientes realizou 46 mastectomias (40%), relatando mastectomias poupadoras/redutoras de pele realizadas em 17 pacientes(15).

Nossa casuística representa a maior série evidenciando o uso da reconstrução mamária na DPM, realizada de forma imediata em 54.8% (34/62) das mastectomia, preferencialmente com prótese e, em alguns casos selecionados com grande dorsal e prótese. A indicação para a realização do grande dorsal baseou-se no bom resultado a longo prazo, e na seleção de pacientes potencialmente candidatas a não realização da radioterapia. Já a reconstrução tardia foi realizada em 4 das pacientes inicialmente mastectomizadas, sendo o tratamento preferencial a reconstrução com retalho do grande dorsal e prótese. Cabe destacar que em uma paciente submetida à mastectomia, a reconstrução tardia foi possível com prótese direto, sem a necessidade de expansor, visto excesso de pele associado a não realização de radioterapia, o que propiciou boas condições locais.

A taxa de recorrência local é baixa(25, 31), sendo de 5.6% nas pacientes submetidas à mastectomia e 13.2% naquelas submetidas a tratamento conservador. Nosso estudo encontrou taxa de recorrência local de 5.9% (n=5), ocorrendo em uma paciente submetida a tratamento conservador e em quatro mastectomizadas, sendo uma sem reconstrução e três reconstruídas com prótese. Apesar destes resultados, a COM não se associou a aumento de recorrência local.

A COM representa o último paradigma para o tratamento cirúrgico do câncer de mama e sua realização depende de um conjunto de fatores além da indicação. A presença de um cirurgião plástico ou mastologista com conhecimento das técnicas oncoplásticas é fundamental. Atualmente, os mastologistas estão aprimorando suas técnicas, e com o passar do tempo, e como os mastologistas são treinados, aumentam as indicações da COM(37). Embora os "tumor boards" discutam o manejo dos casos, "surgery boards" ajudam a discutir as indicações da cirurgia(38,39). Nosso grupo é composto por seis cirurgiões com experiência em COM, e desde 2010, todos os casos são discutidos em "tumor board". O cirurgião escolhia o tipo de cirurgia com base no tumor, condição do paciente, exames radiológicos e avaliação do margens por congelação durante a cirurgia. Múltiplos fatores estão associados à COM(40) e o cirurgião não foi uma variável associada, pois todos os cirurgiões foram treinados.

Pequenas série de casos relacionam COM para DPM(15,16). Nosso estudo representa a maior casuística que descreve a COM aplicada na DPM, observando

um viés de seleção para a COM, principalmente realizada nas pacientes na faixa 40-49, fato já descrito na literatura(40).

Optamos por avaliar apenas condições relacionadas à COM e recidiva local, focando este artigo na cirurgia. A taxa de recidiva local para DPM foi baixa (4,7%), fato também observado em outros estudos(19,41). Ocorreu em diferentes técnicas cirúrgicas, mas, apesar desses resultados, a COM não foi associada ao aumento da recorrência local. Outro estudo está sendo organizado para avaliar as condições relacionadas à recorrência à distância e fatores relacionados à sobrevida na DPM.

Procuramos apresentar a extensão total da doença, que é somatória da doença invasora com a doença "*in situ*" e influencia no tratamento cirúrgico. Com isso, mesmo em tumores de grande extensão, a COM foi realizada em considerável proporção de pacientes. Na presença de doença "*in situ*", o tratamento cirúrgico não influencia a sobrevida, porém há controvérsias em relação a pacientes com doença invasiva, se eles apresentam piora(29) ou sobrevida semelhante após ajuste para diferentes variáveis(42,43). De maneira similar, a presença de lesão palpável se associa a um pior prognóstico(24). Tais fatos estão possivelmente influenciados pelas condições da doença invasora. Cabe lembrar que a associação da DPM com o subtipo molecular HER 2 é elevado(22), fato este que pode conferir a estas pacientes um pior prognóstico, faltando estudos caso-controle pareados avaliando este aspecto. Neste sentido, procuramos, neste estudo, nos atermos mais às condições associadas a cirurgia e a COM.

Observa-se que a COM é factível, e sua realização não esteve associada a uma maior taxa de recorrência local, ou influenciou na sobrevida atuarial, justificando a realização da COM na DPM, desde que associada a segurança oncológica frente à margem cirúrgica. À medida que aumenta a experiência dos cirurgiões com COM, mais pacientes com DPM serão submetidos à COM e publicações futuras relatarão essa condição, mas somos os primeiros a relatar altos níveis de COM associados a DPM.

## **Conclusão**

A COM aprimora a qualidade do tratamento cirúrgico na DPM, sem influenciar na recorrência local ou sobrevida. Para tal, faz-se necessário a seleção

adequada do caso, com avaliação clínica e planejamento imagenológico, associado ao conhecimento das diversas técnicas de COM.

## Bibliografia

1. Silverstein MJ. Radical Mastectomy to Radical Conservation (Extreme Oncoplasty): A Revolutionary Change. *J Am Coll Surg*. Jan 2016;222(1):1-9.
2. Oliveira-Junior I, Haikel RL, Vieira RAC. Breast-conserving treatment in oncoplastic times: indications, cosmesis, and quality of life. *Mastology*. 2021;31(1):e20200040.
3. Vieira RA, Carrara GF, Scapulatempo Neto C, Morini MA, Brentani MM, Folgueira MA. The role of oncoplastic breast conserving treatment for locally advanced breast tumors. A matching case-control study. *Ann Med Surg (Lond)*. Sep 2016;10:61-68.
4. Agrawal A, Sibbering DM, Courtney CA. Skin sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a review. *Eur J Surg Oncol*. Apr 2013;39(4):320-328.
5. Audretsch W, Andree C. Is mastectomy still justified--and if, in which patients? *Onkologie*. Jun 2006;29(6):243-245.
6. Zucca-Matthes G, Manconi A, da Costa Viera RA, Michelli RA, Matthes Ado C. The evolution of mastectomies in the oncoplastic breast surgery era. *Gland Surg*. May 2013;2(2):102-106.
7. Char S, Bloom JA, Erlichman Z, Jonczyk MM, Chatterjee A. A comprehensive literature review of patient-reported outcome measures (PROMs) among common breast reconstruction options: What types of breast reconstruction score well? *Breast J*. Apr 2021;27(4):322-329.
8. Losken A, Hart AM, Chatterjee A. Updated Evidence on the Oncoplastic Approach to Breast Conservation Therapy. *Plast Reconstr Surg*. Nov 2017;140(5S Advances in Breast Reconstruction):14S-22S.
9. Galimberti V, Vicini E, Corso G, et al. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast*. Aug 2017;34 Suppl 1(Suppl 1):S82-S84.

10. Vieira RAC, Zucca-Matthes G, Haikel RL. Central quadrantectomy. In: Zucca-Matthes G, ed. *Oncoplastic breast surgery: Practical application*. Vol 1. First ed. Portland, Oregon: ESKA publishing; 2016:223.
11. Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, et al. Oncoplastic breast surgery combining partial mastectomy with immediate breast reshaping using a keyhole-shaped skin glandular flap for Paget's disease. *Surg Today*. Sep 2014;44(9):1783-1788.
12. Moustafa A, Fakhr I. Outcome of different oncoplastic surgical (OPs) techniques for centrally located breast cancer (CLBC). *J Egypt Natl Canc Inst*. Dec 2014;26(4):203-209.
13. Canturk NZ, Simsek T, Ozkan Gurdal S. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery According to Tumor Location. *Eur J Breast Health*. Jul 2021;17(3):220-233.
14. Lin CW, Chiang MH, Tam KW. Treatment of Mammary Paget Disease: A systematic review and meta-analysis of real-world data. *Int J Surg*. Nov 2022;107:106964.
15. Scardina L, Di Leone A, Magno S, et al. Paget's disease of the breast: Our 20 years' experience. *Front Oncol*. 2022;12:995442.
16. Kijima Y, Yoshinaka H, Shinden Y, et al. Oncoplastic breast surgery for centrally located breast cancer: a case series. *Gland Surg*. Feb 2014;3(1):62-73.
17. Singh A, Sutton RJ, Baker CB, Sacks NP. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? *Breast*. Aug 1999;8(4):191-194.
18. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. May 2005;12(5):391-397.
19. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. Dec 2008;112(3):513-521.
20. Markarian S, Holmes DR. Mammary Paget's Disease: An Update. *Cancers (Basel)*. May 13 2022;14(10).

21. Sandoval-Leon AC, Drews-Elger K, Gomez-Fernandez CR, Yepes MM, Lippman ME. Paget's disease of the nipple. *Breast Cancer Res Treat.* Aug 2013;141(1):1-12.
22. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer.* Jul 1 2002;95(1):1-7.
23. Zheng S, Song QK, Zhao L, et al. Characteristics of mammary Paget's disease in China: a national-wide multicenter retrospective study during 1999-2008. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(5):1887-1893.
24. 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.* Mar 2004;23(1):33-37.
25. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics.* Nov-Dec 2011;31(7):1973-1987.
26. Helme S, Harvey K, Agrawal A. Breast-conserving surgery in patients with Paget's disease. *Br J Surg.* Sep 2015;102(10):1167-1174.
27. Polgar C, Orosz Z, Kovacs T, Fodor J. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer.* Mar 15 2002;94(6):1904-1905.
28. Fu W, Mittel VK, Young SC. Paget disease of the breast: analysis of 41 patients. *Am J Clin Oncol.* Aug 2001;24(4):397-400.
29. Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer.* Oct 1 2006;107(7):1448-1458.
30. Yasir M, Khan M, Lotfollahzadeh S. Mammary Paget Disease. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2022.
31. Gainer SM, Lucci A. Oncoplastics: techniques for reconstruction of partial breast defects based on tumor location. *J Surg Oncol.* Mar 15 2011;103(4):341-347.
32. Pasta V, D'Orazi V, Merola R, et al. Oncoplastic central quadrantectomies. *Gland Surg.* Aug 2016;5(4):422-426.

33. Farouk O, Attia E, Roshdy S, et al. The outcome of oncoplastic techniques in defect reconstruction after resection of central breast tumors. *World J Surg Oncol*. Sep 26 2015;13:285.
34. Franca FC, de Oliveira-Junior I, Morgan AM, Haikel RL, da Costa Vieira RA. Breast-conserving surgery with the geometric compensation/split reduction technique. Indications, oncologic safety and cosmesis. A cohort series and systematic review of the literature. *Surg Oncol*. Sep 2022;44:101839.
35. Fushimi A, Kinoshita S, Kudo R, Takeyama H. Incidental discovery of follicular lymphoma by sentinel lymph node biopsy and skin-sparing mastectomy for Paget's disease associated with invasive breast cancer. *J Surg Case Rep*. Jan 2019;2019(1):rjz008.
36. Pu Q, Zhao Q, Gao D. Local recurrence of mammary Paget's disease after nipple-sparing mastectomy and implant breast reconstruction: a case report and literature review. *World J Surg Oncol*. Sep 6 2022;20(1):285.
37. Vieira RAC, Matthes AGZ, Michelli RAD, et al. Oncoplastic surgery and breast surgeon training *Re. Bras. Mastol*. 2010;20(2):66-70.
38. Franceschini G, Mason EJ, Di Leone A, Scardina L, Masetti R. Multidisciplinary management of mammary Paget's disease: recommendations to optimize oncological and aesthetic outcomes. *Ann Ital Chir*. 2022;93:481-482.
39. Hudson-Phillips S, Cox K, Patel P, Al Sarakbi W. Paget's disease of the breast: diagnosis and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. Jan 2 2023;84(1):1-8.
40. de Oliveira-Junior I, da Silva IA, da Silva FCB, et al. Oncoplastic Surgery in Breast-Conserving Treatment: Patient Profile and Impact on Quality of Life. *Breast Care (Basel)*. Jun 2021;16(3):243-253.
41. Li YJ, Huang XE, Zhou XD. Local Breast Cancer Recurrence after Mastectomy and Breast-Conserving Surgery for Paget's Disease: A Meta-Analysis. *Breast Care (Basel)*. Dec 2014;9(6):431-434.
42. Yao Y, Sun L, Meng Y, et al. Breast-Conserving Surgery in Patients With Mammary Paget's Disease. *J Surg Res*. Sep 2019;241:178-187.
43. Wu Q, Ding X, Li J, et al. Surgical treatment in Paget's disease with invasive ductal carcinoma: an observational study based on SEER. *Sci Rep*. Apr 19 2017;7:45510.

