

KÁRIN KNEIPP COSTA ROSSI

**DOENÇA DE PAGET DE MAMA
DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO**

Dissertação de Mestrado

**ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. MARCELO ALVARENGA**

**UNICAMP
2003**

KÁRIN KNEIPP COSTA ROSSI

**DOENÇA DE PAGET DE MAMA
DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. MARCELO ALVARENGA

UNICAMP
2003

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

R735d	Rossi, Kárin Kneipp Costa Doença de Paget de Mama : diagnóstico e prognóstico / Kárin Kneipp Costa Rossi. Campinas, SP : [s.n.], 2003. Orientadores : César Cabello dos Santos, Marcelo Alvarenga Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Câncer - mamas. 2. *Mamilos. 3. *Doença de Paget mamaria. 4. *Aréola. I. César Cabello dos Santos. II. Marcelo Alvarenga. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.
-------	--

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: KÁRIN KNEIPP COSTA ROSSI

Orientador: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

Co-Orientador: Prof. Dr. MARCELO ALVARENGA

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 27/02/2003

Diálogo com Cristo

Obrigado, Senhor!

Pelos meus braços perfeitos, quando há tantos mutilados

Pelos meus olhos perfeitos, quando há tantos sem luz.

Pela minha voz que canta, quando muitas emudecem.

Pelas minhas mãos que trabalham, quando tantas mendigam.

É maravilhoso Senhor!

Ter um lar para voltar, quando há os que não tem aonde ir.

Sorrir, quando há tantos que choram.

Amar, quando há tantos que odeiam

Sonhar, quando há tantos que se revolvem em pesadelos.

Viver, quando há tantos que morrem antes de nascer

Sobretudo, ter tão pouco a pedir

e tanto para agradecer.

Michel Kuoist

Este trabalho é dedicado aos meus maiores tesouros ...

... meus pais: Aladário e Jandira

*Pelo presente da vida e pela partilha de todos estes momentos.
Sempre vibrando com minhas vitórias e tornando mais amenas as derrotas.*

... minha filha: Lara

*Razão do meu viver,
estímulo para que me torne cada vez mais uma pessoa melhor.*

... meu marido: Fabrício

Companheiro dos melhores momentos da minha vida.

... meus irmãos: Alexander e LÍlian

Amigos de todas as horas.

Agradecimentos

Obrigado Senhor...

Pelas melhores dádivas que me pode conceder: vida saudável, natureza, família e lar maravilhosos, além do privilégio de estudar em boas escolas e poder alcançar meus ideais.

Ao meu pai Dr. Aladário Cabral Costa, pelo exemplo de luta e perseverança na busca dos objetivos e pela experiência transmitida na arte de exercer a medicina.

À minha família, pelo amor, incentivo e compreensão.

Ao Prof. Dr. César Cabello dos Santos, pelo exemplo de força de vontade, perseverança, amor e dedicação à profissão e à família. Por confiar no meu trabalho e me ajudar a levantar de todos os tropeços no caminho da vitória.

Ao Prof. Dr. Marcelo Alvarenga, por sua competência e pela transmissão de conhecimentos importantes na minha jornada.

Aos Professores Doutores membros da Banca examinadora de qualificação: Júlia Yoriko Shinzato, Júlio César Teixeira, Sophie Françoise M. Derchain pela imensa contribuição na realização deste trabalho.

Aos Professores Doutores Henrique Benedito Brenelli, Luiz Carlos Teixeira, Gustavo Antonio de Souza, Sérgio Bruno Barbosa, Luis Guillermo Bahamondes, Gizelda Nogueira de Oliveira Ribeiro (em memória), Renato Passini Júnior, Hugo Sabatino: pela grande importância na minha formação.

Ao Dr. Antônio da Cruz Garcia, exemplo para os que se dedicam à cirurgia.

Aos médicos residentes, colegas, professores e amigos da Área de Oncologia do CAISM , do SAME e da ASTEC pelo incansável apoio nas realização deste trabalho.

Aos amigos Simiran Leite Pereira, Sara Leitão Vissotto e Mara Lis Fortes Cabello dos Santos pelo carinho e incentivo nas horas mais difíceis em Campinas.

À equipe do Departamento de Oncologia Ginecológica e Mastologia do Hospital Santa Rita de Vitória: Dr. Alberto Meireles Guerzet, Dra. Janine Maria Vargas, Dra. Jaqueline Alvarenga Rocha, Dra. Joseli Alcure dos Santos, Dr. Marcus Rogério Ceccato, Dra. Maria da Penha da Silva e Marlene Lopes dos Santos e, em especial, ao amigo Roberto de Oliveira Lima, pelas oportunidades na profissão, confiança no meu trabalho, experiência e aprendizado, além do carinho e apoio nos momentos mais difíceis.

Às amigas Dra. Cristina Caetano Stefenon e Dra. Adriana Faleiros Gonçalves, pela imensa contribuição no estudo das mamografias.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	xv
Resumo	xvii
Summary	xix
1. Introdução.....	21
2. Objetivos.....	43
2.1. Objetivo geral	43
2.2. Objetivos específicos: em relação à doença de Paget de mama	43
3. Sujeitos e Métodos	45
3.1. Desenho do estudo	45
3.2. Tamanho da amostra	45
3.3. Seleção dos sujeitos	45
3.4. Variáveis.....	46
3.5. Instrumento para coleta de dados.....	53
3.6. Coleta de dados	53
3.7. Processamento e análise dos dados	54
3.8. Aspectos éticos	55
4. Resultados.....	57
4.1. Descrição da população.....	57
4.2. Frequência da doença de Paget de mama nos pacientes portadores de câncer de mama.....	58
4.3. Idade, idade à menarca e à menopausa, paridade e cor	59
4.4. Queixa principal.....	60
4.5. Exame Clínico	61
4.6. Associação entre sintomas e exame clínico	62
4.7. Exame mamográfico	63
4.8. Associação entre os aspectos mamográficos do CAP e exame clínico	64
4.9. Associação entre mamografia e exame histopatológico da mama.....	65
4.10. Tratamento.....	65
4.11. Estádios da Doença.....	67
4.12. Prognóstico	67
5. Discussão	75
6. Conclusões	87
7. Referências Bibliográficas	91
8. Bibliografia de Normatizações	103
9. Anexos.....	105

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

AJCC	<i>American Joint Committee of Cancer</i>
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CAP	complexo aréolo-papilar
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Cis	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Cm	Centímetro(s)
DPM	doença de Paget de mama
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
LN	Linfonodo
MG	Mamografia
mm	Milímetro(s)
PCCM	Programa de Controle do Câncer Mamário
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
UICC	União Internacional de Combate ao Câncer

Resumo

Objetivos: Calcular a frequência, descrever aspectos clínicos, mamográficos, e histopatológicos, assim como formas do tratamento cirúrgico e o prognóstico de pacientes com doença de Paget de mama. **Sujeitos e método:** Foi realizado um estudo descritivo analítico entre os anos de 1988 a 2002 em mulheres tratadas de câncer de mama no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas. Foram calculados os valores de frequência da doença, descritas características epidemiológicas, do exame clínico, das mamografias, além de formas de tratamento cirúrgico e o prognóstico destas pacientes. Para a análise estatística foram calculados valores de frequência e descritas as porcentagens das categorias das variáveis estudadas. Foram utilizados os testes qui-quadrado, t'student e exato de Fisher para análise de associação de algumas variáveis. Para avaliar o prognóstico da doença foram realizadas curvas de sobrevivência pelo método de Kaplan Mayer analisadas pelo teste *LogRank*. **Resultados:** Foram observados 4.536 casos de câncer de mama, sendo que destes, 80 apresentavam doença de Paget de mama. Isto correspondeu no período estudado a uma frequência média de 1,76%. As pacientes assintomáticas em relação ao complexo aréolo-papilar corresponderam a 46%

dos casos estudados. Encontraram-se alterações no complexo aréolo-papilar ao exame clínico em 63% das pacientes e estavam associadas a nódulos mamários em mais da metade. A mamografia falhou em diagnosticar os tumores mamários em 30% e em 64% não mostrou alterações no complexo aréolo-papilar. Todos os casos associaram-se com carcinomas mamários subjacentes. Mulheres com sintomas de alterações de complexo aréolo-papilar apresentaram 44% de carcinoma *in situ* e 66% de axila negativa, sendo que entre aquelas sem sintomas, a frequência foi de 3% e 34%, respectivamente ($p=0,011$ e $p=0,000$). A sobrevida global foi significativamente maior nas pacientes com sintomas no complexo aréolo-papilar do que naquelas sem sintomas ($p=0,031$). A presença de nodulação ao exame clínico associou-se à presença de carcinoma invasor em 89% e de axila comprometida em 61%, enquanto que a ausência de nodulação associou-se com 38% e 19% respectivamente ($p=0,000$). As recidivas locais ocorreram em 38% (5/13) das pacientes submetidas a quadrantectomias e em 7,7% (5/65) das mastectomizadas ($p=0,002$). **Conclusão:** A doença de Paget de mama foi uma entidade rara. Em quase metade das pacientes não manifestou sintomas no complexo aréolo-papilar. Grande parte das pacientes apresentou ao exame clínico alterações de complexo aréolo-papilar associadas a nodulações nas mamas, sendo que o achado clínico de nódulo esteve associado à doença mais avançada. O exame mamográfico foi inadequado para avaliação do complexo aréolo-papilar. As pacientes submetidas às quadrantectomias apresentaram alta taxa de recorrência local. Os exames clínicos e mamográficos não foram capazes de prever as recorrências locais no grupo das quadrantectomia. As pacientes com queixa de alterações de papila tiveram melhor sobrevida.

Summary

Objective: To calculate the frequency, and describe the clinical, mamographics and the histopatologic aspects of Paget disease of the breast. Furthermore evaluate the surgical treatment and the prognosis of these patients. **Method:** It was done a descriptive study in breast cancer women attended at Integral Women Attention Center (CAISM) of the University of Campinas between 1988 and 2002. It was calculated the disease frequency and It was performed the associated analyses of some clinical, variables with the Chi-square , t'student and e the FISHER's exat test. It was done Kaplan Mayer curves and LogRank analyse to evaluet the prognosis of the Paget disease of the breast with regards to some aspects. **Results:** The mean frequency was 1.76%. 46% of patients was assymptomatic about the nipple-areola complex. 63% presented nipple-areola complex disturbed associated to breast lumps generally. The mammography failed the breast tumor associated diagnosis in 30% and in 64% the nipple-areola complex was wrongly normal. All of the cases was associated to breast carcinomas beneth. The nipple-areola complex complains was associated to 44% of in situ ductal carcinomas and 66% of negative axila findings, while the non-complains women with 3% and 34% respectively ($p=0.011$ and $p=0.000$). The

women with nipple-areola complex complains were associated to better survival compared to the non-complains ones ($p=0.031$). The breast finding of lump was associated to 89% of invasive breast cancer and 61% of positive axilar node, compared to the non-breast lump patients with 38% and 19% respectively ($p=0.000$). The quandrantectomies was involved to 39% of local relapses compared to the mastectomies with 7.7% ($p=0.002$). **Conclusion:** The Paget disease of the breast was rare one. It was not observed nipple-areola complex symptoms in almost half of patients. In the majority of patients was observed finding of nipple-areola complex at clinical breast exam associated to breat lumpness. These clinical finding of breast lump was associated to more advanced breast cancer. The mammography was inappropriate to evaluate the nipple-areola complex. The patients submitted to the quandrantectomies presented high local relapse rate. The clinical and mammographic evaluation were inappropriate to identify the risk of local relapse in the conservative group. The women with nipple-areola complex complains was associated to better survival.

1. Introdução

A doença de Paget de mama (DPM) é uma manifestação incomum de uma neoplasia mamária, caracterizada clinicamente por alterações eczematosas do complexo aréolo-papilar (CAP) e histologicamente pela presença de células malignas na epiderme da papila, conhecidas como células de Paget. Esta doença está associada em mais de 90% das vezes a um carcinoma intraductal ou invasor no parênquima mamário subjacente (PAGET, 1874; NANCE et al., 1970; MALAK e TAPOLCSANYI, 1974; PIERCE et al, 1997; KOLLMORGEN et al., 1998; SAKARAFAS et al., 2001; SHEEN-CHEN et al., 2001).

Embora tenha sido Velpeau, o primeiro a descrever a presença de crosta, sangramento e ulceração no CAP, em 1856, ele falhou em reconhecer a relação entre as suas observações e o câncer de mama subjacente (VELPEAU, 1856).

James Paget, 20 anos após, publicou um estudo descritivo de 15 mulheres com idade entre 40 e 60 anos. Essas mulheres apresentavam inicialmente erupções eczematosas na papila e aréola, que num período subsequente de no mínimo dois anos eram sucedidas por um câncer na glândula mamária. Evidenciou,

assim, a associação entre a lesão de pele do CAP e o câncer de mama subjacente, recebendo esta patologia o seu nome (PAGET, 1874; ELLIS, 1986).

É uma moléstia rara, incidindo em 0,5% a 5% das pacientes com câncer de mama (WEST e NICKEL, 1942; DOCKERTY e HARRINGTON, 1951; MCGREGOR e MCGREGOR, 1959; KAY, 1966; MAIER et al., 1969; RISSANEN e HOLSTI, 1969; ASHIKARI et al., 1970; NANCE et al., 1970; MONTORO, et al., 1981; ASCENSÃO et al., 1985). A DPM é ainda mais rara no sexo masculino, com 51 casos descritos até 1982, mas somente alguns foram confirmados através de exame histológico (CRICHLLOW e CZERNOBILSKY, 1969; NEHME, 1976; SANTIANI et al., 1977; LANCER e MOSCHELLA, 1982; GUPTA et al., 1983; SEROUR et al., 1988; HO et al., 1990; HOLLOWAY et al., 1997).

Nas mulheres, a média de idade no momento do diagnóstico foi descrita entre 53 e 59 anos. Esta média tende a ser cinco a dez anos mais alta do que a observada em pacientes com câncer de mama sem DPM (MAIER et al., 1969; NANCE et al., 1970; PAONE e BAKER, 1981; JAMALI et al., 1996). A doença é extremamente rara nas primeiras três décadas de vida (DOCKERTY e HARRINGTON, 1951; COLCOCK e SOMMERS, 1954; MCGREGOR e MCGREGOR, 1959; MAIER et al., 1969; RISSANEN e HOLSTI, 1969; ASHIKARI et al., 1970; NANCE et al., 1970; SALVADORI et al., 1976; PAONE e BAKER, 1981; ASCENSÃO et al., 1985; OSTHER, et al., 1990; KOLLMORGEN et al., 1998).

Quando a DPM é diagnosticada, até dois terços das mulheres encontram-se na pós-menopausa (COLCOCK e SOMMERS, 1954; ASHIKARI et al., 1970; NANCE et al., 1970; PAONE e BAKER; KOLLMORGEN et al., 1998).

As principais queixas das pacientes com DPM são: prurido, dor, sensação de queimação, ardência e descarga papilar serosa ou sanguinolenta (MAIER et al., 1969; ASHIKARI et al., 1970; ASCENSAO et al., 1985; INWANG e FENTIMAN, 1992; JAMALI et al., 1996; SHEEN-CHEN et al., 2001).

Clinicamente, a doença caracteriza-se como uma lesão cutânea eczematosa do CAP, geralmente unilateral e de evolução crônica, sendo bem delimitada e demarcada com infiltrado eritematoso fino. Pode-se observar ainda, áreas de descamações com fissuras ou escoriações recidivantes, além da presença de crosta ou escamo-crostas, semelhantes às lesões psoríaseformes (CHEATLE e CUTLER, 1931; MAIER et al., 1969; ASHIKARI et al., 1970; OSTHER et al., 1990; CAMPBELL et al., 1991). Lesões bilaterais são excepcionais e foram descritos dois casos em mamilos supernumerários (FERNANDES et al., 1990; DECAUSSIN et al., 1998).

Evolutivamente, as alterações iniciam-se na papila, espalhando-se para a aréola e raramente envolvem a pele ao redor. As primeiras manifestações podem ser insignificantes e apresentam-se como vesículas pequenas que surgem e cicatrizam, recorrem ou progridem. Na época do diagnóstico aproximadamente metade das pacientes também apresentam nodulações palpáveis na mama e linfonodos suspeitos na axila (COLCOCK e SOMMERS, 1954; MCGREGOR e

McGREGOR, 1959; CHRICHLOW e CZERNOBILSKY, 1969; MAIER et al., 1969; RISSANEN e HOLSTI, 1969; ASHIKARI et al., 1970; NANCE et al., 1970; MONTORO et al., 1981; PAONE e BAKER, 1981; VANSTABEL et al., 1984; ASCENSAO et al., 1985; OSTHER et al., 1990; KOLLMORGEN et al., 1998; SHEEN-CHEN et al., 2001). A presença de descarga papilar serosa ou sanguinolenta, ulcerações, retrações e destruições do CAP tendem a ocorrer em casos mais avançados (CHEATLE e CUTLER, 1931; MAIER et al., 1969; ASHIKARI et al., 1970; MÁLAK e TAPOLCSÁNYI, 1972; MONTORO et al., 1981; ASCENSAO et al., 1985).

Através do exame clínico pode-se identificar três formas de apresentação da doença: **a primeira**, onde se observa apenas alterações no CAP (Figuras 1 e 2); **a segunda**, com alterações do CAP associadas à presença de tumor palpável na mama (Figuras 3 e 4); e **a terceira**, também chamada de **doença de Paget subclínica** - onde o exame clínico do CAP é normal e o diagnóstico é realizado exclusivamente pelo estudo anatomopatológico de espécimes de mastectomias, onde são encontradas células de Paget (CHEATLE e CUTLER, 1931; RISSANEN e HOLSTI, 1969; ASHIKARI et al., 1970; NANCE et al., 1970; SALVADORI et al., 1976; MONTORO et al., 1981; PAONE e BAKER, 1981; SILVA NETO et al., 1986; OSTHER et al., 1990; INWANG e FENTIMAN, 1992; KOLLMORGEN et al., 1998).

Além da avaliação clínica, o exame mamográfico (Figuras 5 e 6) é de fundamental importância para o diagnóstico de lesões na mama associadas às alterações no CAP (NANCE et al., 1970). Este exame influencia a estratégia cirúrgica através da avaliação da multicentricidade e tamanho do tumor mamário,

além de achados suspeitos na mama contralateral (OSTHER et al., 1990; INWANG e FENTIMAN, 1992; IKEDA et al., 1993; JAMALI et al., 1996; SAKORAFAS et al., 2001). As alterações mamográficas nas pacientes com DPM não são específicas desta doença. Encontram-se os seguintes achados: espessamentos de pele, papila e aréola, retração da papila, microcalcificações agrupadas subareolares (mais freqüentes) ou difusas na mama, densidades assimétricas, nódulos, distorções arquiteturais e dilatação ductal retroareolar (PAONE e BAKER, 1981; IKEDA et al., 1993; SAWYER e ASBURY, 1993; JAMALI et al., 1996).