Tabela 1. Característica dos grupos relacionados para COM

Variável	Categoria	COM ausente	COM presente	Total	p
Idade	Média + DP	58.0 ± 15.9	49.0 ± 11.7	52.2 ± 13.3	0.014
Tamanho total do tumor	Média + DP	2.2 ± 1.6	5.0 ± 4.0	4.1 ± 3.3	0.548
Seguimento	Média + DP	66.2 ± 34.5	66.0 ± 44.8	70.7 ± 43.8	0.819
Faixa etária	< 40	4	8	12 (14.1)	0.01
	40-49	3	25	28 (32.0)	
	50-59	7	13	20 (23.5)	
	60-69	6	11	17 (20.0)	
	> 70	6	2	8 (9.4)	
Período de Tratamento	2000-2009	4	7	11 (12.9)	0.737
	2010-2013	10	18	28 (32.9)	
	2014-2017	4	11	16 (18.8)	
	2018-2021	7	23	30 (35/3)	
Paget	Clinico	15	35	50 (58.8)	0.475
	Patológico	11	24	35 (41.2)	
Tumor	Palpável	17	32	49 (57.6)	0.475
	Não-palpável	9	27	36 (42.4)	
Lateralidade	Direito	15	35	50 (58.8)	1.000
	Esquerdo	11	24	35 (41.2)	
Tumor bilateral	Ausente	25	56	81 (95.3)	1.000
	Presente	1	3	4 (4.7)	
Histologia	Paget	0	2	2 (2.4)	0.320
	Paget + "in situ"	6	14	20 (23.5)	
	Paget+ invasivo	18	31	49 (57.6)	
	Paget+ "in situ" + invasivo	2	12	14 (16.5)	
Estágio Clínico	0	5	18	23 (27.1)	0.05
	1	3	17	20 (23.5)	

	2	9	8	17 (20.0)	
	3	8	16	24 (28.2)	
	4	1	0	1 (1.2)	
Subtipo	Luminal HER -	2	10	12 (14.5)	0.227
Molecular*	Luminal HER +	9	10	19 (22.9)	
	HER +	11	31	42 (50.6)	
	Triplo negativo	4	6	10 (12.0)	
Local de	Ausente	25	55	80 (94.1)	1.000
Recorrência	Presente	1	4	5 (5.9)	
Morte por	Ausente	21	55	76 (89.4)	0.124
Câncer	Presente	5	4	9 (10.6)	

---

COM = Cirurgia Oncoplástica da Mama

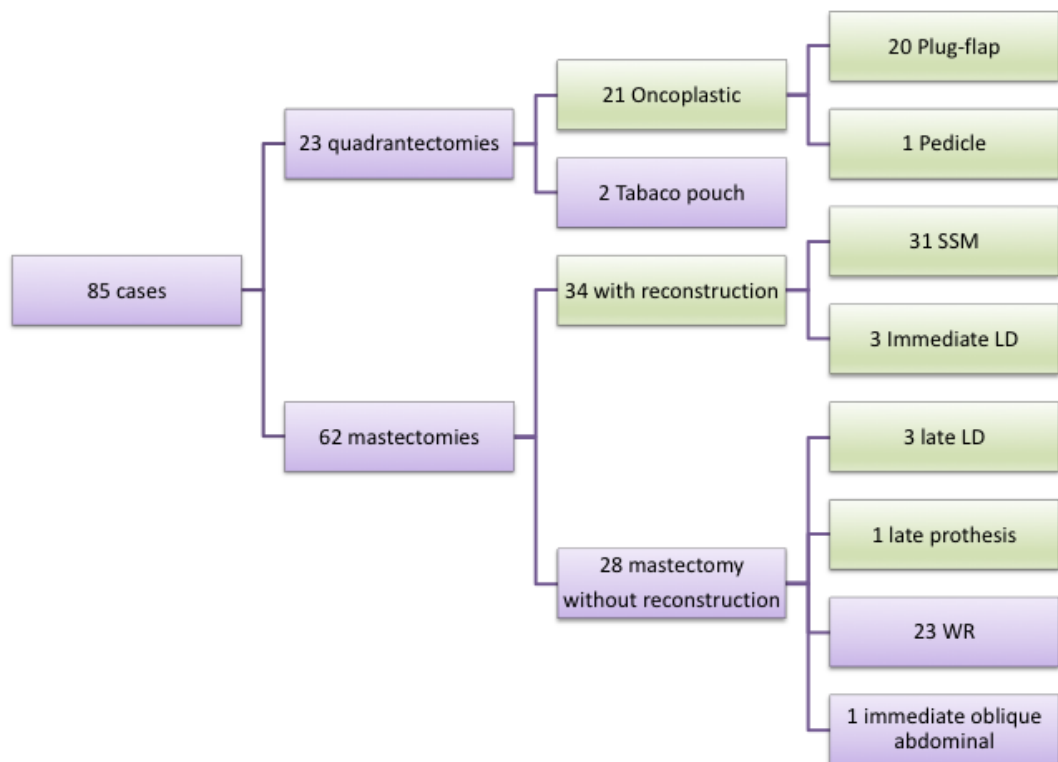


Figura 1. Fluxograma das cirurgias

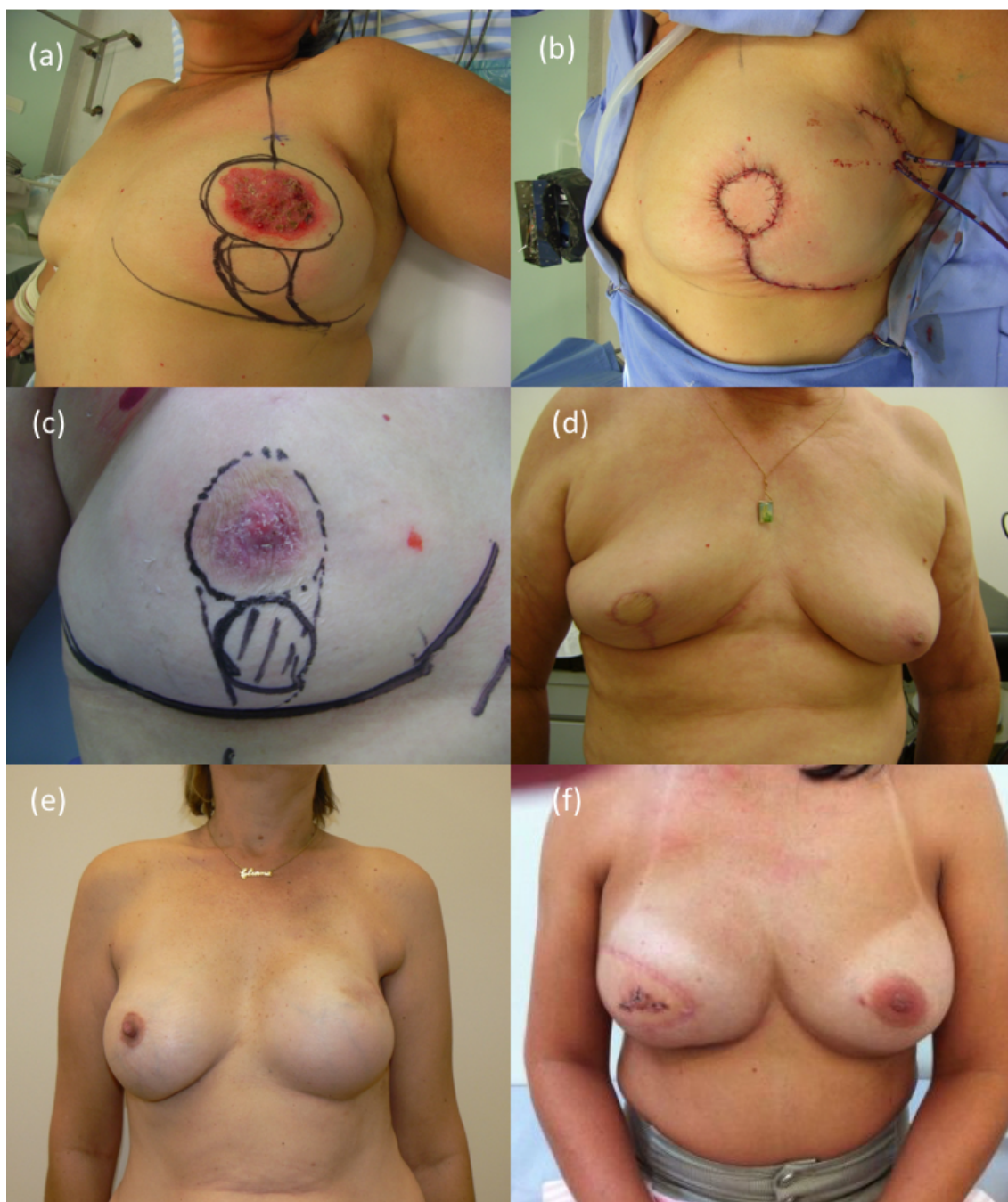


Figura 2. Exemplo de cirurgia oncoplástica mamária realizada. (a-d): cirurgia mamária conservadora com técnica de Plug-Flap; (e) reconstrução com prótese; (f) reconstrução com latissimus dorsi

Tabela 2. Análise multivariada relacionada à Cirurgia Oncoplástica para a Doença de Paget

	Análise	OR	IC	p	p
Faixa etária	> 70	1.00	referencia		0.035
	< 40	1.79	0.01-44.35	0.079	
	40-49	3.22	3.39-184.50	0.002	
	50-59	1.72	0.88-35.27	0.068	
	60-69	1.70	0.84-36.20	0.076	

OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança

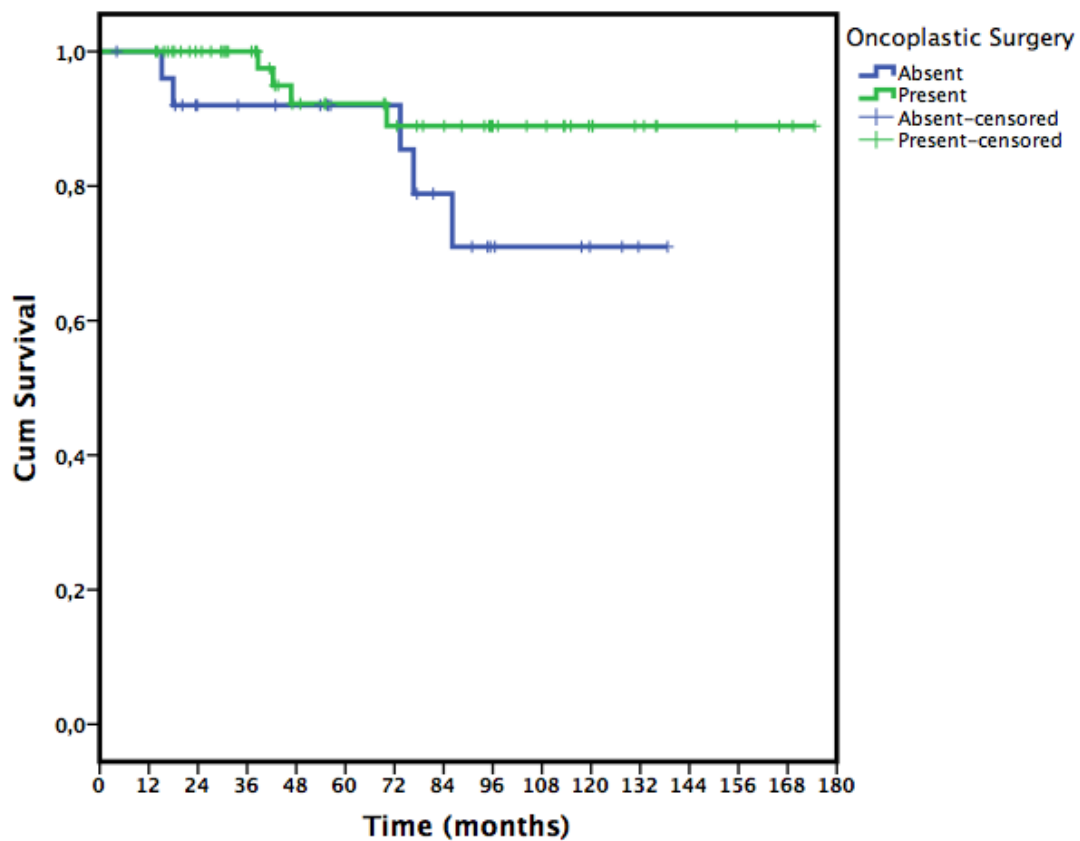


Figura Suplementar 1. Sobrevivência atuarial associada à cirurgia oncoplástica

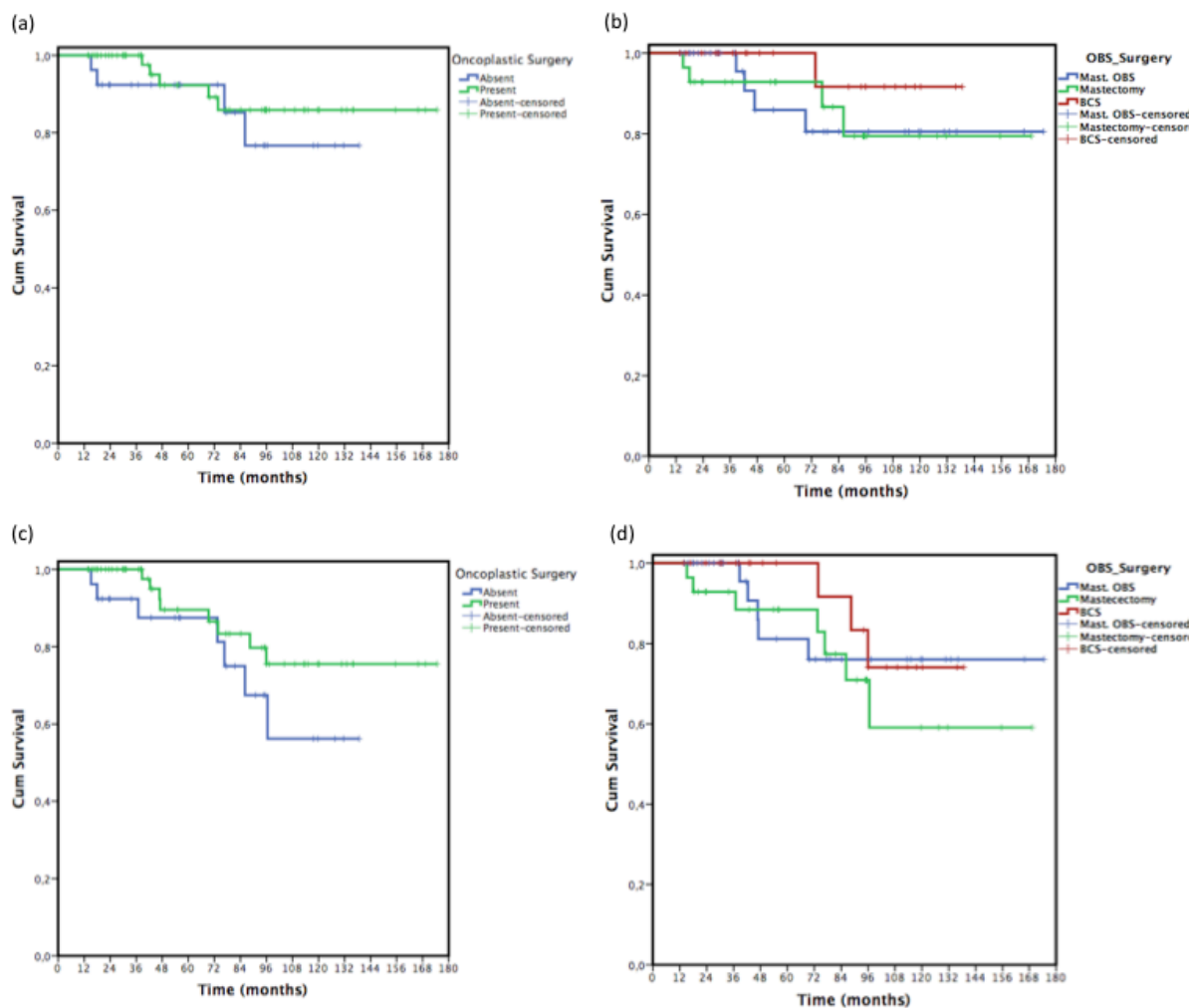


Figura Suplementar 2. Sobrevivência atuarial associada à COM. (a,b) Sobrevivência Específica por Câncer; (c,d) Sobrevivência Geral. OBS= cirurgia oncoplástica da mama; Mast.=mastectomia; BCS= cirurgia de conservação da mama

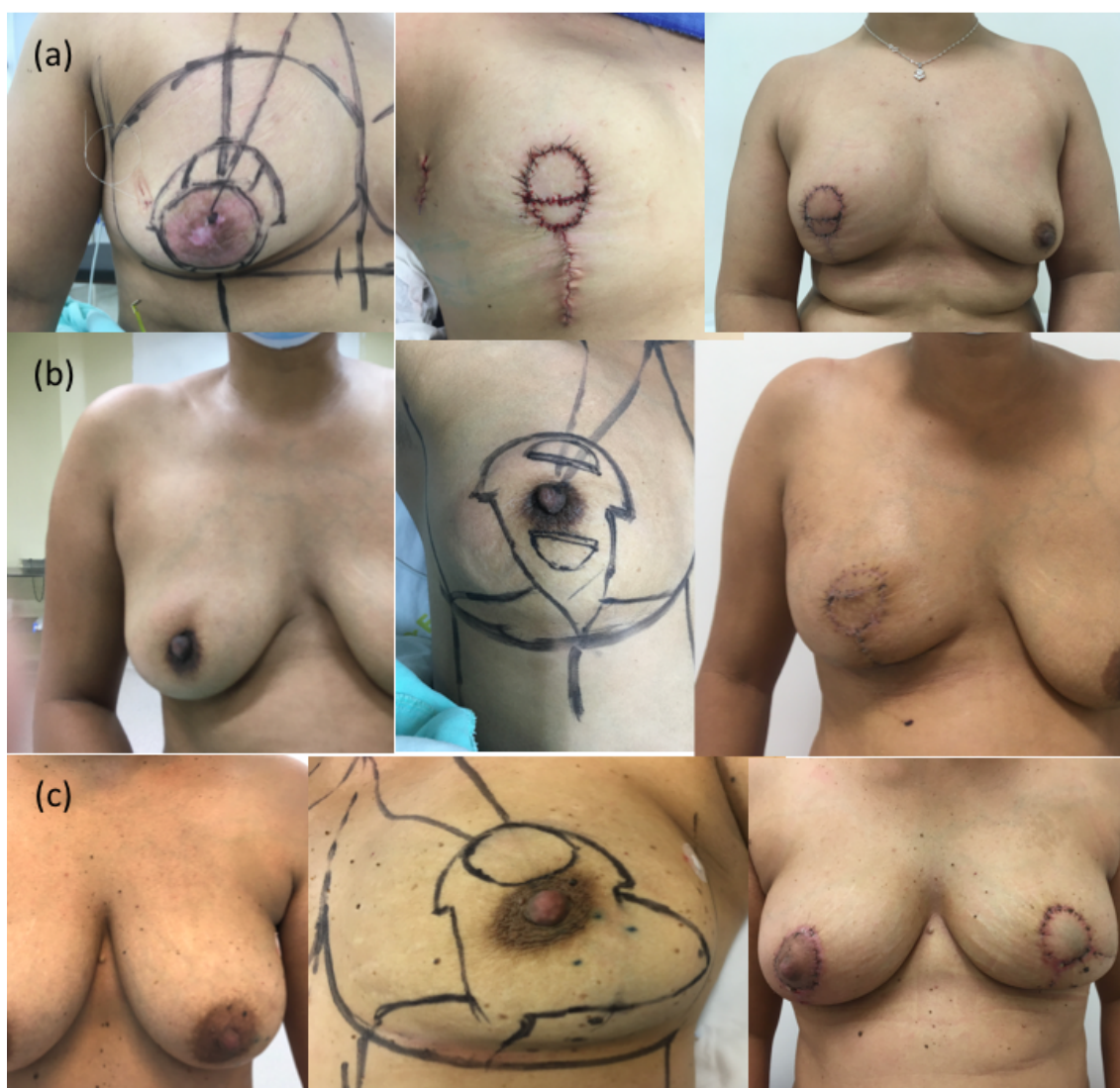


Figura Suplementar 3. Mais soluções para reconstrução da doença central. (a) "Flap skin" de meia-lua única; (b) "Flaps" de meia-lua associados à técnica de mamoplastia de redução; (c) compensação geométrica com ressecção areolar (publicado anteriormente com autorização do autor)

## **6. CONCLUSÕES:**

A DPM em mulheres brasileiras apresenta elevada taxa de multicentricidade e multifocalidade dos tumores mamários associados, grande positividade do HER-2 e possibilidade de tratamento cirúrgico com cirurgia conservadora sem piora na sobrevida. O planejamento cirúrgico utilizando avaliação clínica, mamográfica e ultrassonográfica apresenta fundamental importância, com possibilidade de uso da RM com maior acurácia neste planejamento.

A inclusão de doença clínica e patológica, modifica o perfil das pacientes com DPM, apresentando um grupo com melhor prognóstico, doença mais localizada e de menor estadio, possibilitando melhor planejamento terapêutico nestes casos.