A capacidade da mamografia em detectar achados sugestivos de malignidade na DPM mostra-se significativamente maior na presença de nódulos palpáveis ao exame físico, por volta de 97%, opondo-se à baixa sensibilidade (50%) nas pacientes com alterações exclusivamente no CAP (IKEDA et al., 1993; PAONE e BAKER, 1981; INWANG e FENTIMAN, 1992; KOLLMORGEN et al., 1998; SAKORAFAS et al., 2001; SHEEN-CHEN et al., 2001). A eficácia deste exame em detectar o envolvimento do CAP na doença de Paget mostra-se insatisfatória (IKEDA et al., 1993).

Além da mamografia, outros exames complementares podem ser utilizados para estudar esta doença. A ultra-sonografia de mama pode ser útil e deve ser considerada, especialmente quando a mamografia apresenta-se com padrão denso e insatisfatório (YANG et al., 1997).



Figura 1. Aspecto clínico da doença de Paget de mama.



Figura 2. Aspecto clínico da doença de Paget de mama (detalhe do complexo aréolo-papilar).



Figura 3. Aspecto clínico da doença de Paget de mama associada a abaulamento devido a nódulo.

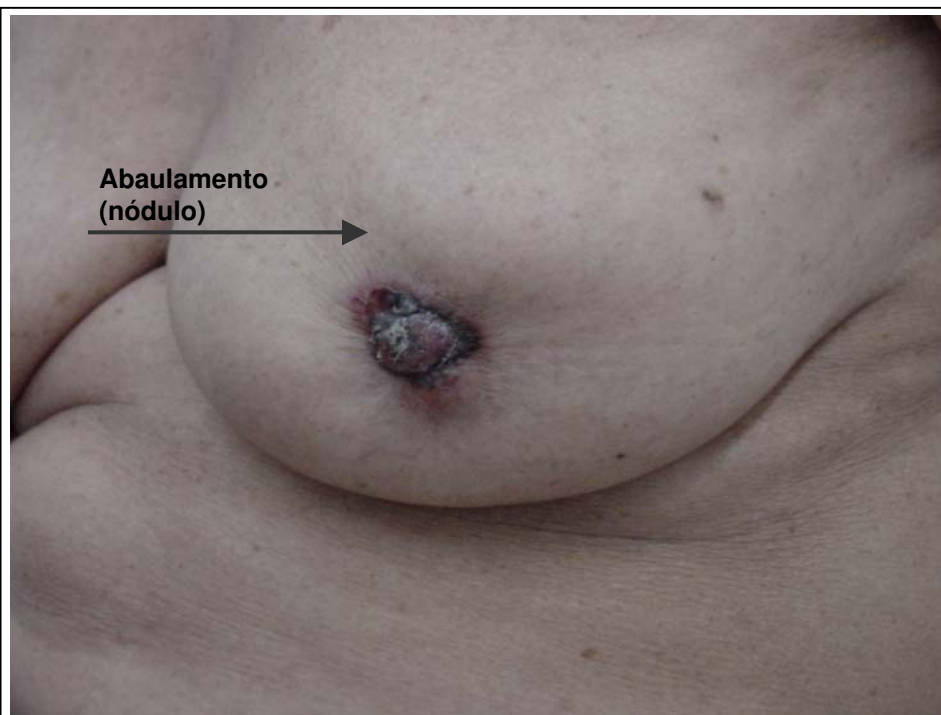


Figura 4. Aspecto clínico da doença de Paget de mama associada a abaulamento devido a nódulo (detalhe).

Figura 5. Mamografia em visão médio-lateral – radiopacidade nodular de limites imprecisos e contornos espiculados retroareolar esquerdo, com espessamento do complexo aréolo-papilar – doença de Paget de mama associada a carcinoma ductal invasivo.

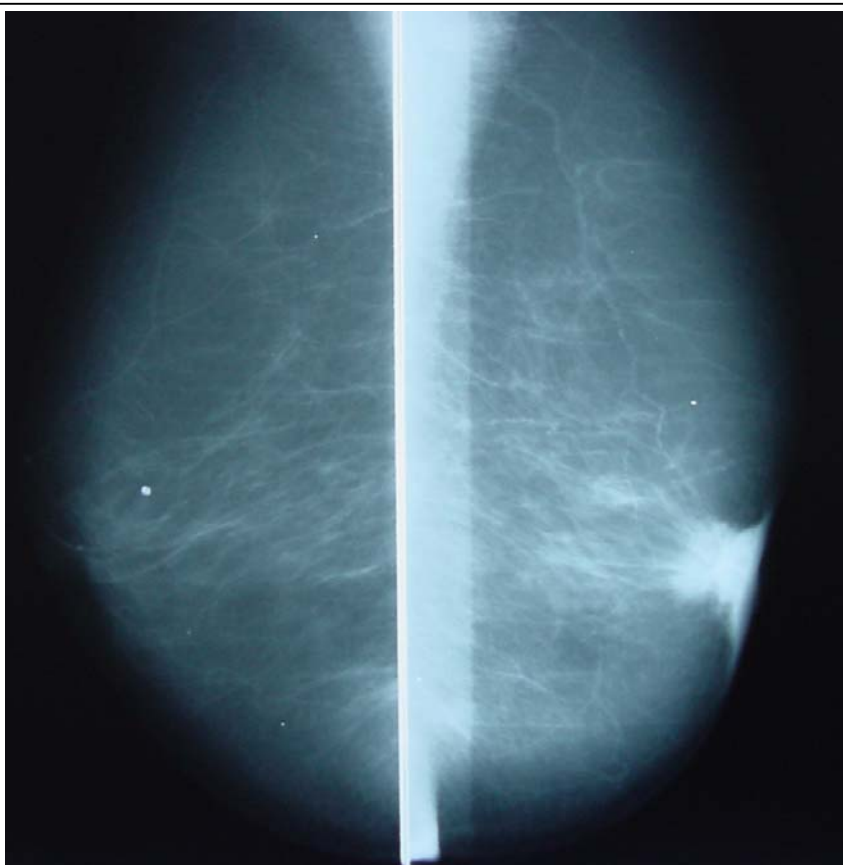


Figura 6. Mamografia em visão médio-lateral – Microcalcificações pleomórficas extensas com distribuição regional, sem alteração no complexo aréolo-papilar. Doença de Paget de mama associada a carcinoma ductal in situ.



A ressonância magnética pode ser considerada como um método de alta sensibilidade para a detecção de câncer de mama, podendo ser de grande valor nos casos em que o exame clínico e a mamografia são prejudicados pela densidade das mamas, tornando-se inconclusivos. O alto custo e a baixa especificidade do exame (30% a 67%) são suas maiores limitações (HARMS et al., 1993). O exame pode mostrar envolvimento do CAP papila em situações clinicamente normais, assim como diferenciar os tumores confinados ao tecido retroareolar (TILANUS-LINTHORST et al., 1997).

A cintilografia mamária parece poder ser útil no diagnóstico e avaliação de pacientes com DPM. As células de Paget possuem forte captação do Tecnécio ^{99m}Tc-MIBI, devido à proliferação e crescimento tumoral. Os benefícios com o seu uso na DPM ainda necessitam ser avaliados (MEZI et al., 1999).

Apesar dos métodos diagnósticos disponíveis e das manifestações clínicas externas das lesões, o atraso no diagnóstico definitivo da doença é comum. As alterações precoces no CAP são semelhantes a eczemas ou alterações inflamatórias e os sintomas são tratados com medicações tópicas. Além disso, podem ocorrer resoluções temporárias das alterações da papila e aréola, com ou sem aplicações de corticoesteróides (KAY, 1966; ASHIKARI et al., 1970; MONTORO et al., 1981; PAONE e BAKER, 1981).

O diagnóstico diferencial inclui: eczema crônico, dermatite de contato, papiloma intraductal benigno, carcinoma de células basais, carcinoma de células escamosas, melanomas, cancro sifilítico, doença de Bowen, psoríase, adenoma

de mamilo, leiomioma do mamilo, adenomatose erosiva do mamilo, hiperplasias de células Torker e ectasia ductal mamária, na qual a descarga crônica da papila pode induzir a alterações eczematosas (ASHIKARI et al., 1970; OSTHER et al., 1990; HITCHCOCK et al., 1992; VIANNA et al., 1993; JAMALI et al., 1996; LUNDQUIST et al., 1999).

É possível reconhecer células carcinomatosas de Paget na citologia exfoliativa do CAP (*imprint*), mas este método não é adequado para o diagnóstico definitivo da DPM, ou seja, quando os achados são negativos, não se exclui a doença (ROSEN, 2001). A confirmação do diagnóstico da DPM pode ser feito com biópsia em cunha ou *punch*. Prefere-se a biópsia em cunha para que a epiderme seja adequadamente representada e neste espécime, deve haver secção de ductos lactíferos. Na biópsia com *punch* obtém-se pouca epiderme, prejudicada por exsudato inflamatório e debris queratinizados superficiais (ROSEN, 2001).

Paget não estudou as lesões através da histologia e não reconheceu a erupção da papila como um carcinoma intra-epitelial (PAGET, 1874). Em 1876, BUTLIN¹ foi o primeiro a descrever a histologia da doença.

¹ BUTLIN, H. J., 1876 apud CHEATLE, G. L.; CUTLER, M. – Paget's disease of the nipple: Review of literature; clinical and microscopic study of seventeen breasts by means of whole serial sections. **Arch Pathol**, 12: 435-66, 1931.

Considerou o eczema como a lesão primária e o câncer profundo como lesão secundária (Figura 7) (CHEATLE e CUTLER, 1931). Mais tarde, DARIER² (1899), após alguns estudos contraditórios, foi quem primeiro descobriu as células de Paget. No início, anunciou que a DPM era causada por um agente infeccioso (*psorosperms – Coccidia*) e após concluiu, também erroneamente, que os elementos celulares anormais que ele tinha interpretado como sendo um parasita eram células epidérmicas degeneradas (CHEATLE e CUTLER, 1931).

Estas células alteradas foram identificadas ao microscópio óptico por GEORGE THIN³ em 1881 como malignas, sendo o primeiro a implicar o carcinoma intraductal na etiologia da DPM, posteriormente confirmados por JACOBUS⁴, em 1904 (CHEATLE e CUTLER, 1931; INGLIS, 1946; MARIANI-CONSTANTINI et al., 1985; WILSON e ONUIGBO, 1986; CAMPBELL et al., 1991; JAMALI et al., 1996).

Ao microscópio óptico as células de Paget (Figuras 8 e 9) são arredondadas ou ovóides, com citoplasma pálido e abundante, com núcleo pleomórfico e hipercromático, além de nucléolo aumentado (TOKER, 1967; CHEATLE e CUTLER, 1931; ASCENSAO et al., 1985; ROSEN, 2001).

² DARIER, J. 1899 apud CHEATLE, G. L.; CUTLER, M. – Paget's disease of the nipple: Review of literature; clinical and microscopic study of seventeen breasts by means of whole serial sections. **Arch Pathol**, 12: 435-66, 1931.

³ THIN, G. 1881 apud CHEATLE, G. L.; CUTLER, M. – Paget's disease of the nipple: Review of literature; clinical and microscopic study of seventeen breasts by means of whole serial sections. **Arch Pathol**, 12: 435-66, 1931.

⁴ JACOBUS, H. C. 1904 apud CHEATLE, G. L.; CUTLER, M. – Paget's disease of the nipple: Review of literature; clinical and microscopic study of seventeen breasts by means of whole serial sections. **Arch Pathol**, 12: 435-66, 1931.

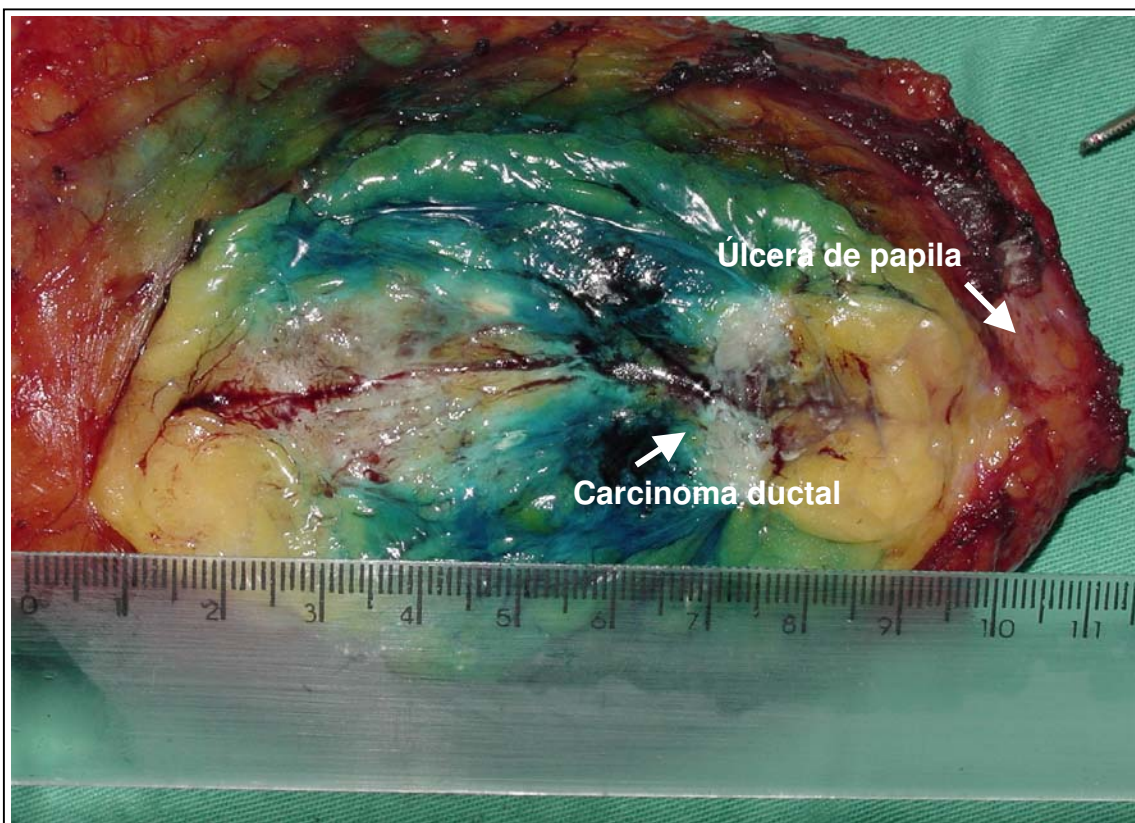


Figura 7. Tumor mamário em associação com a doença de Paget de mama (macroscopia).

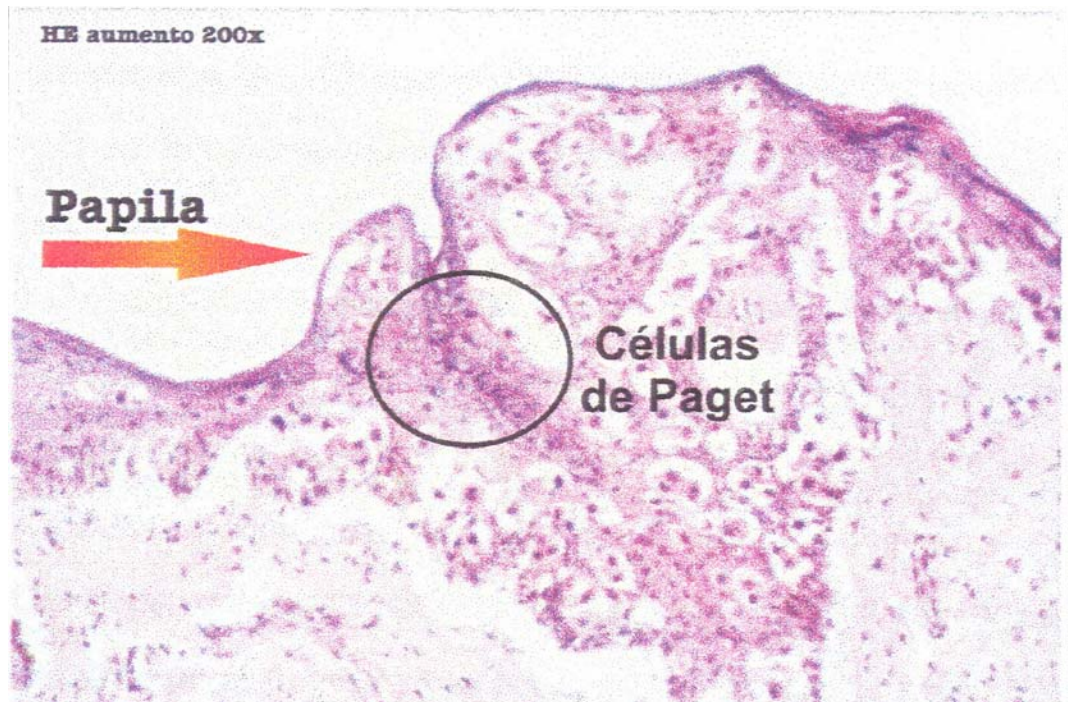


Figura 8. Microscopia da doença de Paget de mama: células neoplásicas com citoplasma claro no interior da epiderme da papila. Fotomicroscópio Zeiss, 200 X, coloração por H.E.



Figura 9. Detalhe das células de Paget intra- epidérmicas com núcleos volumosos, hipercromados, nucléolos proeminentes e citoplasma claro. Fotomicroscópio Zeiss, 400x, HE.

As figuras de mitoses são freqüentemente observadas. Estas células podem ser encontradas isoladas, preferencialmente nas partes profundas da camada de Malpighi, em cristas interpapilares e entre as células basais. Estas células formam ninhos, estruturas glandulares ou ductais e o seu número varia desde algumas células isoladas até o completo preenchimento das camadas da epiderme. Sua distribuição é similar a melanócitos em nevos ou melanomas (CULBERSON e HORN, 1956; OSTHER et al., 1990; JAMALI et al., 1996). As células de Paget não invadem o córion que apresenta sinais de inflamação crônica (COLCOCK e SOMMERS, 1954; ASHIKARI et al., 1970; ROSEN, 2001). Alguns aspectos da DPM podem dificultar o diagnóstico histológico, tais como hiperplasias, hiperqueratoses e ulcerações da epiderme (ASHIKARI et al., 1970).

Curiosamente, na descrição original, James Paget referiu a possibilidade da existência de formas extramamárias da doença de Paget (PAGET, 1874; ELLIS, 1986), podendo estar presente na vulva, região perianal, pálpebras, esôfago, canal auricular e cavidade oral, áreas onde se observam maior densidade de glândulas apócrinas (FERENCZY e RICHART, 1972). As formas mamárias e extramamárias desta doença guardam entre si uma relação quanto à histogênese e à morfologia, sendo a presença das células de Paget em meio à epiderme, fator fundamental e patognomônico para o diagnóstico (BODY et al., 1982; MARIANI-CONSTANTINI et al., 1985; SITAKALIN e ASKERMAN, 1985). Nestas formas extramamárias pode-se observar, originando-se em epitélios glandulares apócrinos subjacentes, adenocarcinomas em até 30% dos casos. Além disso, a doença de Paget

+extramamária pode estar associada com malignidades em órgãos internos como útero, bexiga, reto e ânus (POWELL et al., 1985).

Há também uma outra entidade nosológica conhecida como doença de Paget descrita pelo mesmo autor em 1877, como um processo patológico do aparelho locomotor (osteíte deformante) que não guarda nenhuma relação com as patologias já descritas (MARIANI-CONSTANTINI et al., 1985; WILSON e ONUIGBO, 1986; GIANNOTTI FILHO, 1988; CAMPBELL et al., 1991; JAMALI et al., 1996).

Quanto aos achados histológicos, a doença de Paget de mama pode apresentar-se de três formas:

1. doença confinada ao CAP sem nenhuma evidência de carcinoma subjacente na mama - que é rara e ainda discute-se a sua apresentação;
2. lesão no CAP associada a carcinoma intraductal - que pode encontrar-se limitado à região subareolar ou de forma extensa comprometendo vários ductos;
3. lesão no CAP associada a um carcinoma invasor (CHEATLE e CUTLER, 1931; OSTHER et al., 1990; JAMALI et al., 1996).

Os carcinomas mamários associados à lesão no CAP quase sempre são do tipo ductais e os carcinomas intraductais mais freqüentes são do tipo comedocarcinoma, sendo biologicamente mais agressivos, com alto grau nuclear, grande número de mitoses e amplificação do oncogene *cerbB2* (KEATINGS et al., 1990; WOLBER et al., 1991; IKEDA et al., 1993; ROSEN, 2001).

Existem poucas informações sobre a distribuição da localização do carcinoma subjacente na mama. O tumor invasivo da mama tende a ser central, mas podem ocorrer tumores localizados na periferia da mama (KOLLMORGEN et al., 1998). Cerca de 45% dos carcinomas invasivos associados com Paget foram localizados no quadrante superior externo (GIANNOTTI FILHO, 1988; INWANG e FENTIMAN, 1992)

A histogênese das células de Paget ainda é obscura. Postulam-se duas principais teorias: a **do epidermotropismo e da transformação *in situ*** (CHEATLE e CUTLER, 1931; KAY, 1966; LAMMIE et al., 1989; KEATINGS et al., 1990; JAMALI et al., 1996). Na **teoria do epidermotropismo** as células de Paget seriam derivadas do epitélio ductal da mama e invadiriam a epiderme através de migração ou metástase. Estas células do carcinoma ductal intramamário migrariam ao longo das membranas basais dos ductos subjacentes à epiderme do mamilo (INGLIS, 1946; TOKER, 1967; FERENCZY e RICHART, 1972).

Achados imuno-histoquímicos apresentam forte evidência a favor da teoria do epidermotropismo, pois mostram uma variedade de anticorpos monoclonais específicos contra citoceratinas 8, 18, 19, 40, 45 e 52 kd, que foram expressos tanto no epitélio dos ductos da mama normal quanto nas células de Paget, não sendo expressos em outras células da epiderme (KARINIEMI et al., 1984; 1985; ORDONEZ et al., 1987; IMAM et al., 1988). Além disto, têm sido demonstrado que as células de Paget e o carcinoma de mama apresentam imunorreatividade à caseína, às globulinas do leite, às lecitinas, ao antígeno epitelial de membrana, ao antígeno carcinoembrionário, à proteína S-100 e à proteína HER2 mostrando

que o carcinoma subjacente, usualmente do tipo comedo, tem fenótipo similar às células de Paget. O comportamento em nível da biologia molecular da DPM tem algumas particularidades. As células de Paget apresentam colorações positivas para azul de toluidina, azul alcian em pH 2,5 e fucsina-aldeído, o que é característico de células glandulares apócrinas e écrinas, semelhantes às glandulares mamárias e não da epiderme (FERENCZY e RICHARD, 1972).

A atividade de receptor de estrógeno observada no carcinoma subjacente também exibe características semelhantes às observadas nas células de Paget (TANI e SKOOG, 1988). Sugere-se então que as células de Paget e o carcinoma subjacente possam ser histológica e biologicamente semelhantes (BUSSOLATI e PICH, 1975; NADJI et al., 1982; KARNIEMI et al., 1984; KARNIEMI et al., 1985; MARIANI-CONSTANTINI et al., 1985; MOLL e MOLL, 1985; TAMAKI et al., 1985; ORDONEZ et al., 1987; LAMMIE et al., 1989; KEATINGS et al., 1990).

Na **teoria da transformação *in situ*** as células são primariamente epidermais, resultantes da transformação maligna dos ceratinócitos ou dos melanócitos localizados na camada basal da epiderme da papila. Acredita-se que em resposta a um estímulo desconhecido, estas células poderiam adquirir propriedades características de células apócrinas atípicas dos ductos mamários. Nestes casos, a DPM seria independente do carcinoma da mama e possivelmente faria parte do fenômeno de multicentricidade do câncer de mama (TOKER, 1967; SAGEBIEL, 1969; LAGIOS et al., 1984; ORDONEZ et al., 1987; JAMALI et al., 1996).

Esta hipótese baseia-se principalmente em achados da microscopia eletrônica que revela que as células de Paget apresentam várias organelas citoplasmáticas (ribossomas livres, retículo endoplasmático liso e rugoso, lisossomas, mitocôndrias e complexo de Golgi) (TOKER, 1967). Foram também observados desmossomas e tonofilamentos rudimentares entre as células de Paget e os ceratinócitos, mas em menor quantidade do que entre ceratinócitos adjacentes. Nenhum desmossoma foi observado entre as células de Paget e os melanócitos, mas foram vistos grânulos de melanina dentro das células de Paget, simulando um melanoma (SAGEBIEL, 1969; FERENCY e RICHART, 1972). Outro fator a favor desta teoria é a presença de células com características intermediárias entre as células de Paget e as células escamosas foram observadas, bem como ceratinização das células de Paget (SAGEBIEL, 1969).

De uma forma geral, o modelo de classificação mais universalmente utilizado é o estadiamento clínico-patológico proposto pela União Internacional de Combate ao Câncer – *American Journal Cancer Cometeet* (UICC/ AJCC). Esta classificação considera estágio 0 os tumores intraductais e a DPM quando associada ou não a tumores intraductais subjacentes ao CAP. Quando a DPM está associada ao tumor invasor, esta classificação considera as características da lesão invasora (UICC/ AJCC, 1991).

A história natural e o prognóstico das pacientes que se apresentam ao exame clínico com tumor palpável na mama subjacente é diferente das pacientes com ausência do mesmo (DOCKERTY e HARRINGTON, 1951; COLCOCK e SOMMERS, 1954; MCGREGOR e MCGREGOR, 1959; MAIER et al., 1969; RISSANEN e HOLSTI,

1969; ASHIKARI et al., 1970; NANCE et al., 1970; SALVADORI et al., 1976; PAONE e BAKER, 1981; ASCENSÃO et al., 1985; OSTHER et al., 1990; KOLLMORGEN et al., 1998). Sabe-se que a lesão no CAP sem tumor palpável na mama subjacente associa-se a carcinoma *in situ* em 65% a 100% dos casos. Por outro lado, a presença de tumor palpável na mama é sinal quase que certo de um carcinoma invasivo (RISSANEN e HOLSTI, 1969; PAONE e BAKER, 1981). Quanto às metástases em linfonodos axilares, observa-se que as mulheres com alteração do mamilo e sem nódulos no parênquima apresentam 8,3% de comprometimento, ao contrário das pacientes com nódulos palpáveis que apresentam 50% a 60% de metástases axilares. A taxa de sobrevida em dez anos das pacientes com carcinoma intraductal foi cerca de 90%, contrastando com 44% naquelas com carcinoma invasivo e ausência de metástases em linfonodos axilares e 10% com carcinoma invasivo e linfonodos axilares metastáticos (DOCKERTY e HARRINGTON, 1951; COLCOCK e SOMMERS, 1954; MCGREGOR e MCGREGOR, 1959; MAIER et al., 1969; RISSANEN e HOLSTI, 1969; ASHIKARI et al., 1970; NANCE et al., 1970; SALVADORI et al., 1976; PAONE e BAKER, 1981; ASCENSÃO et al., 1985; OSTHER et al., 1990; KOLLMORGEN et al., 1998).

As pacientes que apresentam tumor detectável na mama e que cursam com câncer invasivo e alto risco de metástases axilares evoluem com mau prognóstico, justificando uma terapia baseada nos achados histológicos do tumor e dos linfonodos axilares (DOCKERTY e HARRINGTON, 1951; COLCOCK e SOMMERS, 1954; MCGREGOR e MCGREGOR, 1959; MAIER et al., 1969; RISSANEN e HOLSTI, 1969; ASHIKARI et al., 1970; NANCE et al., 1970;

SALVADORI et al., 1976; PAONE e BAKER, 1981; ASCENSÃO et al., 1985; OSTHER et al., 1990; KOLLMORGEN et al., 1998).

Existem controvérsias a respeito de qual tratamento cirúrgico seria mais adequado para as pacientes com doença clinicamente confinada ao CAP e com mamografias normais. O aumento do diagnóstico precoce do câncer de mama e a conclusão de múltiplos ensaios clínicos aleatórios e prospectivos em pacientes com câncer de mama e sem DPM demonstram que as pacientes submetidas à cirurgia conservadora da mama têm taxas de sobrevida semelhantes às aquelas submetidas a mastectomias (FISHER et al., 2002; VERONESI et al., 2002). Sendo assim, a terapia conservadora da mama poderia ser considerada em alguns casos selecionados de DPM e consistiria em excisão parcial ou completa do mamilo, quadrantectomia central, seguidas ou não de tratamento actínico, ou radioterapia exclusiva da mama (LAGIOS et al., 1984; FOURQUET et al., 1987; KOLLMORGEN et al., 1998; STOCKDALE et al., 1989; BULLENS et al., 1990; DIXON et al., 1991; EL-SHARKAWI e WATERS, 1992; PIERCE et al., 1997).

Nos tratamentos cirúrgicos conservadores das pacientes com DPM observa-se recidivas locais entre 20% a 60% em uma média de oito a 19 meses. A presença de carcinomas multicêntricos pode ser responsável pelo o alto risco de recidivas (PAONE e BAKER, 1981; LAGIOS et al., 1984; DIXON et al., 1991).

Os resultados dos estudos da utilização da radioterapia exclusiva na DPM sugerem que a irradiação do tecido mamário (papila e a pele ao redor) com dose curativa pode ter benefício no carcinoma intraductal, sendo utilizado

em um seleto número de pacientes com DPM confinada à papila, sem tumor de mama detectado através dos exames clínico e mamográfico. Nestes casos preconizam-se altas doses de teleterapia 55-60 Gy (STOCKDALE et al., 1989; BULLENS et al., 1990).

Apesar dos resultados encorajadores, as experiências com tratamento conservador da mama na DPM permanecem limitadas. Não existem trabalhos prospectivos randomizados comparando a mastectomia e o tratamento conservador da mama, devido principalmente à raridade da doença. Recomenda-se que ao se optar pelo tratamento conservador, deva-se levar em conta alguns fatores (INWANG e FENTIMAN, 1992; SAKORAFAS et al., 2001):

- Um câncer de mama intraductal ou invasor está presente em quase todas as pacientes com DPM e sem tumorações palpáveis na mama;
- carcinoma intraductal da mama associado a DPM é freqüentemente difuso, multicêntrico e extenso e muitas destas pacientes apresentam exames clínico e mamográfico normais;
- A biópsia do CAP pode identificar um carcinoma subjacente, mas não identifica doença multifocal;
- Em um pequeno número de pacientes com DPM e sem tumoração palpável na mama podem ocorrer metástases para linfonodos axilares, originadas de áreas de microinvasão que permanecem indetectadas;
- É relativamente alta a proporção de pacientes com câncer de mama localizado distante do CAP.

Embora o melhor fator prognóstico nas pacientes com câncer de mama seja o estado dos linfonodos axilares, a linfadenectomia axilar apresenta inúmeras complicações (WILKING et al., 1992). A biópsia de linfonodo-sentinela em pacientes com carcinomas de mama iniciais tem sido recentemente advogada, para que haja redução destas complicações (CHU et al., 1999; PIATO, 2001). Como é muito comum a presença do câncer mamário subjacente na DPM, a biópsia do linfonodo-sentinela poderia teoricamente ser aplicada, especialmente nas doentes com tumor clinicamente palpável e alterações mamográficas (SHEEN-CHEN et al., 2001).

A DPM representa um verdadeiro marcador cutâneo de risco de um câncer glandular profundo, mas com o prognóstico ligado à agressividade do carcinoma subjacente. Sua histogênese e fatores de risco não foram estabelecidos por completo e, sendo uma doença rara, existem poucos estudos conclusivos. Apesar de esta doença, quando limitada ao CAP, ser classificada como estágio 0 (UICC/ AJCC, 1991), existem evidências de apresentar prognóstico pior do que os outros tipos de carcinomas *in situ*. Estabelecem-se assim, dúvidas a respeito da segurança do tratamento conservador de mama nessas mulheres. Desta forma, é importante descrever as características epidemiológicas, o diagnóstico clínico, histológico e o tratamento em diversas populações. Isto poderia contribuir para a elucidação de alguns aspectos relevantes do comportamento desta doença para se alcançar uma melhor abordagem terapêutica.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Calcular a frequência e descrever aspectos clínicos, mamográficos e histopatológicos, bem como formas de tratamento cirúrgico e o prognóstico das pacientes portadoras de doença de Paget de mama (DPM).

2.2. Objetivos específicos: em relação à doença de Paget de mama

1. Calcular a frequência desta doença entre mulheres com carcinoma de mama.
2. Descrever os sintomas mamários.
3. Descrever os achados do exame clínico.
4. Associar os sintomas e os achados do exame clínico.
5. Descrever os achados mamográficos.
6. Associar o exame clínico e os aspectos mamográficos do complexo aréolo-papilar.

7. Associar o exame mamográfico aos achados histopatológicos da mama.
8. Avaliar a distribuição do estadiamento pós-operatório.
9. Avaliar o tratamento cirúrgico.
10. Avaliar o prognóstico.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do estudo

Este é um estudo clínico descritivo analítico.

3.2. Tamanho da amostra

O tamanho da amostra corresponderá à população. Esta população estudada será de origem hospitalar.

3.3. Seleção dos sujeitos

Através de um levantamento obtido nos livros de registros dos resultados de biópsias realizadas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), foram rastreados todos os casos de câncer de mama atendidos entre janeiro de 1988 e junho de 2002. Deste grupo foram selecionados os números dos

prontuários médicos das pacientes com DPM, que foram resgatados e estudados, assim como também as mamografias.

3.3.1. Critério de inclusão

- Tratamento realizado no CAISM-Unicamp
- Diagnóstico histológico de câncer de mama (tumor invasor, *in situ* e/ou Paget).

3.3.2. Critério de exclusão

- Diagnóstico histológico de DPM de outra instituição.

3.4. Variáveis

- **Idade:** calculada em anos completos de vida, desde a data do nascimento até a data do diagnóstico da doença obtida nos prontuários.
- **Cor:** referida pelas mulheres na abertura do prontuário: classificada em duas categorias: branca ou não branca.
- **Menarca:** idade à primeira menstruação.
- **Menopausa:** idade à última menstruação.
- **Estado menstrual:** classificado em duas categorias: pré e pós-menopausa. Foram consideradas na pós-menopausa as pacientes que relataram estar em amenorréia há mais de 12 meses, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO,1981), ou acima de 50 anos para as histerectomizadas, no momento do diagnóstico.
- **Paridade:** número de gestações a termo.

- **Queixa principal:** Principal sintoma das pacientes na primeira consulta. Dividida em quatro categorias, de acordo com as principais queixas observadas na DPM (ASCENSÃO et al., 1985; OSTHER et.al., 1990; JAMALI et al., 1996; BARROS et al., 1999).
 - **Sem queixas:** Pacientes assintomáticas.
 - **CAP:** Pacientes que se queixavam de alterações cutâneas do complexo aréolo-papilar tais como: prurido, descamação, ferida, exudação, inversões e retrações papilares. Chamou-se de alterações no CAP todos os sintomas no CAP associados ou não com outros sintomas.
 - **Nódulos:** Pacientes que se queixavam de nodularidades nas mamas.
 - **Dor mamária:** Sensibilidade dolorosa na mama, associada ou não ao ciclo menstrual.
 - **Derrame papilar:** Pacientes que se queixavam de fluxo uni ou bilateral, espontâneo ou provocado, oriundos da papila mamária.
- **Exame clínico de mamas:** exame semiológico das mamas realizado nas pacientes na primeira consulta do Ambulatório de Patologia Mamária, constituído das seguintes etapas: inspeção estática, inspeção dinâmica, palpação, expressão papilar e exame dos linfonodos axilares e supraclaviculares (PORTO, 1977).
 - **Normal:** ausência de achados suspeitos para malignidade.
 - **Nódulo:** Apresentação de nodulações ou nódulos suspeitos (massas de tecido com consistência variável com estrutura tridimensional, contorno distinto do tecido circunvizinho e geralmente assimétrico em relação à mama contralateral). Divididas em duas categorias: **sim** e **não**, de acordo com a presença ou não de nódulos.

- **CAP:** alterações do complexo aréolo-papilar, ou da pele da mama, tais como: eritema, eczema, fissuras, erosões, inversão ou retração da papila, derrame papilar. Chamou-se de alterações no CAP todos os sinais de CAP anormal ao exame clínico associado ou não a outros achados clínicos.
- **Linfonodos (LN):** Linfonodos axilares e/ou supraclaviculares endurecidos, maiores que 5mm (critérios de HAAGENSEN, 1986).
- **Mamografia:** Realizado em mamógrafo de alta resolução tipo **CGR SENOGAPHE 500T** do Setor de Mama do CAISM, cujas pacientes admitidas pelo Programa de Controle do Câncer Mamário (PCCM). O processador utilizado foi da **KODAK^R RPX-OMAT** e os filmes foram tipo “**DIAGNOSTIC FILMS**” da **KODAK^R**. Os exames foram realizados em duas posições; crânio-caudal e médio-lateral oblíqua segundo o raio de incidência. Aos resultados foram atribuídas as seguintes categorias (BLAND e COPELAND, 1998).
 - **Normal:** Sem alterações ou benignas.
 - **Nódulos:** Radiopacidades nodulares ocupando o espaço em duas projeções mamográficas e suspeitas para malignidade.
 - **Microcalcificações:** Plemórficas com distribuições suspeitas (agrupadas ou segmentares ou regionais).
 - **Nódulos e microcalcificações:** Associação das duas variáveis.
- **Mamografia segundo BI-RADS.** Classificação das radiografias realizadas em mamógrafo de alta resolução tipo **CGR SENOGAPHE 500T** do Setor de Mama do CAISM (pacientes admitidas pelo PCCM). O processador utilizado foi da **KODAK^R RPX-OMAT** e os filmes foram

tipo “**DIAGNOSTIC FILMS**” da **KODAK^R**. Os exames foram realizados em duas posições: crânio-caudal e médio-lateral oblíqua segundo o raio de incidência. As mamografias foram reclassificadas de acordo com o Colégio Americano de Radiologia, através da categorização de *Breast Imaging Reporting and Data System*, 1998 (BI-RADS) pelo pesquisador e pelo orientador.