A COM pode ser utilizada na DPM, aprimora a qualidade do tratamento cirúrgico sem influenciar na recorrência local ou sobrevida da doença.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (INTRODUÇÃO):

1. Instituto Nacional do Câncer - INCA - DADOS E NÚMEROS SOBRE CÂNCER DE MAMA - Relatório anual 2022
2. Ashikari R, Park K, Huvos AG, Urban JA (1970) Paget's disease of the breast. *Cancer* 26:680–685
3. Chaudary MA, Millis RR, Lane EB, Miller NA (1986) Paget's disease of the nipple: a ten-year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat* 8:139–146
4. Dixon AR, Galea MH, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW (1991) Paget's disease of the nipple. *Br J Surg* 78:722–723
5. Velpeau A (1856) On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary region (trans: Mitchell H). Sydenham Society, London
6. Paget J (1874) On disease of the mammary areola preceding carcinoma of the mammary gland. *St Bartholomews Hosp Rep* 10:87–89
7. Gunhan-Bilgen I, Oktay A (2006) Paget's disease of the breast: clinical, mammographic, sonographic and pathologic findings in 52 cases. *Eur J Radiol* 60(2):256–263. doi:10.1016/j.ejrad.2006.06.010
8. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, Buchholz TA, Ross MI, Feig BW, Kuerer HM, Meric-Bernstam F, Babiera G, Ames FC, Singletary SE, Hunt KK (2005) Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 12(5):391–397. doi:10.1245/aso.2005.05.026
9. Lohsiriwat V, Martella S, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Mastropasqua MG, Garusi C, De Lorenzi F, Manconi A, Som- mario M, Barbieri B, Cassilha M, Minotti I, Petit JY (2012) Paget's disease as a local recurrence after nipple-sparing mastectomy: clinical presentation, treatment, outcome, and risk factor analysis. *Ann Surg Oncol* 19(6):1850–1855. doi:10.1245/s10434-012-2226-5
10. Meibodi NT, Ghoyunlu VM, Javidi Z, Nahidi Y (2008) Clinicopathologic evaluation of mammary Paget's disease. *Ind J Dermatol* 53(1):21–23. doi:10.4103/0019-5154.39736
11. Anderson JM, Ariga R, Govil H, et al. Assessment of Her-2/Neu status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in mammary Paget

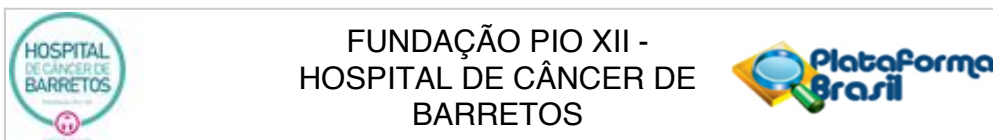
- disease and underlying carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003;11(2):120–124.
12. Darrier J. Sur une nouvelle forme de psoriasis cutané: la maladie de Paget du mamelon. *C R Soc Biol (Paris)*.1889;1:294 –297.
  13. Chaudary MA, Millis RR, Lane EB, et al. Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat*. 1986;8:139–146.
  14. Inwang ER, Fentiman IS. Paget's disease of the nipple. *Br J Hosp Med*. 1990;44:392–395.
  15. Guarner J, Cohen C, DeRose PB. Histogenesis of extramammary and mammary Paget cells: an immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 1989;11(4):313–318
  16. Lammie GA, Barnes DM, Millis RR, Gullick WJ. An immunohistochemical study of the presence of c-erbB-2 protein in Paget's disease of the nipple. *Histopathology* 1989;15(5):505–514.
  17. Paone JF, Baker RR. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer* 1981;48(3): 825–829.
  18. Marucci, G., Betts, C.M., Golouh, R. *et al*. Toker cells are probably precursors of Paget cell carcinoma: a morphological and ultrastructural description. *Virchows Arch* **441**, 117–123 (2002)
  19. Fu W, Loboocki CA, Silberberg BK, Chelladurai M, Yong SC. Molecular Markers in Paget Disease of the Breast. *J Surg Oncol* 2001 Jul; 77(3):171-8.
  20. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev*. 2001;**27**:9–18
  21. Franceschini G, Masetti R, D'Ugo D, Palumbo F, D'Alba P, Mulè A, et al. Synchronous bilateral Paget's disease of the nipple associated with bilateral breast carcinoma. *Breast J*. 2005;**11**:355–6.
  22. Markarian S, Holmes DR. Mammary Paget's Disease: An Update. *Cancers (Basel)*. 2022 May 13;14(10):2422. doi: 10.3390/cancers14102422. PMID: 35626023; PMCID: PMC9139704.
  23. Yim JH, Wick MR, Philpott GW, Norton JA, Doherty GM. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol*. 1997;**4**:287–92

24. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, et al. Paget disease of the nipple: A multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer*. 2002;**95**:1–7
25. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;**21**:581–90.
26. Sandoval-Leon AC, Drews-Elger K, Gomez-Fernandez CR, Yepes MM, Lippman ME. Paget's disease of the nipple. *Breast Cancer Res Treat* 2013;**141**:1–12
27. Siponen E, Hukkinen K, Heikkilä P, et al. Surgical treatment in Paget's disease of the breast. *Am J Surg* 2010;**200**:241-6
28. Maria Arafah, MD, Shoukat A. Arain, MBBS, PhD, Emad M. Said Raddaoui, MD, FCAP, Asma Tulba, MD, FRCPA, Fatimah H. Alkhawaja, MD, Ahlam Al Shedoukhy, MD, FRCPC, Molecular subtyping of mammary Paget's disease using immunohistochemistry, *Saudi Med J* 2019; Vol. 40 (5)
29. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European institute of oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008; **112**: 513- 521.
30. Dalberg K, Hellborg H, Warnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2008; **111**: 313-319.
31. Cohen C, Guarner J, DeRose PB. Mammary Paget's disease and associated carcinoma. An immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 1993; **117**: 291-294.
32. Liegl B, Horn L, Moinfar F. Androgen receptors are frequently expressed in mammary and extramammary Paget's disease. *Modern Pathology* 2005; **18**: 1283-1288.
33. Hitchcock A, Topham S, Bell J, Gullick W, Elston CW, Ellis IO. Routine diagnosis of mammary Paget's disease. A modern approach. *Am J Surg Pathol*. 1992;**16**:58–61.
34. Van der Putte SC, Toonstra J, Hennipman A. Mammary Paget's disease confined to the areola and associated with multifocal Toker cell hyperplasia. *Am J Dermatopathol*. 1995;**17**:487–93.
35. Miller L, Tyler W, Maroon M, Miller OF., 3rd Erosive adenomatosis of the nipple: a benign imitator of malignant breast disease. *Cutis*. 1997;**59**:91–2.

36. Gunhan-Bilgen I, Oktay A. Paget's disease of the breast: clinical, mammographic, sonographic and pathologic findings in 52 cases. *Eur J Radiol.* 2006;**60**:256–63
37. Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, Chapel KL, Andersson IT. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology.* 1993;**189**:89–94.
38. Burke ET, Brauning MP, McLelland R, Pisan ED, Cooper LL. Paget disease of the breast: a pictorial assay. *Radiographics.* 1998;**18**:1459–64.
39. Yang WT, King W, Metreweli C. Clinically and mammographically occult invasive ductal carcinoma diagnosed by ultra- sound: the focally dilated duct. *Australas Radiol.* 1997;**41**:73–5
40. Morrogh, Mary MD; Morris, Elizabeth A. MD; Liberman, Laura MD; Van Zee, Kimberly MD, FACS; Cody, Hiram S. MD, FACS; King, Tari A. MD. MRI Identifies Otherwise Occult Disease in Select Patients with Paget Disease of the Nipple. *Journal of the American College of Surgeons*
41. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE 3<sup>rd</sup>. Paget's disease of the breast: A 33-year experience. *J Am Coll Surg* 1998;**187**:171-7.
42. Dominici LS, Lester S, Liao GS, et al. Current surgical approach to Paget's disease. *Am J Surg* 2012;**204**:18-22
43. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001;**91**:472-7
44. Wu, Q. et al. Surgical treatment in Paget's disease with invasive ductal carcinoma: an observational study based on SEER. *Sci. Rep.* 7, 45510; doi: 10.1038/srep45510 (2017).
45. Scardina L, Di Leone A, Magno S, et al. Paget's disease of the breast: Our 20 years' experience. *Front Oncol.* 2022;**12**:995442.
46. Kijima Y, Yoshinaka H, Shinden Y, et al. Oncoplastic breast surgery for centrally located breast cancer: a case series. *Gland Surg.* Feb 2014;**3**(1):62-73.
47. Farouk et al. The outcome of oncoplastic techniques in defect reconstruction after resection of central breast tumors *World Journal of Surgical Oncology* (2015) 13:285
48. Chen S, Chen H, Yi Y, et al. Comparative study of breast cancer with or without concomitant Paget disease: An analysis of the SEER database. *Cancer Med.* 2019;**8**:4043–4054. 10.1002/cam4.2242

49. Han BY, Xu XL, Zhu XZ, Han XC, Hu X, Ling H. Clinicopathological Characteristics and Survival Outcomes of Mammary Paget's Disease: A Retrospective Study Based on a Chinese Population. *Cancer Manag Res.* 2022 Jan 18;14:237-247. doi: 10.2147/CMAR.S338788. PMID: 35125891; PMCID: PMC8807864.
50. Siva-Neto JB, Giannotti-Filho O, Morioka H, Bordin-Junior N. Pget's carcinoma of the breast: clinico-patológica considerations on 85 cases. *Rev Assoc Med Bras.* 1986;32(9/10):165-8.
51. de Andrade JC, De Luca L, Góes JCS, Osóro CABT, Gameiro P, Donoso NF. Anatomicoclinical study of Paget's carcinoma of the breast. *Rev Bras Mastol.* 2003;13(1):13-8.
52. Cirqueira MB, Soares LR, Moreira MAR, Rosa VDL, Freitas-Junior R. Paget's disease of the breast: experience of a university center. *Rev Bras Mastol.* 2015;25(3):90-6.
53. Eulálio Filho WMN, Esteves FVCS, Fé TSM, Furtado LB, Silva Junior RG, Vieira SC, Paget's disease of the breast: study of cases series, *Mastology,* 2017;27(3):245-8

## 8. ANEXO - PARECER CONSUBSTANCIADO CEP:



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DOENÇA DE PAGET DA MAMA. ESTUDO RETROSPECTIVO DE PACIENTES ATENDIDOS EM HOSPITAL ONCOLÓGICO TERCIÁRIO

**Pesquisador:** Rafael José Fabio Pelorca

**Área Temática:**

**Versão:**

**CAAE:** 31046314.5.0000.5437

**Instituição Proponente:** Fundação Pio XII

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 657.293

**Data da Relatoria:** 22/05/2014

#### Apresentação do Projeto:

Projeto está bem apresentado com linguagem clara e justificativa plausível para execução do estudo nesta instituição.

#### Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos são coerentes, abrangentes porém falta especificar de maneira mais clara as intenções do estudo.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos pequenos inerentes a confidencialidade das informações.

Benefício significativo para as pacientes, visto a escassez de dados para esta doença frente ao arsenal diagnóstico e terapêutico moderno.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é justificável e factível nesta instituição.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica.