- **Categoria 0:** Ocorre quando a avaliação está incompleta. Recomenda-se imagens adicionais: compressão por *spot*, ampliações, incidências mamográficas especiais, exame ultra-sonográfico, etc.
- **Categoria 1:** avaliação completa e negativa, ou seja: as mamas são simétricas, não existem massas, distúrbios arquiteturais ou calcificações suspeitas presentes.
- **Categoria 2:** avaliação completa e negativa, onde os achados correspondem a alterações benignas (fibroadenomas calcificados, cistos oleosos, lipomas, galactoceles, hematomas de densidade mista, linfonodos intramamários, calcificações vasculares ou secretoras).
- **Categoria 3:** presença de achados provavelmente benignos que necessitam de um pequeno tempo, geralmente seis meses, para serem novamente estudados. Alta probabilidade de benignidade.
- **Categoria 4:** ocorre na presença de anormalidades suspeitas e o estudo histológico deve ser considerado.
- **Categoria 5:** lesões altamente sugestivas de malignidade.

As mamografias classificadas como BI-RADS 1,2,3 são consideradas **negativas** e as classificadas como BI-RADS 4 e 5 são consideradas **positivas** (OREL et al., 1999).

- **Aspectos mamográficos do CAP:** Avaliação das características dos mamilos no exame mamográfico. Dividido em duas categorias:
 - **Normal:** mamilos simétricos sem sinais de espessamento ou retrações.
 - **Alterado:** presença de espessamentos ou retrações do CAP.

- **Exame clínico-mamográfico:** Dividido em duas categorias: **Positivo-** exame clínico do parênquima mamário alterado e/ou exame mamográfico alterado e **Negativo-** sem alterações em ambos os exames.

- **Tratamento cirúrgico:** Considerado o primeiro tratamento cirúrgico realizado nas pacientes estudadas. Dividido em duas categorias:
 - **Mastectomias:** serão agrupadas as mastectomias descritas abaixo:
 - ♦ **Mastectomia radical modificada à Patey:** Consiste em retirada da mama, dos linfonodos axilares níveis I, II e III e do músculo peitoral menor (HANDLEY e THACKRAY, 1963).
 - ♦ **Mastectomia radical modificada à Auchincloss-Madden:** Consiste em retirada da mama, preservação dos músculos peitorais e dos gânglios linfáticos dos níveis I, II e III (AUCHINCLOSS, 1963).
 - ♦ **Mastectomia radical à Halsted:** Consiste em remoção da mama, juntamente com os músculos peitorais e linfáticos axilares em monobloco, com incisão ampla da pele (HALSTED, 1894).
 - ♦ **Mastectomia simples:** Retirada da mama, com a preservação dos músculos peitorais e linfáticos axilares (BLAND e COPELAND, 1998).

- ♦ **Mastectomia simples e base de axila:** Retirada da mama, com preservação dos músculos peitorais e retirada dos linfonodos axilares do nível I (BLAND e COPELAND, 1998).
- ***Quadrantectomia e linfadenectomia axilar:*** Consiste na exérese de todo o quadrante ou setor mamário onde está localizada a lesão. Retira-se também um segmento de pele sobre a lesão, a fáscia muscular sob o leito tumoral e os linfonodos axilares níveis I, II e III (VERONESI et al., 1981).
- ***Exame histopatológico da mama:*** estudo histopatológico dos espécimes cirúrgicos previamente fixados em formol. São preparados em blocos de parafina e em lâminas de vidro e processados pelo método de Hematoxilina e eosina (HE). Para o estudo histopatológico da papila normal ao exame macroscópico, fez-se dois cortes longitudinais (dois ou quatro fragmentos) englobando a mesma e o tecido mamário retroareolar. No CAP alterado estudou-se toda sua extensão através de vários cortes [Técnica padronizada pelo Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) – UNICAMP]. Foram classificados da seguinte maneira, de acordo com a presença ou não de alterações subjacentes na mama e suas associações com a presença de células de Paget na papila:
 - **Normal ou benigno:** sem alterações neoplásicas malignas no parênquima mamário.
 - **Carcinoma ductal *in situ* puro:** Lesão caracterizada pela presença de células tumorais confinadas aos ductos da mama, sem evidência, à microscopia óptica, de invasão da membrana basal e, conseqüentemente, sem atingir o estroma (BARROS et al., 1999).

- **Carcinoma ductal invasor:** Presença de células tumorais que se originam nas unidades ducto-lobulares terminais e que invadem a membrana basal atingindo o córion, estando associadas ou não a carcinoma *in situ* (WHO, 1981).

- **Estado da axila:** Foram consideradas duas categorias, segundo o resultado fornecido pelo patologista, após exame dos espécimes cirúrgicos do esvaziamento axilar: **negativos e positivos** de acordo com a presença ou não de células metastáticas nos linfonodos. Após a quantificação dos linfonodos positivos, estes foram categorizados em **número menor do que quatro e em quatro ou mais linfonodos comprometidos**. Nas pacientes em que os linfonodos axilares não foram retirados, a variável foi categorizada em **sem avaliação**.

- **Estádio patológico:** As pacientes estudadas foram classificadas pelos critérios pTpNpM (*postoperative Tumor, Node, Metastasis*) segundo a FIGO (1995), através do resultado anatomopatológico fornecido pelo patologista (AJCC, 1997). Esta variável foi categorizada em **0, I, II, III, IV**.

- **Recidiva:** recorrência da neoplasia após o tratamento primário, considerando-se o ponto zero o dia da cirurgia, sendo diagnosticada clinicamente ou através de exames complementares. Duas categorias: **1- sim, 2- não**; se sim, foram considerados o tempo de pós-operatório, o local e o tratamento da recidiva da seguinte maneira:
 - **Data da recidiva:** data do diagnóstico da recidiva.
 - **Local da recidiva:** sendo considerada recidiva local ou a distância.
 - **Tratamento da recidiva:** se cirúrgico, quimioterápico, hormonioterápico e/ ou radioterápico.

- **Recidiva local:** recorrência local da neoplasia após tratamento conservador (Quadrantectomias e esvaziamento axilar). Dividida em duas categorias: **1- sim, 2- não.**
- **Estado da paciente:** Avaliação da paciente na última consulta. Para isto foram consideradas a data da ultima consulta e três categorias de acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1981):
 - **Vivo Livre de doença:** paciente sem recidiva tumoral após tratamento.
 - **Vivo com doença:** pode ser: **doença estacionária:** paciente que apresentou recidiva da doença, mas que se encontra sem piora; **doença em progressão:** paciente com recidiva da doença, que se encontra em evolução e **fora de possibilidade terapêutica (FPT).**
 - **Óbito:** morte da paciente durante o período de seguimento, relacionado à neoplasia. Dado obtido nos prontuários. Será considerada a data do óbito.

3.5. Instrumento para coleta de dados

Após selecionados os prontuários das pacientes com diagnósticos histológicos de DPM, e encontradas as radiografias das mamas destas pacientes, as informações foram transferidas para fichas pré codificadas.

3.6. Coleta de dados

Foram rastreados, através dos livros de registros de laudos do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da FCM/ Unicamp, os nomes de

todas as pacientes portadoras de câncer de mama que haviam sido avaliadas no período de janeiro de 1988 a setembro de 1995. A partir de setembro de 1995 até junho de 2002 estes nomes foram retirados de um banco de dados informatizado da Unicamp. Detectou-se 4.536 casos de câncer de mama. Revisaram-se todos os laudos histológicos destas pacientes e foram encontrados 80 casos de pacientes que apresentavam papilas invadidas pelas células de Paget. As lâminas não foram revisadas. Foram levantados todos os prontuários das pacientes com DPM do CAISM/Unicamp e estudadas as informações referentes aos aspectos epidemiológicos e aos diagnósticos clínico, mamográfico e histológico. As mamografias foram avaliadas por dois pesquisadores ao mesmo tempo e emitido um laudo.

3.7. Processamento e análise dos dados

Após a coleta dos dados dos prontuários médicos, laudos histológicos e laudos mamográficos, todas as fichas foram cuidadosamente revistas, codificadas e armazenadas em arquivos no computador para análise estatística. Nesta análise estatística utilizou-se o programa *Statistical Package for the Social Science (SPSS)*. Foram calculadas as frequências (geral e por ano) da DPM, como também descritos os valores de porcentagens das categorias das variáveis epidemiológicas-clínicas e mamográficas. Realizaram-se os testes qui-quadrado, exato de Fisher e t' student para avaliar associações de algumas variáveis. O tempo livre de doença (até a recorrência) e a sobrevida global (até morte) foram apresentados por curvas de sobrevida do tipo Kaplan-Meier. As curvas foram

comparadas através do teste não paramétrico de “*Logrank*” segundo algumas variáveis (queixa principal, exame clínico, tipo de tratamento cirúrgico e estadiamento) (ALTMAN, 1987a;b). A significância (p-valor) foi considerada para valores menores que 0,05.

3.8. Aspectos éticos

Para a realização deste estudo foram respeitados os termos da DECLARAÇÃO DE HELSINKE III (2000), no que diz respeito ao sigilo das informações sobre as pacientes. Não foi possível o termo de consentimento informado, pois este não fazia parte da rotina quando do ingresso das pacientes na Unicamp. Não existiram riscos ou inconvenientes para a participação dos sujeitos nesta pesquisa.

A identificação dos sujeitos foi mantida em sigilo. Os respectivos nomes e registros foram anotados em um caderno, que ficou em poder do pesquisador até o fim do estudo, quando foi destruído. As informações obtidas nos prontuários das pacientes foram mantidas em segurança e somente tinham acesso a elas o pesquisador e as pessoas envolvidas com a pesquisa.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FCM/Unicamp.

4. Resultados

4.1. Descrição da população

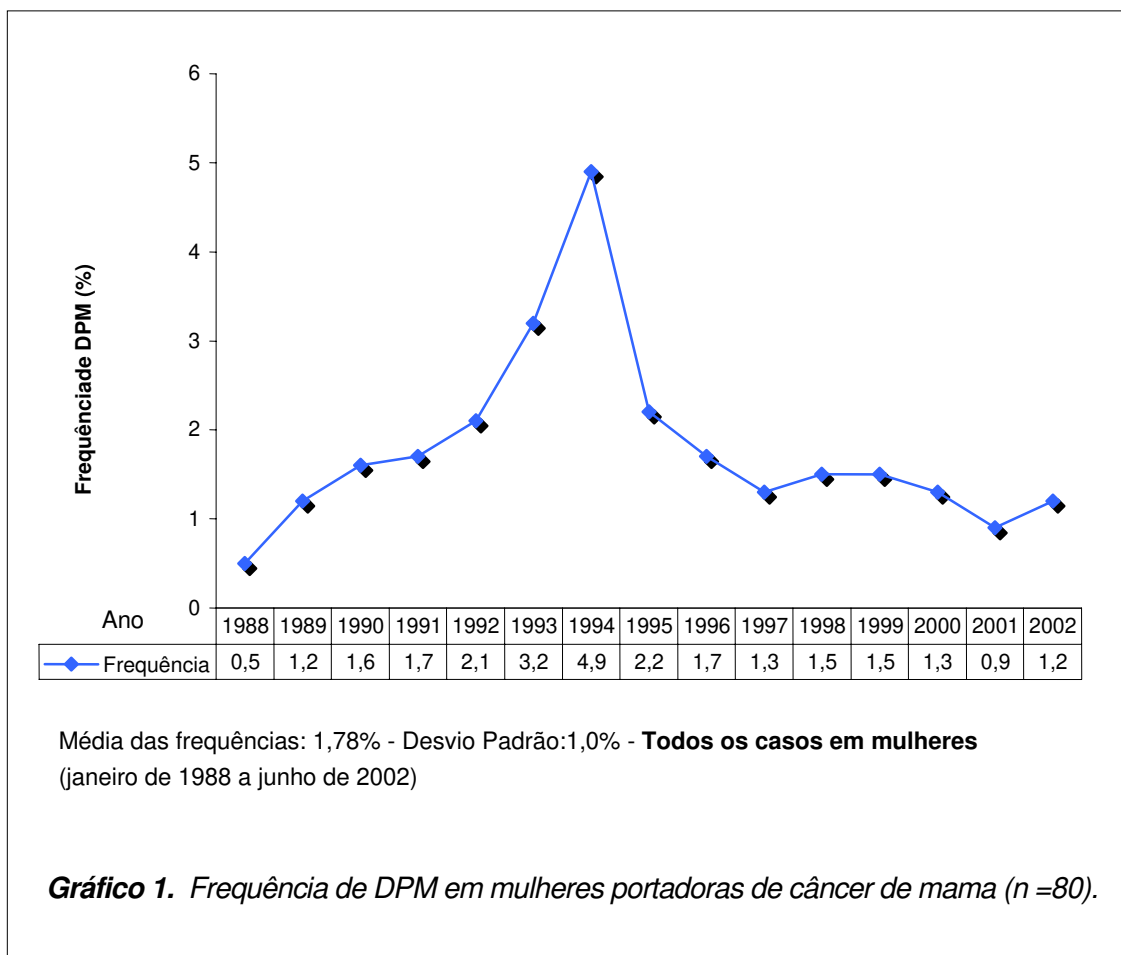
Foram observados 80 casos de doença de Paget de mama (DPM) na população geral de 4.536 pacientes. Todas as pacientes portadoras de DPM apresentaram associação com câncer mamário subjacente (Tabela 1).

TABELA 1
Descrição da população (n= 4536)

Doença	n	%
Câncer de mama	4456	98,2
Doença de Paget de mama	80	1,8
<i>Carcinoma ductal in situ puro</i>	<i>20</i>	<i>25</i>
<i>Com carcinoma ductal invasor</i>	<i>60</i>	<i>75</i>
Total	4536	100

4.2. Frequência da doença de Paget de mama nos pacientes portadores de câncer de mama

A frequência média de DPM nos portadores de câncer de mama (4.536) estudados no período de 13 anos e seis meses (janeiro de 1988 a junho de 2002) foi de 1,76%. Segundo o ano, observou-se que a mesma variou de 0,5% a 4,9% (média de 1,78% com desvio padrão de 1,0%). No ano de 1994 obteve-se a maior frequência da doença estudada. Não foram observados casos de DPM em homens (Gráfico1).



4.3. Idade, idade à menarca e à menopausa, paridade e cor

As mulheres estudadas apresentaram média de idade de 55 anos. Não se observou casos de menarca precoce e a menopausa ocorreu em média acima dos 50 anos. A maioria das mulheres teve mais de um filho e era branca (Tabelas 2 e 3).

TABELA 2
Descrição de variáveis epidemiológicas de mulheres portadoras de DPM

	n	Média/Mediana**	(Min- Max)*	DP
Idade	78	55	28 - 79	12,5
Menarca	77	13	10 - 17	1,6
Menopausa	53	49	30 - 58	5,1
Paridade	77	3**	0 - 18	3,7

*Min: valor mínimo/ Max: valor máximo/ DP- desvio padrão

TABELA 3
Distribuição das mulheres portadoras de DPM segundo a cor (n= 77)

Cor	n	%
Branca	73	95
Não branca	4	5
Total	77	100

4.4. Queixa principal

Foram raros os casos de mulheres assintomáticas. Cerca de 37% delas relataram alterações do CAP exclusivamente. Aproximadamente 43% das mulheres com DPM não apresentaram queixas relativas ao CAP, sendo nestes casos o sintoma de nódulo o mais freqüente (Tabela 4).

TABELA 4
Distribuição das queixas principais das pacientes com DPM segundo a presença de alterações no CAP (n= 76)

Queixa principal	n	%
Sem queixas	2	3
Alterações no CAP	41	53,9
<i>Exclusivas</i>	<i>28</i>	<i>36,8</i>
<i>Com nódulo</i>	<i>12</i>	<i>15,7</i>
<i>Com dor</i>	<i>1</i>	<i>1,3</i>
Sem alterações no CAP	33	43,4
<i>Nódulo</i>	<i>25</i>	<i>32,8</i>
<i>Dor</i>	<i>1</i>	<i>1,3</i>
<i>Nódulo e dor</i>	<i>7</i>	<i>9,2</i>
Total	76	100

4.5. Exame Clínico

Cerca de 63% das mulheres apresentavam alterações no CAP, sendo que na maioria também foram observados nódulos mamários. O achado de nódulos mamários também foi o sinal mais freqüente no grupo de mulheres sem alterações do CAP (Tabela 5).

TABELA 5
Distribuição do exame clínico das pacientes com DPM
segundo a presença de alterações no CAP (n = 76)

Exame clínico	n	%
Normal	3	3,9
Alterações no CAP	48	63,1
<i>Exclusivas</i>	14	18,4
<i>Nódulo</i>	14	18,4
<i>Nódulo e LN</i>	16	21,0
<i>Linfonodo</i>	4	5,3
Sem alterações no CAP	25	32,8
<i>Nódulo</i>	6	7,8
<i>Nódulo e LN</i>	19	25,0
Total	76	100

4.6. Associação entre sintomas e exame clínico

Observou-se associação significativa entre o exame clínico e a queixa da paciente. Cerca de 70% das que não se queixavam de alterações no CAP, apresentaram exame clínico normal em relação ao CAP. A grande maioria das mulheres com queixa no CAP teve exame compatível. Nas pacientes com queixa no CAP observou-se menor proporção de casos de nódulo ao exame clínico (Tabela 6).

TABELA 6
Correlação entre a queixa de alteração no CAP e o exame clínico segundo a presença ou não de alteração no CAP e/ou nódulo palpável nas pacientes com DPM (n = 76)

Exame clínico	Queixa no CAP				p- valor
	Presentes		Ausentes		
	n	%	n	%	
Alterações no CAP	38	92,6	10	29,4	0,000
Sem alterações no CAP	3	7,3	24	70,5	
Nódulo	22	53,6	32	94,1	0,000
Sem nódulo	19	46,3	2	5,8	
Total	41	100	34	100	

Teste exato de Fisher

4.7. Exame mamográfico

Um terço dos casos não foi classificado como suspeito para malignidade, segundo a classificação de BI-RADS (Tabela 7).

TABELA 7
Distribuição das mamografias segundo a classificação de BI-RADS em pacientes com DPM (n=59)

Mamografia BI-RADS	n	%
0	3	5,0
I	11	18,6
II	5	8,5
III	1	1,6
IV*	15	25,4
V*	24	40,6
Total	59	100

*Suspeito para malignidade (BI-RADS)

O achado radiológico suspeito mais freqüente foi o de nódulo e microcalcificações (Tabela 8).

TABELA 8
Exame mamográfico das pacientes com DPM

Mamografia	n	%
Normal/Benigna/inadequada	18	30,5
Microcalcificações	13	22,0
Microcalcificações/ Nódulo	14	23,7
Nódulo	14	23,7
Total	59	100

A maioria das pacientes não apresentou alterações no CAP à mamografia (Tabela 9).

TABELA 9
Distribuição dos aspectos mamográficos do CAP (n=59)

Aspectos mamográficos do CAP	n	%
Alterado	21	35,5
Normal	38	64,4
Total	59	100

4.8. Associação entre os aspectos mamográficos do CAP e exame clínico

Não foi observada associação entre o exame clínico e as alterações mamográficas do CAP. Cerca de 27% das pacientes não apresentaram alterações no CAP aos exames clínico e mamográfico (Tabela 10).

TABELA 10
Correlação entre os aspectos mamográficos e o exame clínico do CAP (n=59)

Exame clínico do CAP	Aspectos mamográficos do CAP				p-valor
	Alterado		Normal		
	n	%	n	%	
Alterado	15	71,4	22	57,8	0,228
Normal	6	28,5	16	42,1	
Total	21	100	38	100	

Teste exato de Fisher*
16 casos de 59 totais correspondem a 27%

4.9. Associação entre mamografia e exame histopatológico da mama

Houve associação significativa entre a mamografia alterada e a presença de carcinoma invasor na mama (Tabela 11).

TABELA 11
Aspectos mamográficos segundo a invasão do carcinoma mamário

Exame histológico da mama	Mamografia							
	Normal		Microcalcificações		Microcalcificações e nódulo		Nódulo	
	n	%	n	%	n	%	n	%
invasor	8	44,4	9	69,2	12	85,7	13	92,8
<i>in situ</i>	10	55,5	4	30,7	2	14,2	1	7,1
Total	18	100	13	100	14	100	14	100

p- valor: Teste exato de Fisher= 0,000

4.10. Tratamento

O tipo de tratamento cirúrgico realizado esteve associado de forma significativa à ocorrência de recorrências locais. As pacientes submetidas às quadrantectomias apresentaram 38% de recorrências locais. Todas as recorrências locais foram de carcinomas invasivos (Tabela 12).

TABELA12**Associação entre o tipo de tratamento cirúrgico e a recorrência local (n =78)**

Recorrências	Tratamento cirúrgico				p- valor
	Quadrantectomia		Mastectomia		
	n	%	n	%	
Local *	5	38,4	5	7,7	0,002**
Sem	8	61,5	60	92,3	
Total	13	100	65	100	

* Recorrências invasivas

** Teste exato de Fisher

Não houve associação significativa entre as alterações do exame clínico-mamográfico e as recidivas locais nas pacientes com DPM submetidas a quadrantectomias (Tabela 13).

TABELA 13**Associação entre o exame clínico- mamográfico e a recidiva local nas pacientes com DPM submetidas a tratamento conservador (n= 13)**

Recidiva local	Exame Clínico-mamográfico				p- valor
	Alterado		Normal		
	n	%	n	%	
Sim	3	33,3	2	50,0	0,32
Não	6	66,6	2	50,0	
Total	9	100	4	100	

*Teste exato de Fisher

4.11. Estádios da Doença

Não foram observados casos de DPM sem associação de tumores mamários (apenas restrita ao CAP). Cerca de 25% das pacientes apresentaram carcinomas ductais *in situ* no tecido mamário subjacente (Tabela 14).

TABELA14

Distribuição das pacientes com DPM segundo o estadiamento (n =78)

Estadiamento	n	%	(%) cumulativa
0 (D. PAGET sem tu)	0	0	0
0 (D.PAGET + Cis na mama)	20	25,6	25,6
I	8	10,2	35,8
II	26	33,3	69,1
III	19	24,3	93,4
IV	5	6,4	100
Total	78	100	100

* Dois casos não foram estudados. Eram casos de DPM associados a carcinoma invasor.

4.12. Prognóstico

4.12.1. Sobrevida global

Cerca de 30% das pacientes morreram por câncer de mama ou foram censuradas e 20% estão livres de doença após o seguimento (Gráfico 2 e Tabela 15).

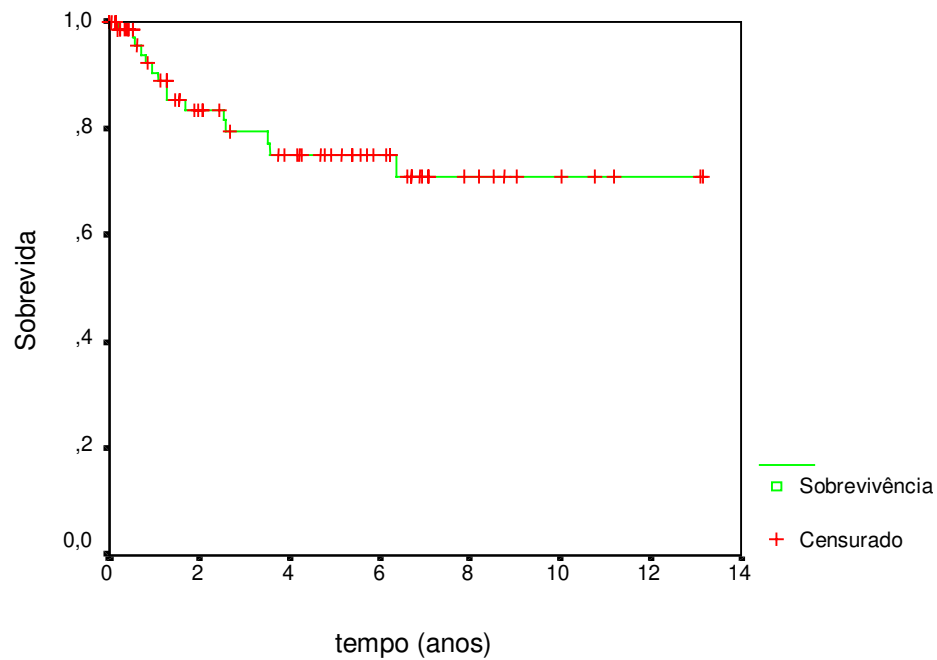


Gráfico 2. Sobrevida global da população geral de pacientes com DPM (n= 78).

TABELA 15		
Estado das pacientes na última consulta (n= 78)		
Estado da paciente	n	%
Livre de doença	47	60,2
Vivo com doença	16	20,5
Óbito	15	19,2
Total	78	100

4.12.2. Tempo livre de doença

Cerca de 80% das pacientes apresentaram falência do tratamento ou foram censuradas. Quase 63% das pacientes não apresentaram recidivas da doença no período de seguimento (Gráfico 3 e Tabela 16).

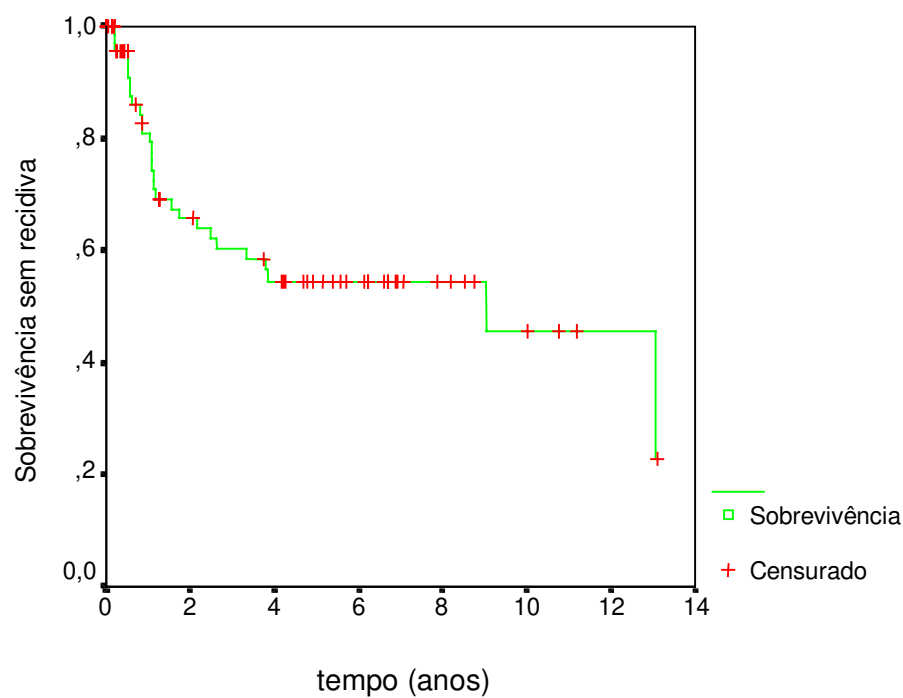


Gráfico 3. Tempo livre de doença da população geral com DPM (n=78).

TABELA 16
Distribuição das recidivas nas pacientes com DPM

Recidiva	n	%
Sim	29	37,2
Não	49	62,8
Total	78	100

4.12.3. Sobrevida global das pacientes com DPM segundo queixa do CAP

As queixas do CAP estiveram associadas a maior chance de óbito por câncer de mama (Gráfico 4).

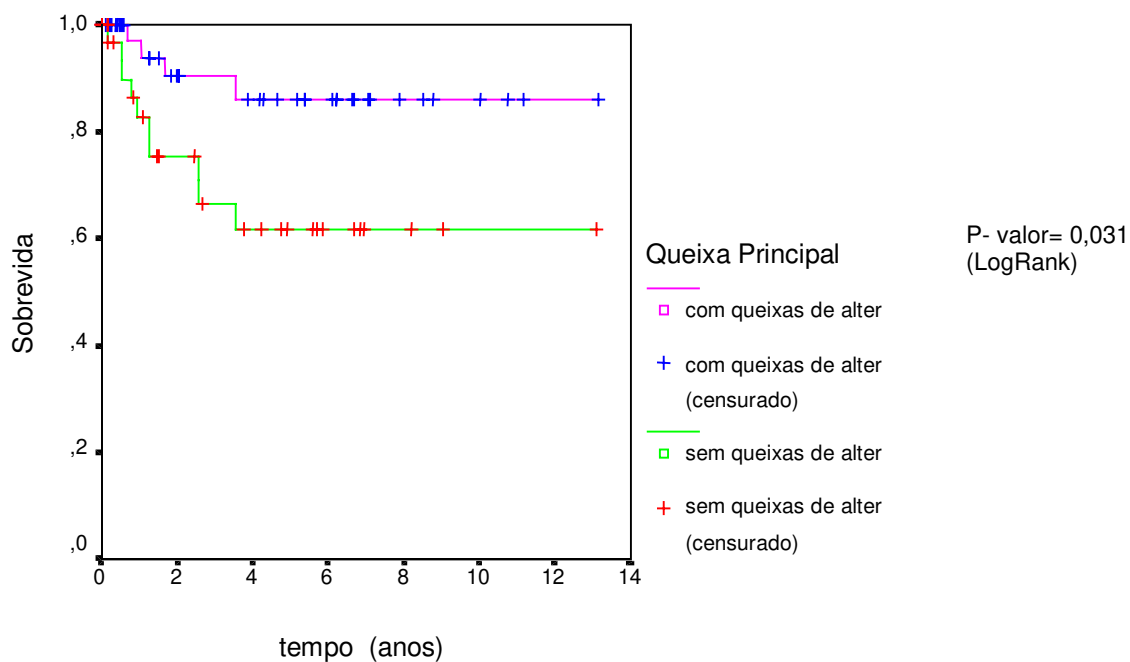


Gráfico 4. Sobrevida global segundo a queixa do CAP (n= 76).

4.12.4. Sobrevida global das pacientes com DPM segundo o tratamento cirúrgico

O tipo de tratamento cirúrgico não influenciou a sobrevida e o tempo livre de doença (Gráficos 5 e 6).

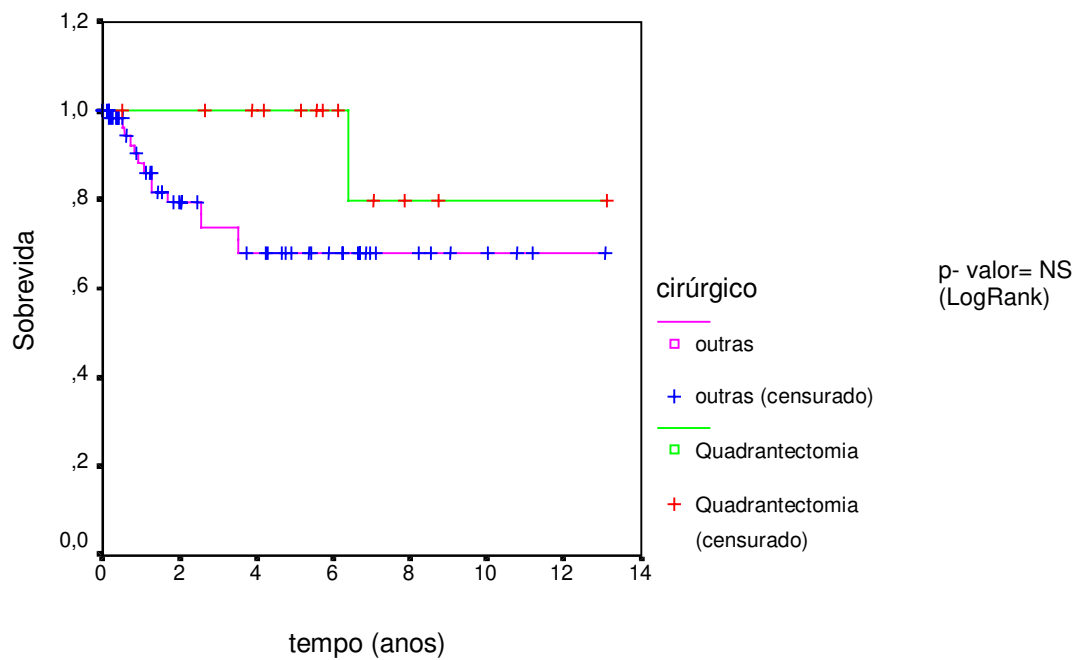


Gráfico 5. Sobrevida global segundo o tipo de cirurgia (n= 78).

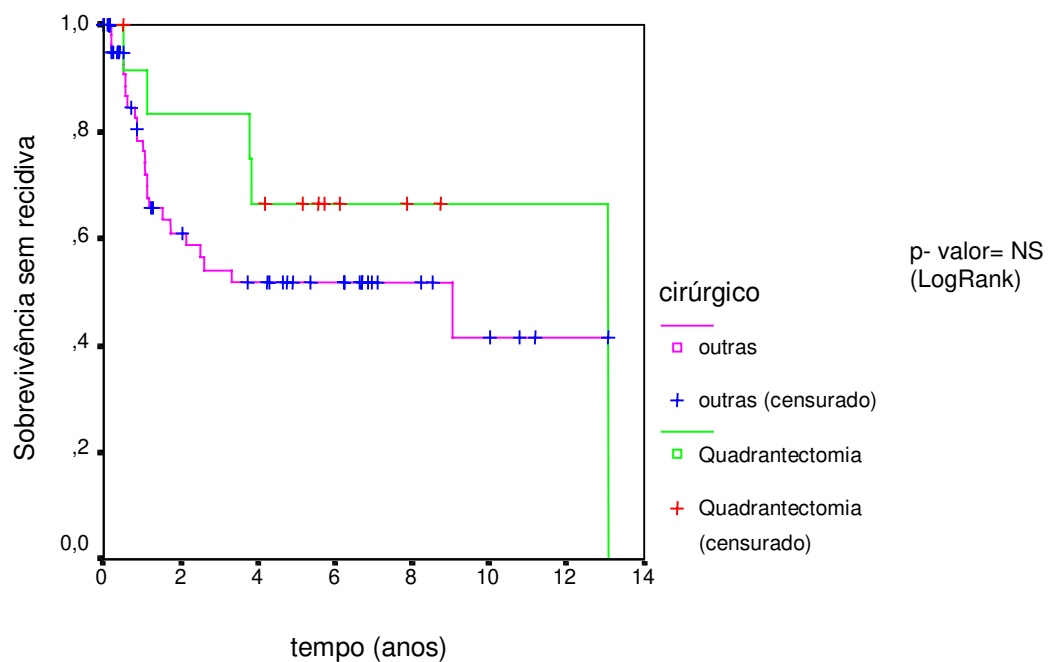


Gráfico 6. Tempo livre de doença segundo o tipo de cirurgia (n= 78).

As pacientes com queixa de alteração no CAP apresentaram maior proporção significativa de carcinomas *in situ* na mama do que as sem queixas, assim como menor proporção de comprometimento axilar (Tabela 17).

TABELA 17
Correlação entre alterações no CAP na queixa principal e a presença de carcinoma invasor e metástases em linfonodos axilares nas pacientes com DPM (n = 76)

	Queixa principal				χ ² *	p-valor**
	Alterações no CAP		Sem alterações no CAP			
	n	%	n	%		
Exame histopatológico da mama						
<i>Carcinoma in situ</i>	18	43,9	1	2,9	11,12	0,011
<i>Carcinoma invasor</i>	23	56,0	34	97,1		
Estado da axila						
<i>Negativa</i>	27	65,8	12	34,2	16,9	0,000
<i>< 4 LN</i>	6	14,6	6	17,1		
<i>4 ou mais LN</i>	7	17,0	17	48,5		
<i>Sem avaliação</i>	1	2,4	0	0		
Total	41	100	35	100		

* x² = qui-quadrado/ p- valor: Teste exato de Fisher

As pacientes com exame clínico de alteração no CAP apresentaram maior proporção significativa de carcinomas *in situ* na mama do que as sem alterações. As pacientes com achado clínico de nódulo apresentaram maior proporção de

carcinoma invasores, assim como maior proporção de comprometimento axilar (Tabela 18).

TABELA 18

Correlação entre o exame clínico segundo a presença de alterações na papila e/ou presença de nódulo e a presença de carcinoma invasor e linfonodos axilares metastáticos nas pacientes com doença de Paget de mama (n = 76)

	Exame clínico									
	Alteração no CAP		Sem alteração no CAP		p-valor	Nódulo		Sem nódulo		p-valor
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Exame histopatológico da mama										
Carcinoma <i>in situ</i>	17	35,4	2	7,1	0,006	6	10,9	13	61,9	0,000
Carcinoma Invasor	31	64,5	26	92,8		49	89,1	8	38,0	
Estado axilar										
Negativa	27	56,2	11	39,2		21	38,1	17	80,9	
< 4 LN	7	14,5	5	17,8		9	16,3	3	14,2	
4 ou + LN	13	27,0	12	42,8	0,336	25	45,4	0	0,0	0,000
Sem avaliação	1	2,1	0	0,0		0	0,0	1	4,8	
Total	48	100	28	100		55	100	21	100	

*p-valor: Teste de Fisher

5. Discussão

Os resultados deste estudo nos permitem afirmar que a doença de Paget de mama (DPM) é uma patologia rara. Foram avaliadas 80 pacientes com este diagnóstico, atendidas na Unicamp no período de 13 anos e seis meses, que corresponderam a 1,76% das portadoras de câncer de mama que ingressaram neste mesmo local. Esta frequência encontra-se dentro da variabilidade habitual observada pelos outros autores, que varia de 0,5% a 5% (WEST e NICKEL, 1942; DOCKERTY e HARRINGTON, 1951; COLCOCK e SOMMERS, 1954; KAY, 1966; MAIER et al., 1969; RISSANEN e HOLSTI, 1969; ASHIKARI et al., 1970; NANCE et al., 1970; SALVADORI et al., 1976; MONTORO et al., 1981; PAONE e BAKER, 1981; ASCENSÃO et al., 1985; SUGANDHA et al., 1992; SHEEN-CHEN et al., 2001).