#### Recomendações:

1. A hipótese não está compatível com os objetivos propostos, recomenda-se rever este ponto.
2. Não foi apresentada ficha de coleta de dados, recomenda-se apresentá-la.

**Endereço:** Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

**Bairro:** Dr. Paulo Prata

**CEP:** 14.784-400

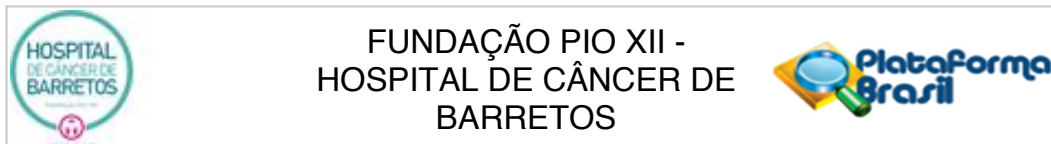
**UF:** SP

**Município:** BARRETOS

**Telefone:** (17)3321-0347

**Fax:** (17)3321-6600

**E-mail:** cep@hccancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 657.293

3. Definir o desenho do estudo.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital do Câncer de Barretos ANALISOU o referido projeto e decidindo que o mesmo encontra-se APROVADO.

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP:

1. Relatórios semestrais, sendo o primeiro previsto para 22/11/2014.
2. Para projetos que utilizam amostras criopreservadas, procurar o Biobanco para início do processamento.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Este projeto está cadastrado no CEP-HCB sob o número 807/2014.

BARRETOS, 22 de Maio de 2014

---

**Assinado por:**  
**Sergio Vicente Serrano**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Antenor Duarte Vilela, 1331  
**Bairro:** Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400  
**UF:** SP **Município:** BARRETOS  
**Telefone:** (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br

## 9. APENDICE 1 - FICHA DE LEVANTAMENTO DOS DADOS:

Doença de Paget da Mama Dr. René/ Dr. Rafael
---

**Nome:** \_\_\_\_\_

**RGH:** /\_\_/\_/./\_\_/\_/./\_\_/\_/./\_\_/\_/...../\_\_/\_/./\_\_/\_/./\_\_/\_/

**Idade:** /\_\_/\_/ ..... /  
 \_\_/\_/

**Tempo de história:** /\_\_/\_/./...../\_\_/\_/

**Data da primeira consulta:** /\_\_/\_/./...../\_\_/\_/

### História clínica

H Tumor (0) Não (1)  
 Sim ...../\_\_/  
 H sangramento (0) Não (1)  
 Sim ...../\_\_/  
 H eczema (0) Não (1)  
 Sim ...../\_\_/  
 H outra (0) Não (1) Sim  
 ...../\_\_/

### Exame clínico

Ex eczema (0) Não (1)  
 Sim ...../\_\_/  
 Ex erosão (0) Não (1)  
 Sim ...../\_\_/  
 Ex ulceração (0) Não (1)  
 Sim ...../\_\_/  
 Ex tumor (0) Não (1)  
 Sim ...../\_\_/  
 Ex outro (0) Não (1) Sim  
 ...../\_\_/

**Tamanho do tumor ao EF:** /\_\_/\_/.....(0) não palpável ...../

**Diagnóstico** (1) biópsia (2) citologia (3) Outro: \_\_\_\_\_...../

No do AP bx: \_\_\_\_\_

**Tumor mamário associado homolateral:** (0) ausente (1) ca ductal in  
 situ ...../\_\_/

(2) ca ductal invasivo (3) ca lobular invasivo (4) ca lobular in situ  
 (5) outro: \_\_\_\_\_

**Outro tumor homolateral:** (0) sem tumor (1) central (2) outro:

...../\_\_\_/

Lado do tumor da mama: (1) direito (2)

esquerdo ...../\_\_\_/

Tumor mamário contralateral: (0) ausente (1) presente

...../\_\_\_/

**Mamografia:** (0) ausente (1)

presente ...../\_\_\_/

**MMG achados:** (0) normal (1) espessamento de pele (2) retração do mamilo (3) calcificações malignas (4) massa (5) massa no CAP (5) assimetria (6) distorção arquitetural (7)

outro \_\_\_\_\_

MMG calcificações: (0) ausente (1) descrever:

\_\_\_\_\_

**US mamário:** (0) ausente (1)

presente ...../\_\_\_/

US achados: (0) ausente (1) massa (2) microcalcificações (3) ectasia ductal (4) alterações do CAP (5) outro:

...../\_\_\_/

**RNM:** (0) ausente (1)

presente ...../\_\_\_/

RNM achados: (0) não realizado (1) espessamento da aoréola (2) tumor invasivo (3) assimetria (4) outro:

...../\_\_\_/

Exame imagem bonito: (0) ausente (1) MMG (2) US (3) RNM

**Cirurgia:** (0) ausente (1) mastectomia (2) quadrantectomia central ...../\_\_\_/

Cirurgia oncoplastica: (0) ausente (1) MskinSparing (2) Plug-flap:

(3) Outro: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Data da cirurgia: /\_\_\_/\_\_\_/...../\_\_\_/

Tratamento axilar: (0) ausente (1) linfonodo sentinela (2) esvaziamento ...../\_\_\_/

**Estádio Clínico:** (0) EC 0

...../\_\_\_/

(1) ECI (2) ECII (3) ECIII (4) EC IV (5) Ign

EC-T: (0) Tis (1) T1 (2) T2 (3) T3 (4) T4 (9) Ign ...../\_\_\_/

EC-N: (0) N0 (1) N1 (2) N2 (3) N3 (4) Não avaliado

...../\_\_\_/

Tamanho do tumor: / \_\_ / \_\_ / ..... /  
 \_\_ / \_\_ /

pN: comprometidos / \_\_ /

..... / \_\_ /

pN dissecados / \_\_ /

..... / \_\_ /

pM: /

..... /

..... /

AP do tumor: (1) paget (2) paget + ductal in situ (3) paget + ductal invasivo .. /

..... /

(4) patet + lobular in situ (5) paget + lobular invasivo (6) outro:

No AP cirurgia: \_\_\_\_\_

**Biologia tumoral** RE+: (0) NR (1) RE+ (2) RE-

..... / \_\_ /

RP-: (0) NR (1) RE+ (2) RE-

..... / \_\_ /

HER2 cruces: (0) NR (1) + (2) ++ (3) +++

..... / \_\_ /

FISH: (0) NR (1) negativo (2) positivo

..... / \_\_ /

Conclusão HER2: (0) NR (1) negativo (2)

positivo..... / \_\_ /

Ki 67: (0) NR (1) + (2) ++ (3) +++ (4) ++++ ..... /

..... /

Ki 67 percentual:

..... / \_\_ /

Subtipo molecular: (0) Falta imuno (1) Luminal (2) Luminal A (3) Luminal B (4)

Luminal B1 (5) Luminal B2 (6) Her2 (7) Triplo negativo

**Radioterapia** associada: (0) não (1) sim: \_\_\_\_\_ ..... /

..... /

RXT dose: \_\_\_\_\_

RXT local: (0) ausente (1) plastão (2) boost (3) FSC (4) axila

..... / \_\_ /

**Quimioterapia** associada: (0) não (1) sim:

..... / \_\_ /

QT esquema:

**HT adjuvante:** (0) ausente (1) presente

HT presente medicação: (0) ausente (1) TMX (2) Anastrozol (3) outro:

HT presente tempo: Data início / \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ / ; Data final / \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**Recorrência:** (0) ausente (1) local – mama (2) local- prastrão ..... / \_\_ / \_\_ / \_\_ /

(3) ósseo (4) pulmão (5) hepático (6) outro: \_\_\_\_\_

**Data da recorrência:** / \_\_ / \_\_ / \_\_ / ..... / \_\_ /  
\_\_ / \_\_ /

Tumor contralateral: (0) ausente (1)  
presente ..... / \_\_ /

**Data da última consulta:** / \_\_ / \_\_ / \_\_ / ..... / \_\_ /  
\_\_ / \_\_ /

**Estado final:** (1) vivo sem doença (2) vivo com doença (3) perdido de  
vista ..... / \_\_ /  
(4) morto por outra causa (5) morto com câncer (6) outro:

**Data do levantamento:** / \_\_ / \_\_ / \_\_ / ..... / \_\_ /  
\_\_ / \_\_ /

**10. APÊNDICE 2. ARTIGO NA REVISTA FRONTIERS IN ONCOLOGY -  
ONCOPLASTIC SURGERY FOR PAGET'S DISEASE OF THE BREAST**



## OPEN ACCESS

## EDITED BY

Alba Di Leone,  
Agostino Gemelli University Polyclinic  
(IRCCS), Italy

## REVIEWED BY

Lorenzo Scardina,  
Agostino Gemelli University Polyclinic  
(IRCCS), Italy  
Elena Jane Mason,  
Fatebenefratelli Hospital, Italy

## \*CORRESPONDENCE

Rafael José Fábio Pelorca  
✉ rafaelpelorca@hotmail.com

RECEIVED 27 January 2023

ACCEPTED 02 May 2023

PUBLISHED 17 May 2023

## CITATION

Pelorca RJF, de Oliveira-Junior I and da  
Costa Vieira RA (2023) Oncoplastic surgery  
for Paget's disease of the breast.  
*Front. Oncol.* 13:1151932.  
doi: 10.3389/fonc.2023.1151932

## COPYRIGHT

© 2023 Pelorca, de Oliveira-Junior and da  
Costa Vieira. This is an open-access article  
distributed under the terms of the [Creative  
Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The  
use, distribution or reproduction in other  
forums is permitted, provided the original  
author(s) and the copyright owner(s) are  
credited and that the original publication in  
this journal is cited, in accordance with  
accepted academic practice. No use,  
distribution or reproduction is permitted  
which does not comply with these terms.

# Oncoplastic surgery for Paget's disease of the breast

Rafael José Fábio Pelorca<sup>1\*</sup>, Idam de Oliveira-Junior<sup>1,2,3</sup>  
and René Aloisio da Costa Vieira<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP, Brazil, <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Barretos Cancer Hospital, Barretos, SP, Brazil, <sup>3</sup>Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária, Barretos Cancer Hospital, Barretos, SP, Brazil, <sup>4</sup>Departamento de Cirurgia Oncológica, Divisão de Mastologia, Hospital de Câncer de Muriaé, Muriaé, MG, Brazil

**Introduction:** Paget's disease of the breast (PDB) is a rare nipple entity associated with multifocality. Due to its location, resection of the entire nipple-areolar complex is necessary. Historically central quadrantectomy and mastectomy have the surgical treatments of choice. The feasibility of oncoplastic breast surgery (OBS) for PDB is unknown.

**Methods:** This was a retrospective study performed in a Brazilian oncological hospital. We evaluated the factors related to the performance of OBS in PDB. In addition, the impact of OBS on local recurrence and survival was analysed. Comparisons were made between groups using the chi-square test, Mann–Whitney U test, and Kaplan–Meier method. To assess the impact factor of the variables on the performance of OBS, logistic regression was performed.