É provável que a variabilidade nas frequências observadas esteja mais associada ao método escolhido para o levantamento dos sujeitos do que pelas diferenças populacionais. Estas diferenças podem ser influenciadas inicialmente no registro dos casos – por vezes o diagnóstico de DPM é subnotificado em detrimento dos tumores mamários associados. Além disto, o estudo do CAP que não for

realizado de forma detalhada e padronizada, pode não diagnosticar a presença de células de Paget.

Neste estudo 34 pacientes (46%) não apresentaram queixas no CAP, e destas, 70,5% não apresentavam alteração no CAP ao exame clínico (p valor <0,01). Neste caso o diagnóstico da DPM foi feito somente ao exame microscópico do CAP em mastectomias, sendo denominado doença de Paget subclínica ou pré-clínica e ocorrendo em 10% a 28% dos casos descritos por outros autores (GIANNOTTI FILHO, 1988; OSTHER et al, 1990; ROSEN, 2001). Provavelmente a proporção de doença subclínica dos estudos tem repercussão direta nas diferentes freqüências de doença de Paget de mama observadas.

As mulheres estudadas relataram ser brancas em 95%. Estes resultados são concordantes com os poucos estudos que avaliaram tal parâmetro. MAIER et al., 1969, encontraram 12% de negros em 137 pacientes estudadas; ASHIKARI et al., 1970, encontraram 3,7% de negros em 214 pacientes e CULBERSON e HORN, 1956, estudaram 12% de negros em 25 pacientes (CULBERSON e HORN, 1956; MAIER et al., 1969; ASHIKARI et al., 1970). A DPM parece apresentar o mesmo comportamento de risco segundo a cor que o câncer de mama convencional, onde as brancas estão sob o maior risco; no entanto, em proporção muito maior (SEERS, 200).

A idade das pacientes deste estudo variou de 28 a 79 anos, com a média de 55 anos. Observou-se em outras séries, médias que variaram de 54 a 62 anos. O maior pico de incidência, de forma geral, ocorre na sexta década (MAIER et al,

1969; ASHIKARI et al, 1970; NANCE, et al, 1970; SALVADORI et al., 1976; PAONE e BAKER, 1981; ASCENSÃO et al, 1985; IKEDA et al, 1993; KOLLMORGEN et al., 1998; SHEEN-CHEN et al, 2001). A DPM foi descrita como extremamente rara nas primeiras três décadas de vida, o que é concordante com os achados deste estudo de somente duas pacientes nesta faixa etária. No estudo de SALVADORI et al., 1976 a idade das mulheres variou de 31 a 74 anos, sendo as pacientes, geralmente, cinco a dez anos mais velhas que aquelas com câncer de mama sem doença de Paget de mama. Neste estudo não tivemos acesso às idades das pacientes com câncer de mama sem DPM e, por isto, não fizemos esta comparação de média de idade.

A média de idade à menarca das pacientes deste estudo foi 13 anos e a da menopausa em torno dos 49 anos, assim como a maioria apresentou pelo menos um filho; o que é compatível com um padrão de baixo risco epidemiológico para câncer de mama (BLAND e COPELAND, 1998). Outros autores descreveram que os aspectos epidemiológicos da DPM não diferem daqueles habitualmente encontrados entre as portadoras de câncer de mama; em 140 casos de carcinoma de Paget observados por MAIER et al., 1969, onde foram estudadas as características de estado menstrual, de paridade e de raça, estas mostraram-se idênticas às pacientes com câncer de mama sem Paget (MONTORO et al., 1981).

Estudamos 78 prontuários de pacientes, todas mulheres e com diagnóstico de DPM. Não observamos casos de doença de Paget de mama em homens. Esta situação é concordante com a de outros autores. Somente 1% dos cânceres de mama ocorre no homem e a doença de Paget acontece em aproximadamente

1% a 2% das doenças malignas mamárias destes homens (CRICHLLOW e CZERNOBILSKY, 1969; NEHME, 1976; SANTIANI et al., 1977; LANCER e MOSCHELLA, 1982; GUPTA et al., 1983; SEROUR et al., 1988; HO et al., 1990; HOLLOWAY et al., 1997; ANDRADE, 1999).

Das 80 pacientes estudadas, quatro não apresentaram dados referentes à queixa principal no prontuário, sendo excluídas desta análise. Somente 41 pacientes (54%) reclamavam de alguma alteração no CAP, ou seja, quase metade das pacientes com esta patologia foram assintomáticas em relação ao complexo aréolo-papilar. Em 80 pacientes estudadas por KOLLMORGEN et al, 1998, cerca de 90% apresentaram alterações no CAP, associados a nódulos em 38%. A presença de alterações no complexo aréolo-papilar como eczema, ulcerações e descarga papilar ou sangramento foram as principais queixas observadas nas 50 pacientes estudadas por PAONE e BAKER, 1981, e em quase 40% destas pacientes observou-se nodulações palpáveis. Constatamos nos resultados deste estudo um número maior de doença de Paget de mama subclínica quando comparado aos de outros autores. A grande maioria das mulheres sem queixas no CAP, cerca de 94% neste estudo, procura o serviço médico com queixa de nodulações nas mamas (p-valor = 0,000). Isto reforça a necessidade de um exame clínico adequado do CAP em mulheres com nódulos suspeitos de mama e coloca estas pacientes em um grupo de mulheres com maior probabilidade de associação com câncer invasor.

No entanto, a observação de que a ausência de sintomas no CAP associou-se de forma significativa ao exame desta estrutura falsamente normal, parece reforçar a idéia de que a avaliação clínica não direcionada pelos sintomas tem

pouca capacidade de diagnosticar as lesões no CAP na DPM, visto que, quando as pacientes queixaram-se de alterações no CAP, realmente, em mais de 90% dos casos apresentavam lesões ao exame clínico. Isto poderia ser explicado pelos focos muito iniciais da DPM não avaliados e não observados pelas mulheres e médicos, devido à sua apresentação mínima ou subclínica. Outra possibilidade é de que as mulheres já apresentavam massas mamárias que despertaram mais suas atenções e a dos médicos, do que as lesões menores do CAP secundárias em tamanho.

É possível caracterizar como paradoxal o comportamento dos sintomas em mulheres com DPM. Por ser uma lesão externa poder-se-ia pensar que o diagnóstico desta doença deveria ser feito precocemente: devido às alterações no CAP as mulheres procurariam o serviço médico mais cedo. Todavia, foi encontrado atraso no diagnóstico destas pacientes em até 18 meses; o que foi maior do que o atraso observado nas mulheres com câncer de mama sem doença de Paget de mama (WEST e NICKEL, 1942; MONTORO et al., 1981). Por vezes, o exame clínico pode não diagnosticar a DPM, devido à semelhança destas lesões com eczemas da região, apesar das queixas destas mulheres (KAY, 1966; ASHIKARI et al., 1970; MONTORO et al., 1981; PAONE e BAKER, 1981). Na população deste estudo, 7% das mulheres com queixa no CAP foram interpretadas como não suspeitas ao exame clínico.

A doença de Paget de mama é considerada um marcador cutâneo da presença de um câncer de mama subjacente, estando este associado às alterações do CAP em cerca de 90% dos casos, segundo vários autores (PAGET, 1874;

NANCE et al., 1970; MALAK e TAPOLCSANYI, 1974; PIERCE et al, 1997; KOLLMORGEN et al., 1998; SAKAROFAS et al., 2001; SHEEN-CHEN et al., 2001).

Observamos neste estudo que 100% das pacientes apresentaram carcinoma no parênquima mamário, fosse ele exclusivamente *in situ* (20 casos) ou invasor (60 casos). Levando-se em conta a magnitude desta amostra, que rastreou provavelmente a grande maioria dos casos de DPM da UNICAMP naquele período, e sendo esta instituição centro de referência de uma macrorregião para o tratamento do câncer de mama no Estado de São Paulo, podemos supor que talvez as opiniões a respeito da possibilidade de não existir a lesão exclusiva da papila nesta doença têm sustentação. Vários autores que defendem esta hipótese referem que os casos de DPM exclusivos, na verdade, foram subavaliados ao exame histopatológico (TOKER, 1967; SAGEBIEL, 1969; LAGIOS et al., 1984; ORDONEZ et al., 1987; JAMALI et al., 1996).

É digno de nota que o comportamento das pacientes com alterações no CAP segundo as queixas ou exame clínico, apresentam comportamento semelhante em relação à presença de tumores invasores ou ao comprometimento axilar. A presença de alterações no CAP estiveram associadas de forma significativa a um comportamento menos agressivo. Mesmo assim, obtivemos números expressivos de carcinomas invasores nestes grupos; grupo de queixa com alterações de CAP-56% e grupo de exame clínico com alterações do CAP-64,5%. Isto pode ter ocorrido porque a maioria das pacientes deste estudo apresentou nódulos ao exame clínico, o que caracteriza maior risco de tumores invasores. Constatamos também que os achados de nódulos ao exame clínico estiveram associados de

forma significativa a tumores invasores na mama, assim como ao comprometimento de linfonodos axilares (p-valor <0,01; p-valor <0,01 respectivamente).

Neste estudo, a maioria das pacientes não evidenciou alterações mamográficas no CAP, mesmo quando este se mostrava alterado ao exame clínico, denotando uma baixa capacidade das mamografias em diagnosticar alterações na papila e aréola. Isto deve ocorrer porque o padrão de atenuação do raio X na pele do CAP normal não se distingue das situações alteradas. Quando se detectam alterações mamográficas no CAP, estas devem ser relacionadas com a história clínica e ao exame físico para excluir a hipótese de DPM (IKEDA et al., 1993; STOMPER et al., 1995).

O papel fundamental da mamografia nestas pacientes é a avaliação do tecido glandular subjacente, já que sabemos que é muito freqüente a associação da DPM com tumores mamários. Este exame influencia na estratégia cirúrgica, através da avaliação do tamanho de tumores de mama, da presença de doença multicêntrica ou multifocal, além de achados suspeitos em mamas contralaterais (OSTHER et al., 1990; INWANG e FENTIMAN, 1992; IKEDA et al., 1993; JAMALI et al., 1996; SAKORAFAS et al., 2001). Os achados mamográficos suspeitos para malignidade na DPM podem se apresentar em 24% a 97%. As microcalcificações subareolares são os achados mais freqüentes nestas mulheres segundo outros autores (PAONE e BAKER, 1981; IKEDA et al., 1993; SAWYER e ASBURY, 1993; JAMALI et al., 1996).

Reclassificamos as mamografias deste estudo de acordo com BI-RADS, (1998) e, apesar de se saber previamente que todas as pacientes cursavam com um carcinoma no parênquima mamário, somente 66% dos exames mostraram características de malignidade (categorias IV e V). Constatamos que as mamografias consideradas falsamente negativas associaram-se a uma maior freqüência de carcinomas *in situ* do que os outros achados radiológicos.

Com relação à histogênese das células de Paget, que ainda é obscura. postulam-se duas principais teorias: a **do epidermotropismo e a da transformação *in situ*** (CHEATLE e CUTLER, 1931; KAY, 1966; LAMMIE et al., 1989; KEATINGS et al., 1990; JAMALI et al., 1996;). Neste estudo, a teoria histogênica do epidermotropismo, ou seja aquela na qual as células de Paget seriam derivadas dos ductos da mama e que invadiriam a epiderme do CAP através de migração ou metástases, foi a mais compatível. Todos os casos de DPM apresentaram tumores de mama associados, o que não dá base para a teoria da transformação *in situ*. Era de se esperar que pelo menos alguns casos restritos ao CAP tivessem sido detectados se as células de Paget realmente se originassem na papila. No entanto, este estudo não foi desenhado para tal objetivo.

A histogênese das células de Paget tem importante implicação na escolha do tratamento. Se estas células forem oriundas de alterações malignas nas células intra-epidermais do mamilo, a excisão do CAP, sem outras terapias no tecido mamário, poderia ser apropriada. Entretanto, o fato de que na maioria das séries existiram carcinomas subjacentes justifica, baseando-se na teoria do epidermotropismo, a utilização da mastectomia como terapia-padrão para a

DPM (COLCOCK e SOMMERS, 1954; CULBERSON e HORN, 1956; HELMAN e KLIMAN, 1956; SOLHEIM, 1960; MCGREGOR e MCGREGOR, 1959; KAY, 1966; MAIER et al., 1969; KISTER e HAAGENSEN, 1970; NANCE et al., 1970; ASHIKARI et al., 1970; FREUND et al., 1977; PAONE e BAKER, 1981; ASCENSÃO et al., 1985; CHAUDARY et al., 1986).

A terapia conservadora da mama é considerada em alguns casos selecionados de DPM, segundo alguns estudos. Esta consiste em excisão parcial ou completa do CAP, quadrantectomia central, seguidas ou não de tratamento radioterápico, ou ainda apenas radioterapia exclusiva da mama (LAGIOS et al., 1984; FOURQUET et al., 1987; STOCKDALE et al., 1989; BULLENS et al., 1990; DIXON et al., 1991; EL-SHARKAWI e WATERS, 1992; PIERCE et al., 1997; KOLLMORGEN et al., 1998;).

A taxa de recidiva local entre as pacientes que foram submetidas a quadrantectomias em nossa série foi alta – 38%. Isto pode ter ocorrido porque é possível que a DPM seja realmente um modelo de doença multicêntrica de mama, o que desencadearia maior probabilidade de doença residual após tratamento conservador.

Apesar desta taxa de recidiva local do tratamento conservador ter sido alta e significativamente maior que na mastectomia, neste estudo não observamos diferença em relação à sobrevida das pacientes dos dois grupos. Isto vem ao encontro às observações feitas em pacientes submetidas a tratamento conservador dos tumores invasivos e sem doença de Paget de mama, onde a taxa de recidiva

local após tratamento conservador não tem influência na sobrevida global (FISHER et al., 2002; VERONESI et al., 2002).

No entanto, compreendemos que esta taxa de recidiva local é muito difícil de ser sustentada, devido, principalmente, ao grande impacto das mesmas na qualidade de vida das mulheres que sofreram este tipo de evento.

Discute-se que o tratamento conservador para a DPM talvez possa ser considerado em situações muito particulares, onde a doença deve ser mínima, ou seja, nas pacientes com alterações clínicas exclusivas no CAP, sem associação a nódulos no parênquima mamário e mamografias normais (LAGIOS et al., 1984; FOURQUET et al., 1987; KOLLMORGEN et al., 1998 STOCKDALE et al., 1989; BULLENS et al., 1990; DIXON et al., 1991; EL-SHARKAWI e WATERS, 1992; PIERCE et al., 1997).

Na população deste estudo, a presença de alterações nos exames clínico ou mamográfico não foram capazes de prever as recidivas locais no grupo de tratamento conservador. Isto nos faz pensar que a doença de Paget de mama talvez esteja associada a uma maior proporção de multicentricidade de carcinomas mamários (*in situ* ou invasivos) do que os carcinomas de mama sem doença de Paget que historicamente apresentaram taxas de recorrências locais menores. Além do mais, a impossibilidade de caracterizar o risco de recorrências locais pelos exames clínicos e mamográficos neste grupo, nos tornam receosos de conservar as mamas em mulheres com DPM. De acordo como os dados deste estudo,

acreditamos que o tratamento conservador para a DPM deva ser de exceção. Nestes casos, cirurgiões e pacientes devem estar cientes dos riscos em questão.

Este estudo apresenta algumas limitações. Foi retrospectivo, a partir de informações coletadas em prontuários médicos e registros não informatizados. Isto fez com que não tivéssemos acesso às informações completas. Por ser rara a doença, optamos por não ter critérios de exclusão e descontinuação amplos, para que pudéssemos obter uma população de estudo mais verdadeira possível. Por vezes, tivemos que nos deparar com altas taxas de censura nas curvas de sobrevida, que podem ter influenciado nos resultados finais. Apesar disto, este trabalho apresentou o mérito de ter proporcionado um levantamento da grande maioria os casos de DPM do Departamento de Tocoginecologia (DTG) do CAISM/Unicamp. Isto nos permitiu compreender melhor o comportamento da doença na macrorregião de Campinas. Trata-se de uma das maiores séries desta doença em nosso País, podendo vir a fazer parte de um estudo multicêntrico. Estes dados talvez possam ajudar a elucidar algumas lacunas do conhecimento a respeito do comportamento desta doença tão rara.

6. Conclusões

1. Em um período de 13 anos e seis meses (janeiro de 1988 a junho de 2002) foram atendidos 4.536 novos casos de câncer de mama, sendo 80 as portadoras de doença de Paget de mama (DPM). Isto correspondeu a **freqüência média de 1,76%**. Segundo o ano, observou-se que a mesma variou de **0,5% a 4,9%, com a média das freqüências anuais de 1,78%** (DP=1,01%). No ano de 1994 obteve-se a maior freqüência da doença estudada (**4,9%**).
2. Cerca de 46% das pacientes com DPM foram assintomáticas em relação ao complexo aréolo-papilar (CAP), sendo nestes casos a queixa de nódulos mamários a mais freqüente.
3. A maioria das pacientes com DPM apresentava ao exame clínico alterações no CAP, que freqüentemente se associavam às nodulações mamárias.
4. A grande maioria das pacientes sem sintoma referente ao CAP possuía exame clínico normal desta mesma estrutura.

5. Apesar de todas as pacientes com DPM apresentarem tumores subjacentes ao mamilo, a mamografia deixou de diagnosticá-los em 30% das vezes.

O exame mamográfico do CAP apresentou baixa capacidade de diagnosticar alterações nos mesmos.

6. Os achados clínicos do complexo aréolo-papilar não se relacionaram às alterações mamográficas do mesmo local.
7. A presença de nódulos nas mamografias esteve associada significativamente à presença de tumores invasivos no parênquima mamário. Por outro lado, as mamografias normais associaram-se ao carcinoma *in situ*.
8. Não foram observados casos de Paget restritos ao CAP. Todos cursaram com carcinomas nos parênquimas mamários subjacentes. Cerca de 36% dos casos apresentaram tumores iniciais na mama (Ecp 0 e I).
9. As quadrantectomias apresentaram 38% de recorrências locais, o que foi significativamente maior do que as mastectomias. Não foi possível prever, através do exame clínico ou mamográfico, quais pacientes do grupo das quadrantectomias iriam recidivar localmente.
10. Cerca de 30% das pacientes com DPM morreram por câncer de mama no seguimento clínico.