**Results:** Eighty-five patients were evaluated. OBS was performed in 69.4% (n=59), and of these, 16 (27.2%) were symmetrized with contralateral surgery. Mastectomy without reconstruction was performed in 28.3% of the patients. The primary procedure performed was mastectomy with reconstruction (n=38; 44.7%), and the preferential technique for immediate reconstruction was skin-sparing mastectomy with prosthesis; for late reconstruction, the preferred technique was using the latissimus dorsi. Breast conserving-surgery was performed in 27.0% (n=23), primarily using the plug-flap technique (OBS). Age was associated with the use of OBS; as patients aged 40–49 exhibited a higher rate of OBS (p = 0.002; odds ratio 3.22). OBS did not influence local recurrence (p=1.000), overall survival (p=0.185), or cancer-specific survival (p=0.418).

**Conclusion:** OBS improves options related to surgical treatment in PDB without affecting local recurrence or survival rates.

## KEYWORDS

Paget's disease, mammary, breast neoplasms, breast reconstruction, plastic surgery, oncoplastic surgery

## Introduction

The surgical treatment of breast cancer has changed radically in the last two decades, with improvements in mastectomy, breast-conserving surgery (BCS) and axillary preservation. The oncological safety of BCS has been extrapolated to larger tumours, provided a favourable breast/tumour ratio is maintained (1, 2). Likewise, indications for neoadjuvant chemotherapy have increased the rates of BCS (3), and when mastectomy is indicated, immediate reconstruction using implants or even myocutaneous flaps has become common practice (4).

In this context, oncoplastic breast surgery (OBS) has recently emerged (5), in which plastic surgery techniques are added to the therapeutic arsenal for the treatment of breast cancer. Thus, another dimension in the approach to the breast/tumour relationship has been created, expanding the indications for BCS (2), even for larger tumours, thus giving rise to the concept of extreme oncoplasty (1). In the case of mastectomies, immediate reconstruction with myocutaneous flaps was replaced by implants, which is associated with shorter surgical duration, lower complication rates and easier performance (6, 7). Thus, despite conceptual questioning, some authors have begun to consider OBS techniques both for BCS (2, 8) and breast reconstruction (6, 9, 10). As breast surgeons become qualified, the range of surgical options will expand, improving patient quality of life (11) with no increase in the risk of recurrence (12, 13).

Due to its central location, the surgical treatments for Paget's disease of the breast (PDB) have also been modified with OBS, which allows the use of different technical options (14). Patients initially were submitted to BCS with purse-string suturing or spindle incision, but now with OBS (14–16), patients are treated with local skin flaps using the plug-flap technique or with pedicle surgery or other techniques, which prepare the areolar region for future tattooing (16, 17). If the patient demonstrates indications for mastectomy, skin-sparing mastectomy with immediate reconstruction with a prosthesis (16) is one possibility and presents with good aesthetic results (4).

However, the spectrum of OBS techniques performed for PDB is unknown (18) given the rarity of this pathology and the need for a team trained in OBS. Few published studies have described OBS for PD (19, 20). Accordingly, we sought to evaluate this relationship in an oncology referral service where OBS is systematically performed.

## Materials and methods

This retrospective study was approved by the institutional Research Ethics Committee under numbers 657293 and CAAE 31046314.5.0000.5437. Patients with PDB treated at a tertiary cancer hospital between 2000 and 2021 were evaluated.

The patients were selected based on the presence of Paget's disease in the surgical specimen of the breast according to the pathological database of the institution. The clinicopathological and surgical data of the patients, as well as data on local recurrence and survival, were obtained from the medical records and evaluated.

To evaluate tumour size, the total size of the tumour was considered, regardless of the associated *in situ* or invasive

component. Likewise, in the molecular subtype analysis, the invasive component was evaluated, and in its absence, the ductal carcinoma *in situ* component was evaluated.

We sought to evaluate aspects related to surgery in PDB, particularly the use of oncoplasty techniques. We refer to oncoplastic breast surgery (OBS) for techniques used for breast-conserving surgeries (8) and techniques used for breast reconstruction after mastectomy (9, 10).

Patients were followed from the first to the last consultation at the hospital. If the patient did not return for more than twice the period stipulated in the consultation, the she was considered to have been lost to follow-up. Death was evaluated based on its cause. We considered death from cancer to be the presence of death related to breast cancer. Based on this definition, we examined overall survival (OS) and cancer-specific survival (CSS). The last date of patient evaluations was 29/09/2022.

In the statistical analysis, descriptive statistics were performed for categorical and continuous variables (Table 1). Continuous numbers were reported by means and standard deviation ( $\pm$  SD). We also sought to compare potential factors associated with the performance of OBS. The chi-square test was used to compare categorical variables; when there were fewer than five patients in a category, Fisher's test was performed. For continuous variables, a normality test was performed, and the Mann–Whitney U test was performed for non-normally distributed variables. For the variables associated with OBS, logistic regression was performed to evaluate the impact of each variable on the final result (Supplementary Table 1). The Kaplan–Meier method was used to analyse OS and CSS, and the log-rank method was used to evaluate the impact of OBS on survival. Differences were considered significant for  $p$  values  $<0.05$ . IBM SPSS® for Mac® was used for data collection, tabulation and all statistical analyses.

## Results

During the study period, 85 women with PDB were evaluated. The mean age was  $52.2 \pm 13.3$  years. Most patients were treated after 2010 (87.0%), and the majority were aged between 40–59 years (56.5%). A minority exclusively had PD (7.1%), and the other cases included DCIS (18.8%), invasive carcinoma (57.6%) and DCIS with invasive carcinoma (16.5%). From a clinical perspective, 58.8% had visible areolar disease, and 57.6% had a palpable tumour. PDB was unilateral in all patients, with a higher frequency on the right side (58.8%), despite the low presence of bilateral breast cancer (4.7%). The mean total size of the tumours was  $4.1 \pm 3.3$  cm. With respect to clinical stage, 27.1% had *in situ* disease, and one patient had metastatic disease at diagnosis (1.2%). With respect to the molecular subtype, HER2-overexpressed tumours represented 50.6% of cases, followed by HER2-positive Luminal B tumours (22.9%).

In the evaluation of surgical treatment, 23 patients (27.0%) underwent BCS. Among those who underwent mastectomy (73.0%;  $n=62$ ), 54.8% ( $n=34$ ) underwent immediate reconstruction, typically with submuscular breast prostheses ( $n=31$ ). Late reconstruction was performed in four patients (6.4%), three with latissimus dorsi and prosthesis ( $n=3$ ), and one with sufficient skin,

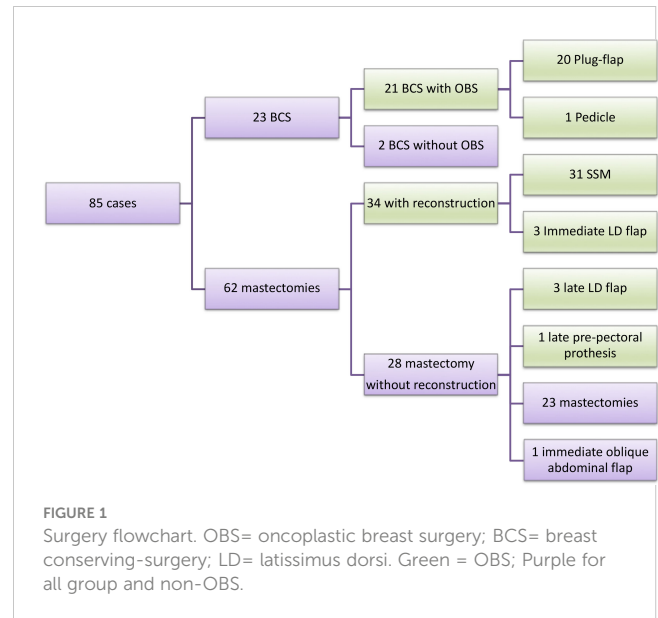
TABLE 1 Characteristic of the groups related to Oncoplastic Breast Surgery for Paget disease.

Variable	Category	OBS absent	OBS present	Total	p
Age	mean + SD	58.0 ± 15.9	49.0 ± 11.7	52.2 ± 13.3	0.014
Total tumor size	mean + SD	2.2 ± 1.6	5.0 ± 4.0	4.1 ± 3.3	0.548
Follow up	mean + SD	66.5 ± 39.2	71.9 ± 45.3	71.2 ± 43.3	0.932
Age range	< 40	4	8	12 (14.1)	0.01
	40-49	3	25	28 (32.0)	
	50-59	7	13	20 (23.5)	
	60-69	6	11	17 (20.0)	
	> 70	6	2	8 (9.4)	
Treatment period	2000-2009	4	7	11 (12.9)	0.737
	2010-2013	10	18	28 (32.9)	
	2014-2017	4	11	16 (18.8)	
	2018-2021	7	23	30 (35/3)	
Paget	Clinic	15	35	50 (58.8)	0.475
	Pathologic	11	24	35 (41.2)	
Tumor	Palpable	17	32	49 (57.6)	0.475
	Non-palpable	9	27	36 (42.4)	
Laterality	Right	15	35	50 (58.8)	1.000
	Left	11	24	35 (41.2)	
Bilateral tumor	Absent	25	56	81 (95.3)	1.000
	Present	1	3	4 (4.7)	
Histology	PD alone	0	6	2 (2.4)	0.131
	PD+ in situ	6	10	20 (23.5)	
	PD+ invasive	18	31	49 (57.6)	
	PD+ <i>in situ</i> + invasive	2	12	14 (16.5)	
Clinical stage	0	5	18	23 (27.1)	0.05
	1	3	17	20 (23.5)	
	2	9	8	17 (20.0)	
	3	8	16	24 (28.2)	
	4	1	0	1 (1.2)	
Molecular	Luminal Her -	2	10	12 (14.5)	0.227
Subtype*	Luminal B Her +	9	10	19 (22.9)	
	Her +	11	31	42 (50.6)	
	Triple negative	4	6	10 (12.0)	
Local recurrence	Absent	25	55	81 (95.3)	1.000
	Present	1	3	4 (4.7)	
Death for cancer	Absent	22	55	76 (89.4)	0.276
	Present	4	5	9 (10.6)	
Death (overall)	Absent	19	51	70 (82.4)	0.215
	Present	7	8	15 (17.6)	

PD, Paget disease; \*excluded missing information.

where pre-pectoral prosthesis was placed. Of the patients who underwent primary mastectomy without reconstruction, one required the use of the external oblique muscle for skin closure. Because external oblique muscle was used for skin closure, we not considered it as OBS. Overall, 27.0% (n=23) of the patients underwent BCS, and the majority underwent oncoplastic surgery (20 plug-flap, 1 pedicle). All patients had pathologically free margins. Thus, evaluating all surgeries performed (final results), OBS was performed in 69.4% (n=59) of the patients, and of these, 16 (27.2%) were symmetrized to the contralateral breast. The flowchart of the surgical techniques performed is presented in Figure 1, and the main types of surgery performed are presented in Figure 2.

In the evaluation of factors related to OBS (Table 1), an association was found with age and clinical stage at diagnosis. However, in the multivariate analysis, only age was associated with OBS (p = 0.035); the use of OBS was lowest in patients over 70 years of age (Supplementary Table 1) and highest in patients in the 40-49-years age group (p=0.002), with an odds ratio of 3.22 [CI 3.39-184.50].



**FIGURE 2**  
Examples of breast oncoplastic surgery performed. (A–D) conservative breast surgery with different plug-flap techniques; (E) reconstruction with prosthesis; (F) reconstruction with latissimus dorsi.

TABLE 2 Survival of patients with PDB in relation to the type of surgery.