O tratamento cirúrgico não influenciou a sobrevida e o tempo livre de doença.

As queixas de alterações no CAP eram associadas com maior frequência aos carcinomas ductais *in situ* e ao estado axilar sem comprometimento

metastático. Estas pacientes apresentaram maior sobrevida global no período de seguimento estudado.

As alterações no CAP ao exame clínico estiveram associadas a maior frequência de carcinomas ductais *in situ*. Quando ao exame clínico foram detectados nódulos, observou-se maior frequência de carcinoma ductal invasor e axila com linfonodos comprometidos pela neoplasia.

7. Referências Bibliográficas

ALTMAN, D. G. Comparing groups Categorical data. In: ALTMAN, D. G. **Statistics for medical research**. London: Chapman and Hall; 1987a. p. 229-323.

ALTMAN, D. G. Comparing groups Categorical data. In: ALTMAN, D. G. **Analysis of survival times**. London: Chapman and Hall; 1987b. p. 365-95.

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. Breast imaging reporting and data system (**BIRADS**). 3^a. ed., Reston, Va: American College of Radiology; 1998. 233p.

AMERICAM JOINT COMMITTEE ON CANCER. – Manual for Staging of Cancer. 3^aed., Philadelphia: J.B. Lippincott, 1997.

ANDRADE, J.C. **Estudo anatomo clínico do carcinoma de Paget da mama**. Botucatu, 1999. [Dissertação – Mestrado – Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP].

ASCENSÃO, A. C.; MARQUES, M. S. J.; CAPITÃO-MOR, M. - Paget's disease of the nipple: Clinical and pathological review of 109 female patients. **Dermatologica**, 170: 170-9, 1985.

ASHIKARI, R.; PARK, K.; HUVOS, A. G.; URBAN, J. A. Paget's disease of the breast. **Cancer**, 26:680-5, 1970.

AUCHINCLOSS, H. Significance of location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast : a justification for a conservative operation. **Ann Surg**, 138:37- 46,1963.

BARROS, A. C. S. D.; SILVA, H. M. S.; DIAS, E. N.; NAZÁRIO, A. C. P.; FILHO, A. S. S. F. **Mastologia condutas**. Rio de Janeiro: Revinter; 1999. 214p.

BLAND, K. I.; COPELAND, M. E. **The breast- comprehensive management of benign and malignant diseases**. United States of America: W. B. Saunders Company, 1998. 765p.

BODY, G.; GRANGER, M.; FENTISSOFF, F.; LANSAC, J. Association d'une maladie de Paget vulvaire et mammaire: a propos d'un cas. Revue de la littérature. **J Gyn Obst Biol Repr**, 11:815-21, 1982.

BULLENS, P.; VANUYTSEL, L.; RIJNDERS, A.; VAN DER SCHUEREN, E. Breast conserving treatment of Paget's disease. **Radiother Oncol**,17:305-9, 1990.

BUSSOLATI, G.; PICH, A. Mammary and extramammary Paget's disease. **Am J Pathol**, 80: 117-28, 1975.

CAMPBELL, G.; SANTOS, S. M.; SAMPAIO, A. M.; FARIA, E. A.; SOARES, S. K. P. Doença de Paget – Relato dois casos. **Ann. Bras. Dermatol**, 66:251-3, 1991.

CHAUDARY, M.A.; MILLIS, R.R.; LANE, E.B.; MILLER, N.A. Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. **Breast Cancer Res Treat**, 8:139-46, 1986.

CHEATLE, G. L.; CUTLER, M. Paget's disease of the nipple: Review of literature; clinical and microscopic study of seventeen breasts by means of whole serial sections. **Arch Pathol**, 12:435-66, 1931.

CHU, K.U., TURNER, R. R., HANSEN, N. M. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? **Ann Surg**, 229:536-41, 1999.

COLCOCK, B. P.; SOMMERS, S. C.- Prognosis in Paget's disease of the breast. **Surg Clin N Am**, 35:773-83, 1954.

CRICHLLOW, R. W.; CZERNOBILSKY, B. Paget's disease of the male breast. **Cancer**, 24:1033-40, 1969.

CULBERSON, J. D.; HORN, R. C. Paget's disease of the nipple. Review of 25 cases with special reference to melanin pigmentation of Paget cells. **Arch Surg**, 72:224-31, 1956.

DECAUSSIN, M.; LAVILLE, M.; MATHEVET, P.; FRAPPART, L. Paget's disease versus Toker cell hyperplasia in a supernumerary nipple. **Virchows Arch**, 432:289-91, 1998.

DECLARAÇÃO DE HELSINKE III: Sobre os princípios éticos para pesquisas em seres humanos. (online) Edimburgo, Escócia, 2000 (citada em 7 de outubro de 2000). Avaliável na Internet: <http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>

DIXON, A. C.; GALEA, M. H.; ELLIS, I. O.; LESTÓN, C. W.; BLAMEY, R. W. Paget's disease of the nipple. **Br J Surg**, 78:722-3, 1991.

DOCKERTY, M.B.; HARRINGTON, S.W. Preclinical Paget's disease of the nipple. **Surg. Gynecol Obstet**, 93:317-20, 1951.

EL-SHARKAWI, A.; WATERS, J. S. The place for conservative treatment in the management of Paget's disease of the nipple. **Eur J Surg Oncol**, 18:301-3, 1992.

ELLIS, H Eponyms in oncology: Sir James Paget (1814-1899). **Eur J Surg Oncol**, 12:393-6, 1986.

FERENCZY, A.; RICHART, R.M. Ultrastructure of perianal Paget's disease. **Cancer**, 29: 141-9, 1972.

FERNANDES, F.J.; COSTA, M.M.; BERNARDO, M., - Rarities in breast pathology. Bilateral Paget's disease of the breast – a case report. **Eur J Surg Oncol**, 16: 172-4, 1990.

FISHER, B.; ANDERSON, S.; BRYANT, J.; MARGOLESE, R.G.; DEUTSCH, M.; FISHER, E.R. et al. Twenty-year follow-up of randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. **N Engl J Med**, 347:1233-41, 2002.

FOURQUET, A.; CAMPANA, F.; VIELH, P. – Paget's disease of the nipple without detectable breast tumor: conservative management with radiation therapy. **Int J Surg**, 10-5, 1987.

FREUND, H.; MAYDOVNIK, M.; LAUFER, N.; DURST, A.L. Paget's disease of the breast. **J Surg Oncol**, 9:93-8.

GIANNOTTI FILHO, O. **Doença de Paget do mamilo – Considerações sobre 80 casos**. São Paulo. 1988. [Tese – Mestrado - Escola Paulista de Medicina].

GUPTA, S.; KHANNA, S; KHANNA., N.N.; GUPTA, S. Paget's disease of the male breast: a clinicopathologic study and a collective review. **J Surg Oncol**, 22:151-6, 1983.

HAAGENSEN, C. D. Anatomy of the mammary glands. In: HAAGENSEN, C.D. **Diseases of the breast**. 3^aed., Philadelphia: Saunders;1986. p.112-45.

HALSTED, W. S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 a January 1894. **Ann Surg**, 20:497-555, 1894.

HANDLEY, R.S.; THACKRAY, A.C. Conservative radical mastectomy (Patey's operation). **Ann Surg**, 157:162-4, 1963.

HARMS, S. E.; FLAMING, D. P.; HESLEY, K. L.; MEICHES, M. D.; JENSEN, R. A.; EVANS, W. P. et al. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation of resonance: clinical experience with pathological correlation. **Radiology**, 187:493-501, 1993.

HELMAN, P.; KLIMAN, M.; Paget's disease of the nipple. **Br J Surg**, 43:481-6, 1956.

HITCHCOCK, A.; TOPHAM, S.; BELL, J.; GULLICK, W.; ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Routine diagnosis of mammary Paget's disease. A modern approach. **Am J Surg Pathol**, 16:58-61, 1992.

HO, T.; JACQUES, M. S.; SCHOPFLOCHER, P. – Pigmented Paget's disease of the male breast. **Journal of American Academy of Dermatology**, 23: 338-41, 1990.

HOLLOWAY, K. B.; RAMOS-CARO, F. A .; FLOWERS, F. P. Paget's disease of the breast in a man with neurofibromatosis. **Int J Dermatol**, 36:604-18, 1997.

IKEDA, D. M.; HELVIE, M. A .; FRANK, T. S.; CHAPEL, K. L.; ANDERSSON, I.T. Paget disease of the nipple: Radiologic- pathologic correlation. **Radiology**, 189:89-94, 1993.

IMAM, A; YOSHIDA, S. O.; TAYLOR, C. D. Distinguishing tumour cells of mammary from extramammary Paget's disease using antibodies to two different glycoproteins from human milk-fat-globule membrane. **Br J Cancer**, 58:373-8, 1988.

INGLIS, K. Paget's disease of the nipple with special reference to the changes in the ducts. **Am J Pathol**, 22:1-21, 1946.

INWANG, E.R.; FENTIMAN, I.S. Paget's disease of the nipple. **Br J Hosp Med**, 44:392-5, 1992.

JAMALI, F. R.; RICCI, A. J.; DECKERS, P. J. Paget's disease of the nipple-areola complex. **Surg Clin North Am**, 76:365-80, 1996.

KARINIEMI, A. L.; FORSMAN, L.; WAHISTROM, T. Expression of differentiation antigens in mammary and extramammary Paget's disease. **Br J Dermatol**, 110:203-10, 1984.

KARINIEMI, A. L.; RAMAEKERS, F.; LEHTO, V. P. ; VIRTANEN, I. – Paget cells express cytokeratins typical of glandular epithelia. **Br J Dermatolo**, 112:179-83, 1985.

KAY, S. Paget's disease of the nipple. **Surg Gynecol Obstet**, 123:1010-4, 1966.

KEATINGS, L.; SINCLAIR J.; WRIGHT, C.; CORBETT, I. P.; WATEHORN, C.; HENESSY, C. et al. C-erbB-2 oncoprotein expression in mammary and extramammary Paget's disease: immunohistochemical study. **Histopathology**, 17:243-7, 1990.

KISTER, S.J.; HAAGENSEN, C.D. Paget's disease of the breast. **Am J Surg**, 119:606-9, 1970.

KOLLMORGEN, D. R.; VARANASI, J. S.; EDGE, S. B.; CARSON III, W. E. – Paget's disease of the breast: A 33- Year experience. **J Am Coll Surg**, 187:171-6, 1998.

LAGIOS, M. D.; MARGOLIN, F. R.; WESTDAHL, P. R.; ROSE, M. R.- Paget's disease of the nipple: Alternative management in cases withouth or with minimal extent of underlying breast carcinoma. **Cancer**, 54:545-8, 1984.

LAMMIE, G. A.; BARNES, D. M.; MILLIS, R. R.; GULLICK, W. J. Na immunohistochemical study of presence of c-erbB-2 protein in Paget's disease of the nipple. **Histopathology**, 15:505-14, 1989.

LANCER, H.A.; MOSCHELLA, S.L. Paget's disease of the male breast. **J Am Acad Dermatol**, 7:393-6, 1982.

LUNDQUIST, K.; KOHLER, S.; ROUSE, R. V. Intraepidermal cytokeratin 7 expression is not restricted to Paget cells but is also seen in Torker cells and Merkel cells. **Am J Surg Pathol**, 23:212-9, 1999.

MAIER, W. P.; ROSEMOND, G. P.; HARASYM, E. L.; AL-SAALEM, T. I.; TASSONI, E. M.; SCHOR, S. S. Paget's disease of the female breast. **Surg Gynecol Obstet**, 128:1253-63, 1969.

MALÀK, G.; TAPOLCSÁNYI, L. Characteristics of Paget's carcinoma of the nipple and problems of its negligency. **Oncology**, 30:278-93, 1974.

MARIANI-CONSTANTINI, R.; ANDREOLA, S.; RILKE, F. Tumour-associated antigens in mammary and extramammary Paget's disease. **Virchows Arch**, 405:333-40, 1985.

McGREGOR, J.K.; McGREGOR, D.D. Paget's disease of the breast. **Surgery**, 45:562-8, 1959.

MEZI, S.; SCOPINARO, F.; MARZULLO, A. Tecnécio MIBI prone scintimammography in breast Paget's disease: a case report. **Oncol Rep**, 6:45-8, 1999.

MOLL, I.; MOLL, R. Cells of extramammary Paget's disease express cytokeratins different from those of epidermal cells. **J Invest Dermatol**, 84:3-8, 1985.

MONTORO, A. F.; MONTEIRO, D. M.; MONTORO, F. F. Carcinoma de Paget da papila areolar. **Rev Bras Ginec Obstetr**, 3:170-4, 1981.

NADJI, F. C.; MORALES, A. R.; GIRTANNER, R. A.; ZIEGELS-WEISSMAN, J.; PENNEYS, N. S. Paget's disease of the skin. A unifying concept of histogenesis. **Cancer**, 50:2203-6, 1982.

NANCE, F. C.; DELOACH, D. H.; WELSH, R.A.; BECKER, W.F. Paget disease of the breast. **Ann Surg**, 171:864-74, 1970.

NEHME, A. Paget's disease of the male breast: A collective review and case report. **Am. Surg.**, 42:289-95, 1976.

ORDÓÑEZ, N. G.; AWALT, H.; MACKAY, B. Mammary and extramammary Paget's disease. A immunocytochemical and ultrastructural study. **Cancer**, 59:1173-83, 1987.

OREL, S. G.; KAY, N.; REYNOLDS, C.; SULLIVAN, D. C. BI-RADS Categorization As a Predictor of malignancy. **Radiology**, 211:845-9, 1999.

OSTHER, P. J.; BALSLEV, E.; BLICHERT-TOFT, M. Paget's disease of the nipple. A continuing enigma. **Acta Chir Scand**, 156: 343-52, 1990.

PAGET, J. On the disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. **St Bartholomew Hospital Reports**, 10:87, 1874.

PAONE, J.F.; BAKER, R.R. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. **Cancer**, 48:825-9, 1981.

PIATO, J.R.M. **Linfonodo sentinela no carcinoma infiltrativo inicial de mama: estudo de sua localização e de sua capacidade preditiva em relação ao estado da axila**. São Paulo, 2001. [Tese – Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

PIERCE, L. J.; HAFFTY, B. G.; SOLIN, L. J.; McCORMIC, B.; VICINI, F. A.; WAZER, D. E. et al. The conservative management of Paget's 'disease of the breast with radiotherapy. **Cancer**, 80:1065-72, 1997.

PORTO, C. C. **Semiologia Médica**. 3^a. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1977. p.751-3.

POWELL, F. C.; BJORNSSON, J.; DOYLE, J. A.; COOPER, A. J. Genital Paget 's disease and urinary tract malignancy. **J Am Acad Dermatol** ,13:84-90, 1985.

RISSANEN, P. M.; HOLSTI, P. Paget's disease of the breast .The influence of presence or absence of an underlying palpable tumor on the prognosis and of the choice of treatment. **Oncology** ,23:209-16, 1969.

ROSEN, P. P. Paget's disease of the nipple. In: ROSEN, P.P. **Rosen's Breast pathology**. 2^a. ed. New York. Lippincott Williams Wilkins. 2001. p. 564-79.

SAGEBIEL, R. W. Ultrastructural observations on epidermal cells in Paget's disease of the breast. **Am J Pathol**, 57:49-65,1969.

SAKORAFAS, G. H.; BLANCHARD, K.; SARR, M. G.; FARLEY, D. R. Paget's disease of the breast. **Cancer Treat Rev**, 27:9-18, 2001.

SALVADORI, B.; FARISELLI, G.; SACOZZI, R. Analysis of 100 cases of Paget's disease of the breast. **Tumori**, 62:529-35, 1976.

SANTIANI, B.; POWELL, R. W.; MATHEWS, W. H. Paget's disease of the male breast. **Arch Surg**, 112:587- 92, 1977.

SAWYER, R.H.; ASBURI, D. L. Mammographic Appearances in Paget's disease of the breast. **Clin Radiol**, 49:185-8, 1993.

SEER- NATIONAL CANCER INSTITUTE SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND RESULTS. DATABASE 2000. <<http://cancernet.nci.nih.gov>>.

SEROUR, F.; BIRKENFELD, S.; AMSTERDAM, E.; TRESHCHAN, O.; KRISPIN, M. Paget's disease of the male breast. **Cancer**, 62:601-5, 1988.

SHEEN-CHEN, S.; CHEN, H.; CHEN, W.; ENG, H.; SHEEN, C.; CHOU, F. – Paget's disease of the breast – an easily overlooked disease? **J Surg Oncol**, 76:261-5, 2001.

SILVA NETO, J. B.; FILHO, O. G.; MORIOKA, H.; JUNIOR, N. B. Carcinoma de Paget da mama. Considerações clínico-patológicas sobre 85 casos. **Rev Ass Med Bras**, 32:165-8, 1986.

SITAKALIN, C.; ASKERMAN, A. B. Mammary and extramammary Paget's disease. **Am J Dermatopathol**, 7:335-40, 1985.

SOLHEIM, O. Paget's disease of the nipple. **Nord Med**, 11:1442-6, 1960.

STOCKDALE, A. D.; BRIERLEY; WHITE. – Radiotherapy for Paget's disease of the nipple: a conservative alternative. **Lancet** 16: 646-6, 1989.

STOMPER, P.; PENETRANTE, R.; CARSON, W. Sensitivity of mammography on patients with Paget's disease of the nipple, **Breast Dis**, 8:173-8, 1995.

SUGANDHA, B.; ROMIL, S.; NIRMALA, J. Paget's disease of the breast: a study of 43 cases. **Indian J Cancer**, 29:90-5, 1992.

TAMAKI, K.; OHARA, K.; FURUE, M. Lecitin-binding sites in Paget's disease. **Br J Dermatol**, 113:17-24, 1985.

TANI, E. M.; SKOOG, L. Immunocytochemical detection of estrogen receptors in mammary Paget cells. **Acta Cytol**, 32:825-8, 1988.

TILANUS-LINTHORST, M. M. A.; OBDEINJ, A. I. M.; BONTENBAL, M.; OUDKERK, M. MRI in patients with axillary metastases of occult breast carcinoma. **Breast Cancer Res Treat**, 44:179-82, 1997.

TOKER, C. Further observations on Paget's disease of the nipple. **J Natl Cancer Inst**, 38:79-84, 1967.

U.I.C.C. – União Internacional de Combate ao Câncer. **Câncer de mama**. Rio de Janeiro, 1991. p.159-278.