Variable	Category	n	60 months	96 months	p (log rank)
Overall OS	–	85	89.1%	72.8%	–
OBS	Absent	30	89.3%	73.7%	0.558
	Present	55	88.3%	72.4%	
Initial OBS	BCS	2	100%	100%	0.675
	BCS + OBS	21	100%	68.6%	
	Mast.	28	88.4%	71.1%	
	Mast.+OBS	34	81.1%	76.1%	
BCS	BCS	2	100%	100%	0.400
	BCS + OBS	21	100%	68.6%	
Mastectomy	Mast.	28	88.4%	71.1%	0.523
	Mast.+OBS	34	81.1%	76.1%	
OBS	BCS	23	100%	74.1%	0.568
	Mast.	28	88.4%	71.1%	
	Mast.+OBS	34	81.1%	76.1%	
Overall CSS	–	85	92.3%	83.1%	–
OBS	Absent	30	100%	81.6%	0.785
	Present	55	91.3%	84.0%	
Initial OBS	BCS	2	100%	100%	0.709
	BCS + OBS	21	100%	90.0%	
	Mast.	28	92.9%	79.4%	
	Mast.+OBS	34	85.9%	80.5%	
BCS	BCS	2	100%	100%	0.400
	BCS + OBS	21	100%	90.0%	
Mastectomy	Mast.	28	92.9%	79.4%	0.523
	Mast.+OBS	34	85.9%	80.5%	
OBS	BCS	23	100%	74.1%	0.568
	Mast.	28	92.9%	79.4%	
	Mast.+OBS	34	85.9%	80.5%	

OS, Overall survival; CSS, cancer specific survival; OBS, oncoplastic breast surgery; Mast., mastectomy.

With regard to axillary surgical treatment, 41.2% underwent axillary lymphadenectomy. Adjuvant radiotherapy was performed for 60% (51) of patients, and fossa radiotherapy was performed for 3.5% (3) of patients. Due to the association with invasive disease, 57.6% (49 patients) underwent chemotherapy using various regimens.

For the patients undergoing chemotherapy, 16 were treated with a neoadjuvant regimen. Patients submitted to neoadjuvant chemotherapy had lower rate of OBS (17.1%- present versus 39.1%-absent). Trastuzumab was used in 30 patients (35.3%), primarily as an adjuvant therapy. Hormone therapy was used in 37 patients (43.5%), and tamoxifen (27.1%, n=23) was the primary hormonal medication.

In the mean follow-up period of  $71.2 \pm 43.3$  months, all patients were followed. At the end of follow-up, 81.2% (n=69) of patients were alive without cancer, 1 (1.2%) developed lung metastasis, 10.6% (n=9) died secondary to disease progression, and 7.1% (n=6) died of non-cancer-related causes. Four patients experienced local recurrence, including patients treated with a variety of different surgical techniques (BCS-OBS, mastectomy without reconstruction, mastectomy with prosthesis, immediate mastectomy with latissimus dorsi reconstruction). The OS and CSS at 120 months were 69.6% and 83.1%, respectively.

OBS did not affect local recurrence or survival (Tables 1, 2). The presence or absence of OBS (Supplementary Figure 1) did not affect

OS ( $p=0.558$ ) or CSS ( $p=0.785$ ). Furthermore, the type of surgery performed did not affect OS or CSS (Table 2; Supplementary Figure 1).

## Discussion

PDB is a rare entity, generally described in retrospective studies or large databases. Because most series include fewer than one hundred patients (19, 21–23), sample size is limitation; however, we reported 85 cases over 21 years.

Clinically, PDB is characterized by areolar changes such as eczema, desquamation, ulceration or bleeding (24) and a high rate of multifocality (25, 26). PDB has been described separately or in association with carcinoma in situ, invasive breast cancer or both (19, 26, 27), as seen in the current cohort. Because it is a clinical and/or pathological alteration, selected cases that show the clinical characteristics of PDB and subclinical diseases have been presented together in many review articles (28).

Due to the multifocal nature of PDB, simple central resection results in incomplete removal of the lesion in many cases (26). Thus, imaging evaluation is essential in the surgical planning for PDB (29, 30). Mammography typically reveals microcalcifications but can be negative in 50% of cases. The presence of nodulation is generally associated with invasive disease, which can be visualized on mammography and ultrasonography. Magnetic resonance imaging (MRI) of the breast, in turn, assists in the evaluation of new findings, and PDB is currently considered one of the indications for MRI (29, 30). However, its usefulness in radical surgical treatment, i.e., mastectomy, is unknown.

In recent years, with a better understanding of the disease, most patients with PDB and HER 2 expression (26), were submitted to targeted therapies. However, this association has not yet been thoroughly evaluated in the literature.

In previous studies, choices of surgical treatment have been limited to mastectomy or BCS through central quadrantectomy (19, 21, 22), which requires free surgical margins and radiotherapy (19, 30, 31). Depending on the multifocality and extension of the lesion, mastectomy is necessary (32–34). In general, the BCS rate is lower than that of mastectomy, ranging from 10% to 38% (18, 21–23, 27, 33), although one study reported a BCS rate of 60% (19). Past articles reported the feasibility of BCS without reference to the technique (21, 22, 30), although these studies were published when BCS was commonly performed with spindle incisions or purse-string sutures (24).

The surgical treatment of breast cancer has become more complex with the addition of oncoplastic surgery techniques (5), which require adequate treatment planning based on the tumor/breast volume ratio, the presence of ptosis and the tumor location (1, 5, 17, 35). In this regard, due to the preferential central location of PDB, central quadrant resection methodologies have become of great importance in preoperative planning (14, 17, 35, 36). Generally, the Grisotti technique, inferior pedicle reduction or inverted T resection is used (17, 37). The nipple-areola complex (NAC) is resected, and in its place, the tissue can be sutured or the NAC can be replaced by a circumferential island of skin that will be

tattooed in the future (14, 37). Specific techniques (Supplementary Figure 2), including the Grisotti technique (17), mammoplasty, glandular remodeling (14, 36), and geometric compensation (38), allow the skin total circumference to be created and replace in the local of areola, or when it is difficult, the use of half-moon technique (superoinferior or mediolateral local flaps). Other repair possibilities include the use of locoregional skin flaps (15) and the latissimus dorsi myocutaneous flap for central filling (16, 20). Few articles have focused on the conservative oncoplastic treatment of PDB (15, 16, 24), and few studies have described approaches to reconstruct the central region (16, 17, 19, 36). Despite the limited number of cases in our study, the present work includes one of the largest series of PDB patients undergoing OBS, with the Grisotti plug-flap technique being preferred ( $n = 20$ ) when using local flaps. In one case, mammoplasty was performed, and a circular area of skin was preserved to allow the tattooing of an areola.

The American Society of Breast Surgeons (8) defines the OBS term exclusively for techniques associated with breast-conserving surgery, but non-American publications (6, 7, 9, 10, 39) also use this term for breast reconstruction after mastectomy, and we opted to use OBS for both conditions. Patients with PDB who undergo mastectomy typically do not undergo reconstruction. There are only a few articles in the literature reporting on patients with PDB who undergo mastectomy also undergo reconstruction, which can be performed with a prosthesis, as in skin-sparing mastectomy or skin-reducing mastectomy (19, 40, 41), a myocutaneous flap, such as the latissimus dorsi (37), or local flaps (15). In one study of 115 patients, 46 mastectomies (40%) were performed, of which 17 (36.9% of the mastectomies) were skin sparing/skin reducing mastectomies (19). Our sample represents the largest series of PDB patients undergoing breast reconstruction, which was performed immediately in 54.1% (33/61) of the mastectomies, preferably with a prosthesis only, or, in some selected cases, the latissimus dorsi and a prosthesis. The decision to perform latissimus dorsi surgery was based on the desire to achieve a good long-term outcome and on selected patients who potentially would not need radiotherapy. Late reconstruction was performed in 4 of the patients who were initially mastectomized, and the preferred treatment was reconstruction with a latissimus dorsi flap and prosthesis. It should be noted that for one patient who underwent mastectomy, delayed reconstruction was possible with a direct prosthesis without the need for an expander due to excess skin associated with nonperformance of radiotherapy, which provided good local conditions.

OBS surgery represents the last paradigm for surgical treatment of breast cancer, and whether it is performed depends on the indication for surgery as well as several additional factors. The presence of a plastic surgeon or a breast surgeon with knowledge of oncoplastic techniques is fundamental. Breast surgeons are currently improving their techniques, and as time goes by, they have become more skilled in performing these techniques, which has led to the expansion of indications for OBS (42). Although the tumor board discusses case management, the surgery board discusses the surgical indications (43, 44). Our group is composed of six surgeons with experience in performing OBS. Since 2010, all cases have been discussed by the tumor board. The surgeon chooses the type of

surgery based on the tumor, patient condition, radiological exams and intraoperative frozen sections. Multiple factors are associated with OBS (45), but the surgeon is not a variable associated with OBS because all surgeons are trained in the approach. Few case series have reported on the use of OBS for PDB (19, 20). Our study includes the largest series of patients with PDB undergoing OBS. There was an apparent selection bias for OBS, as it was more likely to be performed in patients in the 40–49 age group, an age group that has previously been described in the literature as being likely to undergo BCS (45).

We opted to evaluate only conditions related to OBS and local recurrence to ensure the focus of this article is surgery. The local recurrence rate for PDB was low (4.7%), which has been observed in other studies (23, 46). The rate of local recurrence was different following different surgical techniques, but despite these results, OBS was not associated with an increased rate of local recurrence. Another study is underway to evaluate the conditions related to distant recurrence and factors related to survival in PDB.

We sought to present the total extent of the disease, which is the sum of the invasive disease and disease in situ, and the factors influencing surgical treatment. Thus, even with large tumors, OBS was performed in a considerable proportion of patients. In the presence of *in situ* disease, surgical treatment does not affect survival; however, whether patients with invasive disease experience worse (33) or similar survival outcomes after adjustment for different variables (47, 48) remains unknown. Similarly, the presence of a palpable lesion is associated with a worse prognosis (28). These factors are likely influenced by the conditions of the invasive disease. It is worth noting that the association of PDB with the Her2 molecular subtype (26) may be related to a worse prognosis for these patients, but paired case–control studies evaluating this association are needed. In this study, we sought to focus more on the conditions associated with surgery and OBS, which did not influence OS or CSS.

The primary limitation of this study is that it is a retrospective evaluation; however, it is difficult to perform prospective studies of rare diseases and evaluate nonadherence to OBS, as they are based on case selection and patient discussion. Because of the retrospective nature of the analysis, it was not possible to evaluate cosmesis and quality of life in our patients. OBS was shown in the present study to be feasible, and its performance was not associated with local recurrence, nor did it influence survival, thus justifying OBS for PDB.

As surgeons become more experienced in performing OBS, more patients with PDB will undergo OBS. We anticipate future publications on the topic, but we are the first to report a high rate of OBS for PDB.

## Conclusion

OBS improves options related to surgical treatment for patients with PDB without affecting local recurrence or survival rates. To this end, it is necessary to select appropriate cases by means of clinical evaluation and imaging, and surgeons must be aware of the various OBS techniques.

## Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Research Ethics Committee from Barretos Cancer Hospital under numbers 657293 and CAAE 31046314.5.0000.5437. Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

## Author contributions

RP and RV conceived and wrote the manuscript. RP and IdO evaluated the data. RV supervised the study and performed data analysis. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## Funding

The “Hospital de Câncer de Barretos” provided funding for publication.

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher’s note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1151932/full#supplementary-material>

## SUPPLEMENTARY FIGURE 1

Actuarial survival associated with OBS. (A, B) Cancer-Specific Survival; (C, D) Overall Survival. OBS= oncoplastic breast surgery; Mast.=mastectomy; BCS= breast conserving-surgery.

## References

- Silverstein MJ. Radical mastectomy to radical conservation (Extreme oncoplasty): a revolutionary change. *J Am Coll Surg* (2016) 222(1):1–9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.10.007
- Oliveira-Junior I, Haikel RL, Vieira RAC. Breast-conserving treatment in oncoplastic times: indications, cosmesis, and quality of life. *Mastol* (2021) 31(1):e20200040. doi: 10.29289/2594539420200040
- Vieira RA, Carrara GF, Scapulatempo Neto C, Morini MA, Brentani MM, Folgueda MA. The role of oncoplastic breast conserving treatment for locally advanced breast tumors. a matching case-control study. *Ann Med Surg (Lond)* (2016) 10:61–8. doi: 10.1016/j.amsu.2016.08.001
- Agrawal A, Sibbering DM, Courtney CA. Skin sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a review. *Eur J Surg Oncol* (2013) 39(4):320–8. doi: 10.1016/j.ejso.2012.12.015
- Audretsch W, Andree C. Is mastectomy still justified—and if, in which patients? *Onkologie* (2006) 29(6):243–5. doi: 10.1159/000093477
- Zucca-Matthes G, Manconi A, da Costa Viera RA, Michelli RA, Matthes Ado C. The evolution of mastectomies in the oncoplastic breast surgery era. *Gland Surg* (2013) 2(2):102–6. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.05.03
- Atiyeh B, Dibo S, Zgheib E, Abbas J. Skin sparing/skin reducing mastectomy (SSM/SRM) and the concept of oncoplastic breast surgery. *Int J Surg* (2014) 12(10):1115–22. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.08.401
- Chatterjee A, Gass J, Patel K, Holmes D, Kopkash K, Peiris L, et al. A consensus definition and classification system of oncoplastic surgery developed by the American society of breast surgeons. *Ann Surg Oncol* (2019) 26(11):3436–44. doi: 10.1245/s10434-019-07345-4
- Weber WP, Haug M, Kurzeder C, Bjelic-Radisic V, Koller R, Reitsamer R, et al. Oncoplastic breast consortium consensus conference on nipple-sparing mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* (2018) 172(3):523–37. doi: 10.1007/s10549-018-4937-1
- Weber WP, Shaw J, Pusic A, Wyld L, Morrow M, King T, et al. Oncoplastic breast consortium recommendations for mastectomy and whole breast reconstruction in the setting of post-mastectomy radiation therapy. *Breast* (2022) 63:123–39. doi: 10.1016/j.breast.2022.03.008
- Char S, Bloom JA, Erlichman Z, Jonczyk MM, Chatterjee A. A comprehensive literature review of patient-reported outcome measures (PROMs) among common breast reconstruction options: what types of breast reconstruction score well? *Breast J* (2021) 27(4):322–9. doi: 10.1111/bj.14186
- Losken A, Hart AM, Chatterjee A. Updated evidence on the oncoplastic approach to breast conservation therapy. *Plast Reconstr Surg* (2017) 140(5S Advances in Breast Reconstruction):14S–22S. doi: 10.1097/PRS.00000000000003951
- Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, Fontana S, Sacchini V, et al. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast* (2017) 34(Suppl 1):S82–4. doi: 10.1016/j.breast.2017.06.034
- Vieira RAC, Zucca-Matthes G, Haikel RL. Central quadrantectomy. In: Zucca-Matthes G, editor. *Oncoplastic breast surgery: practical application, 1st ed.* Portland, Oregon: ESKA publishing (2016). p. 223.
- Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Nakajo A, Arima H, Okumura H, et al. Oncoplastic breast surgery combining partial mastectomy with immediate breast reshaping using a keyhole-shaped skin glandular flap for paget's disease. *Surg Today* (2014) 44(9):1783–8. doi: 10.1007/s00595-013-0687-1
- Moustafa A, Fakhri I. Outcome of different oncoplastic surgical (OPs) techniques for centrally located breast cancer (CLBC). *J Egypt Natl Canc Inst* (2014) 26(4):203–9. doi: 10.1016/j.jnci.2014.10.003
- Canturk NZ, Simsek T, Ozkan Gurdal S. Oncoplastic breast-conserving surgery according to tumor location. *Eur J Breast Health* (2021) 17(3):220–33. doi: 10.4274/ ejbh.galenos.2021.2021-1-2
- Lin CW, Chiang MH, Tam KW. Treatment of mammary paget disease: a systematic review and meta-analysis of real-world data. *Int J Surg* (2022) 107:106964. doi: 10.1016/j.ijsu.2022.106964
- Scardina L, Di Leone A, Magno S, Franco A, Biondi E, Sanchez AM, et al. Paget's disease of the breast: our 20 years' experience. *Front Oncol* (2022) 12:995442. doi: 10.3389/fonc.2022.995442
- Kijima Y, Yoshinaka H, Shinden Y, Hirata M, Nakajo A, Arima H, et al. Oncoplastic breast surgery for centrally located breast cancer: a case series. *Gland Surg* (2014) 3(1):62–73. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.11.01
- Singh A, Sutton RJ, Baker CB, Sacks NP. Is mastectomy overtreatment for paget's disease of the nipple? *Breast* (1999) 8(4):191–4. doi: 10.1054/brst.1999.0025
- Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, Buchholz TA, Ross MI, Feig BW, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* (2005) 12(5):391–7. doi: 10.1245/ASO.2005.05.026
- Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European institute of oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* (2008) 112(3):513–21. doi: 10.1007/s10549-007-9880-5
- Markarian S, Holmes DR. Mammary paget's disease: an update. *Cancers (Basel)* (2022) 14(10):2422–31. doi: 10.3390/cancers14102422
- Sandoval-Leon AC, Drews-Elger K, Gomez-Fernandez CR, Yepes MM, Lippman ME. Paget's disease of the nipple. *Breast Cancer Res Treat* (2013) 141(1):1–12. doi: 10.1007/s10549-013-2661-4
- Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer* (2002) 95(1):1–7. doi: 10.1002/cncr.10638
- Zheng S, Song QK, Zhao L, Huang R, Sun L, Li J, et al. Characteristics of mammary paget's disease in China: a national-wide multicenter retrospective study during 1999–2008. *Asian Pac J Cancer Prev* (2012) 13(5):1887–93. doi: 10.7314/APJCP.2012.13.5.1887
- 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.
- Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* (2011) 31(7):1973–87. doi: 10.1148/rg.317115070
- Helme S, Harvey K, Agrawal A. Breast-conserving surgery in patients with paget's disease. *Br J Surg* (2015) 102(10):1167–74. doi: 10.1002/bjs.9863
- Polgar C, Orosz Z, Kovacs T, Fodor J. Breast-conserving therapy for paget disease of the nipple: a prospective European organization for research and treatment of cancer study of 61 patients. *Cancer* (2002) 94(6):1904–5. doi: 10.1002/cncr.10405
- Fu W, Mittal VK, Young SC. Paget disease of the breast: analysis of 41 patients. *Am J Clin Oncol* (2001) 24(4):397–400. doi: 10.1097/0000421-200108000-00019
- Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U. S. *Cancer* (2006) 107(7):1448–58. doi: 10.1002/cncr.22137
- Yasir M, Khan M, Lotfollahzadeh S. *Mammary paget disease*. Treasure Island (FL: StatPearls) (2022).
- Gainer SM, Lucci A. Oncoplastics: techniques for reconstruction of partial breast defects based on tumor location. *J Surg Oncol* (2011) 103(4):341–7. doi: 10.1002/jso.21672
- Pasta V, D'Orazi V, Merola R, Frusone F, Amabile MI, De Luca A, et al. Oncoplastic central quadrantectomies. *Gland Surg* (2016) 5(4):422–6. doi: 10.21037/gs.2016.04.01
- Farouk O, Attia E, Roshdy S, Khater A, Senbe A, Fathi A, et al. The outcome of oncoplastic techniques in defect reconstruction after resection of central breast tumors. *World J Surg Oncol* (2015) 13:285. doi: 10.1186/s12957-015-0688-1
- Franca FC, de Oliveira-Junior I, Morgan AM, Haikel RL, da Costa Vieira RA. Breast-conserving surgery with the geometric compensation/split reduction technique. indications, oncologic safety and cosmesis. a cohort series and systematic review of the literature. *Surg Oncol* (2022) 44:101839. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101839
- Kolacinska A. How can we improve education of breast surgeons across Europe? *Chirurgia (Bucur)* (2017) 112(4):365–6. doi: 10.21614/chirurgia.112.4.365
- Fushimi A, Kinoshita S, Kudo R, Takeyama H. Incidental discovery of follicular lymphoma by sentinel lymph node biopsy and skin-sparing mastectomy for paget's disease associated with invasive breast cancer. *J Surg Case Rep* (2019) 2019(1):rjz008. doi: 10.1093/jscr/rjz008
- Pu Q, Zhao Q, Gao D. Local recurrence of mammary paget's disease after nipple-sparing mastectomy and implant breast reconstruction: a case report and literature review. *World J Surg Oncol* (2022) 20(1):285. doi: 10.1186/s12957-022-02746-4
- Vieira RAC, Matthes AGZ, Michelli RAD, Ribeiro GFP, Mendonça MLH, Bailão-Junior A, et al. Oncoplastic surgery and breast surgeon training. *Rev Bras Mastol* (2010) 20(2):66–70.

43. Franceschini G, Mason EJ, Di Leone A, Scardina L, Masetti R. Multidisciplinary management of mammary paget's disease: recommendations to optimize oncological and aesthetic outcomes. *Ann Ital Chir* (2022) 93:481–2.
44. Hudson-Phillips S, Cox K, Patel P, Al Sarakbi W. Paget's disease of the breast: diagnosis and management. *Br J Hosp Med (Lond)* (2023) 84(1):1–8. doi: 10.12968/hmed.2022.0439
45. de Oliveira-Junior I, da Silva IA, da Silva FCB, da Silva JJ, Sarri AJ, Paiva CE, et al. Oncoplastic surgery in breast-conserving treatment: patient profile and impact on quality of life. *Breast Care (Basel)* (2021) 16(3):243–53. doi: 10.1159/000507240
46. Li YJ, Huang XE, Zhou XD. Local breast cancer recurrence after mastectomy and breast-conserving surgery for paget's disease: a meta-analysis. *Breast Care (Basel)* (2014) 9(6):431–4. doi: 10.1159/000368431
47. Yao Y, Sun L, Meng Y, Zhuang Y, Zhao L, Yu Q, et al. Breast-conserving surgery in patients with mammary paget's disease. *J Surg Res* (2019) 241:178–87. doi: 10.1016/j.jss.2019.03.025
48. Wu Q, Ding X, Li J, Sun S, Zhu S, Wu J, et al. Surgical treatment in paget's disease with invasive ductal carcinoma: an observational study based on SEER. *Sci Rep* (2017) 7:45510. doi: 10.1038/srep45510