VANSTABEL, M. J.; GATTER, K. C.; DE WOLF- PEETERS, C.; MILLARD, P. R.; DESMET, V. J.; MASON, D.Y. Immunohistochemical study of mammary and extramammary Paget's disease. **Histopathology**, 8:1013-23, 1984.

VELPEAU, S. **A treatise on diseases of breast and mammary region.**
London: Sydenham Society, 1856.

VERONESSI, U.; SACCOZZI, R.; DEL VECCHIO, M.; BANFI, A.; CLEMENTE, C.; DE LENA, M et al. – Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. **N Engl J Med**, 2:6-11, 1981.

VERONESI, U.; CASCINELLI, N.; MARIANI, L.; GRECO, M.; SACCOZZI, R.; LUINI, A. et al. Twenty-year follow-up of randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. **N Engl J Med**, 347:1227-32, 2002.

VIANNA, L.L.; MILLIS, R.R.; FENTINAN, I.S. Adenoma of the nipple: a diagnostic dilemma. **Br J Hosp Med.**, 50:639-42, 1993.

WEST, J.P.; NICKEL, W.F. Paget's disease of the nipple. **Ann Surg**, 116:19-25, 1942.

WILKING, N.; RUTQVIST, L. E.; CARSTENSEN, J. Prognostic significance of axillary nodal status in primary breast cancer in relation to the number of resected nodes. **Acta Oncol**, 31:29-35, 1992.

WILSON, I.B.; ONUIGBO The Paget Cell: Mistaken for a parasite in the 19th Century. **Am J Dermatopathol**, 8:520-1, 1986.

WOLBER, R. A.; DUPUIS, B. A.; WICK, M. R. Expression of c-erb-B-2 oncoprotein in mammary and extramammary Paget's disease. ***Am J Clin Pathol***, 96:243-7, 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – International Histological Classification of Tumours, No. 2. **Histological Typing of Breast Tumours**, 2ed. Geneva. WHO, 1981.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - Research on the menopause. **WHO – Technical report**. Geneva, WHO, 1981.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION, World Medical Association Declaration of Helsink: Recommendation guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Somerset West, Republic of South Africa, 1996.

YANG, W. T.; KING, W.; METREWELI, C. Clinically and mammographically occult invasive ductal carcinoma diagnosed by ultrasound: the focally dilated duct. ***Austr Radiol***, 41:73-5, 1997.

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2002).

9. Anexos

9.1. Anexo 1 - FICHA PARA COLETA DE DADOS

❖ *Dados de Identificação*

Ficha nº:-----

Nome: _____ HC: _____

Ficha nº -----

1) Data da 1ª consulta: ____/____/____

2) Data de Nascimento: ____/____/____

3) Idade:

4) Cor: ☐

(1- Branca 2- Não Branca)

5) Idade á menarca:

6) Idade à menopausa:

7) Estado Menopausal: ☐☐

(1- antes da menopausa 2- após menopausa)

8) Paridade:

9)Antecedente familiar de câncer de mama: ☐

(1- Positiva 2- Negativa)

❖ *Dados de diagnóstico:*

10) Queixa principal: ☐

(1-sem queixas 2-alterações no mamilo 3-nódulo 4-dor 5-descarga papilar)

11) Exame clínico: ☐

(1-densidade 2-nódulo 3-alterações do mamilo 4-descarga papilar 5- linfonodo axilar 6-edema de pele)

12) Mamografia do mamilo: ☐ (1-normal 2-alterado)

13) Mamografia da mama:

(1-nódulo 2-microcalcificações 3-distorsões arquiteturais 4-densidades assimétricas 5-normal 6- não realizada)

14) Data da Biópsia: ____/____/____

15) Tipo de Biópsia: ☐

(1-excisional 2-Incisional 3-Tru cut 4-BAF 5-Mista)

16) Anatomopatológico: **(anotar tipo histológico, GH, GN, presença de carcinoma *in situ* e invasão vascular).**

❖ *Tratamento*

16) Tratamento cirúrgico:

(0-não 1-Patey 2-Halsted 3-Maden 4-Quadrantectomia 5-mastectomia simples 6-mastectomia simples e base axila)

17) Anatomopatológico da cirurgia:

18) Axila: ☐

(0- sem avaliação 1-negativa 2- < 4 linfonodos 3- > 4 linfonodos)

19) Pt: ☐

(0-carcinoma *in situ* 1- tumor até 2cm 2- tumor de 2 a 5 cm 3- tumor > 5cm 4- comprometimento de pele ou parede torácica)

20) pN: ☐

(0- ausência de linfonodos axilares metastáticos 1- < 4 linfonodos comprometidos 2-> 5 linfonodos comprometidos)

21) pM: ☐

(0- ausência de metástases 1- metástases a distância)

22) Grau Histológico: (1-2-3) ☐

23) Grau nuclear: (1-2-3) ☐

24) Tratamento quimioterápico: (1-sim 2-não) ☐

25) Data do início da quimioterapia: ____/____/____

26) Tipo de quimioterapia:

27) Tratamento radioterápico: (1-sim 2-não) ☐

28) Data do início da radioterapia: ____/____/____

29) Local da radioterapia e número de sessões:

30) Receptor Hormonal Estrogênio: (0-positivo 1-negativo) ☐

31) Receptor Hormonal Progesterona: (0-positivo 1-negativo) ☐

32) Tratamento Hormonioterapia: (0-sim 1-não) ☐

33) Recidiva tumoral: (1- Sim 2-não) ☐

34) Data da recidiva tumoral: ____/____/____

35) Local da recidiva: (1-local 2-sistêmica) ☐

36) Tratamento da recidiva: ☐

1-quimioterapia 2-hormonioterapia 3-radioterapia 4-cirurgia)

37) Data da última consulta: ____/____/____

38) Estado da paciente: ☐

(1-Livre de doença 2-Doença estacionária 3-Doença em progressão 4-FPT 5-óbito).

9.2. ANEXO 2- Associação entre a idade e a queixa principal e/ ou exame clínico nas pacientes com DPM

	Idade			p- valor
	n	Média	Desvio padrão	
Queixa principal				
<i>Sem alterações no CAP</i>	35	54,60	12,24	0,839
<i>Alterações no CAP*</i>	41	55,19	13,10	
Exame clínico				
<i>Sem alterações no CAP</i>	28	51,42	11,27	0,078
<i>Alteração do CAP**</i>	48	56,75	13,15	
Sem nódulo	21	52,66	14,19	0,371
Nódulo***	55	55,60	12,10	
Total	76	100		

Teste t Student

9.3. ANEXO 3 - Pacientes com DPM submetidas a tratamento cirúrgico conservador (Quadrantectomias) e que no seguimento apresentaram recidiva local (n=5)

n	Data da primeira consulta	Idade	Queixa principal	Exame clínico	MG	ECp	Margens	Data da recidiva	Data da última consulta	Estado da paciente
1	01/01/88	56	Alterações CAP	Alterações no CAP e linfonodos	Normal	I	Negativa	08/03/01	01/04/01	Doença em progressão
2	03/05/1991	59	Nódulo	Nódulo e linfonodo	Sem	I	Positiva*	05/08/91	03/04/02	Livre de doença
3	16/11/1994	79	Alterações CAP	Alterações no CAP	Normal	0	Negativa	18/08/95	05/03/02	Doença em progressão
4	27/05/94	65	Sem	Sem	Sem	0	Negativa	13/09/95	08/04/98	Óbito
5	01/04/95	37	Nódulo	Nódulo	Nódulo e micro	Ila	Negativa	10/09/96	07/04/98	Livre de doença

* Margem profunda comprometida por carcinoma ductal *in situ*

9.4. ANEXO 4- Valores utilizados para a curva de Kaplan Méier

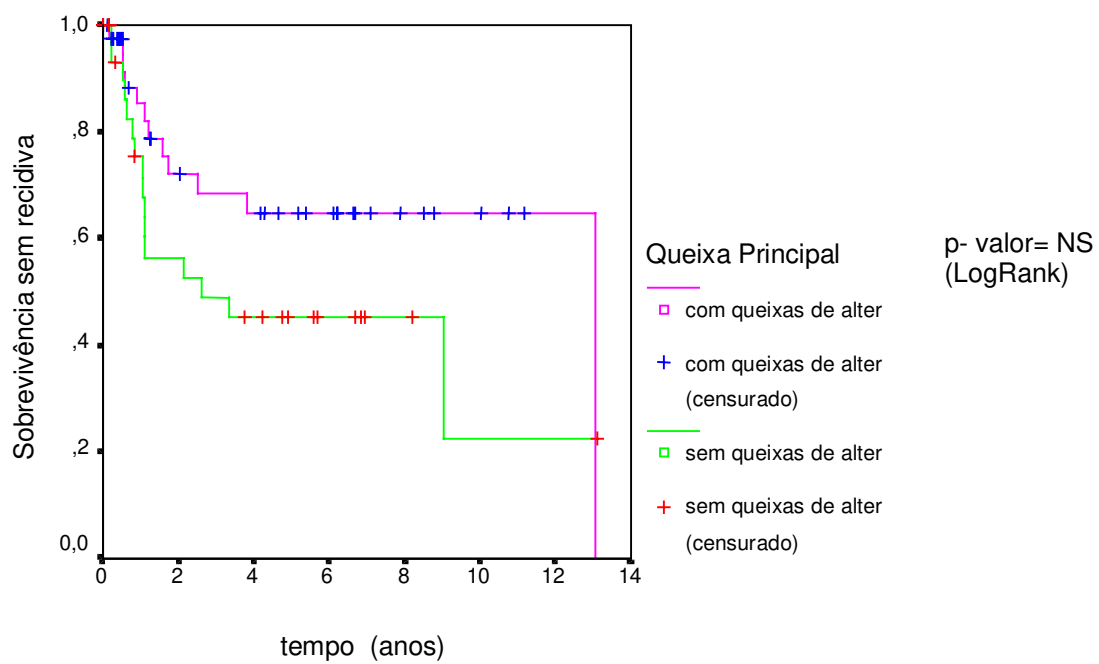
Variável	Média (IC 95%)	Mediana (IC 95%)
Tempo da cirurgia até a morte (geral)	10 (8,62- 11,38)	-
Tempo da cirurgia até a recidiva (geral)	7,41 (5,84- 8,97)	9,04 (3,68- 14,41)
Tempo da cirurgia até a recidiva local (geral)	10,62 (10,09- 12,15)	13,08 (7,28- 18,89)
Tempo da cirurgia até a morte (Quadrantectomia)	11,79 (9,41-14,17)	-
Tempo da cirurgia até a morte (Mastectomias)	9,46 (7,85- 1107)	-
Tempo da cirurgia até a recidiva (Quadrantectomia)	9,49 (6,2- 12,75)	13,08
Tempo da cirurgia até a recidiva (Mastectomias)	6,94 (5,18- 8,70)	9,04 (0,00- 18,70)
Tempo da cirurgia até a recidiva local (Quadrantectomia)	10,26 (7,04- 13,49)	13,08
Tempo da cirurgia até a recidiva local (outras cirurgias)	10,82 (9,07- 12,56)	-
Tempo da cirurgia até a morte (IV)	1,42 (0,42- 2,43)	-
Tempo da cirurgia até a morte (IIIa e IIIb)	3,07 (1,67- 4,47)	2,54 (0,67- 4,42)
Tempo da cirurgia até a morte (IIa e IIb)	11,30 (9,44- 13,16)	-
Tempo da cirurgia até a morte (0)	9,49 (8,54- 10,43)	-
Tempo da cirurgia até a recidiva (IV)	0,53 (0,53- 0,53)	0,53
Tempo da cirurgia até a recidiva (IIIa e IIIb)	1,94 (0,80- 3,08)	0,86 (0,51- 1,22)
Tempo da cirurgia até a recidiva (IIa e IIb)	8,67 (6,26- 11,09)	-
Tempo da cirurgia até a recidiva (I)	12,07 (6,65- 14,50)	13,08
Tempo da cirurgia até a recidiva (0)	7,76 (5,88- 9,64)	-
Tempo da cirurgia até a morte (com queixa de alteração no CAP)	11,59 (10,16- 13,01)	-
Tempo da cirurgia até a morte (com alteração do CAP)	10,08 (8,34- 11,82)	-
Tempo da cirurgia até a morte (sem alteração do CAP)	7,25 (5,87- 8,63)	-
Tempo da cirurgia até a morte (com nódulo palpável)	8,13 (6,74- 9,53)	-
Tempo da cirurgia até a morte (sem nódulo palpável)	12,35 (10,85- 13,85)	-
Tempo da cirurgia até a recidiva (sem queixa de alteração do CAP)	5,64 (3,38- 7,90)	2,62 (0,00- 7,03)

Tempo da cirurgia até a recidiva (com queixa de alteração do CAP)	8,97 (6,90- 11,04)	13,08
Tempo da cirurgia até a recidiva (com alteração do CAP)	8,35 (6,33- 10,37)	13,08
Tempo da cirurgia até a recidiva (sem alteração do CAP)	4,97 (3,29- 6,65)	3,32 (0,48- 6,16)
Tempo da cirurgia até a recidiva (com nódulo palpável)	6,11 (4,61- 7,62)	9,04 (0,00- 19,29)
Tempo da cirurgia até a recidiva (sem nódulo palpável)	8,89 (5,68- 12,10)	13,08
Tempo da cirurgia até a recidiva local (sem queixa de alteração do CAP)	9,29 (6,46- 12,12)	9,04 (0,00- 20,15)
Tempo da cirurgia até a recidiva local (com queixa de alteração do CAP)	11,71 (10,02- 13,41)	13,08
Tempo da cirurgia até a recidiva local (com alteração do CAP)	11,47 (9,80- 13,15)	13,08
Tempo da cirurgia até a recidiva local (sem alteração do CAP)	7,77 (6,24- 9,30)	9,04
Tempo da cirurgia até a recidiva local (com nódulo palpável)	9,60 (8,32- 10,87)	-
Tempo da cirurgia até a recidiva local (sem nódulo palpável)	10,32 (7,15- 13,48)	13,08

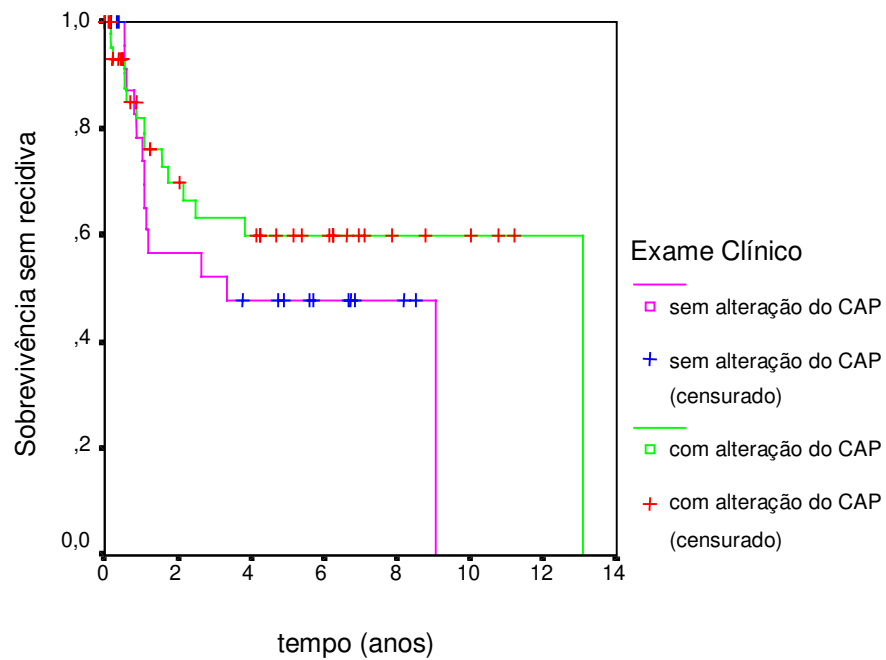
9.5. ANEXO 5 - Valores de Logrank para curvas de sobrevivência

Grupos	Morte		Recidiva	
	Logrank	p-valor	Logrank	p-valor
Quadrantectomia <i>versus</i> Mastectomias	2,55	0,1102	0,69	0,4057
0 vs I	0,57	0,4497	1,92	0,1663
0 vs Ila e b	0,81	0,3676	0,42	0,5158
0 vs IIIa e b	12,55	0,0004***	11,36	0,0007***
0 vs IV	6,00	0,0143*	5,78	0,0162*
I vs Ila e b	1,13	0,2884	1,61	0,2052
I vs IIIa e b	6,76	0,0093**	10,31	0,0013**
I vs IV	2,33	0,1266	7,00	0,0082**
Ila e b vs IIIa e b	12,68	0,0004***	13,19	0,0003***
Ila e b vs IV	5,07	0,0244*	22,00	0,0000***
IIIa e b vs IV	0,10	0,7489	1,23	0,2667

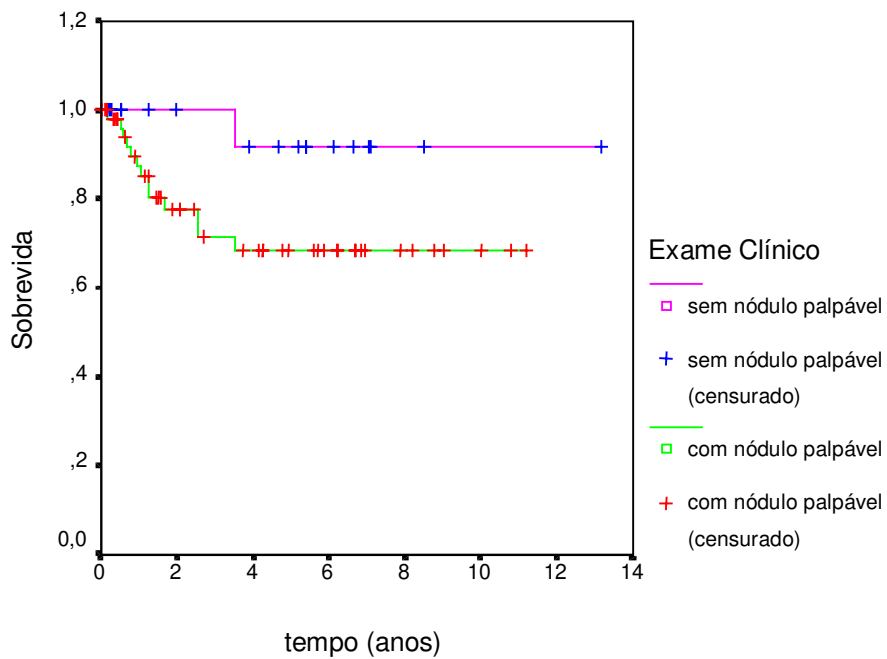
Grupos	Morte		Recidiva	
	Logrank	p-valor	Logrank	p-valor
Com e sem queixa de alteração do CAP	3,88	0,0488*	0,98	0,3213
Com e sem alteração do CAP	0,17	0,6832	0,34	0,5625
Com e sem nódulo palpável	1,71	0,1913	0,59	0,4424



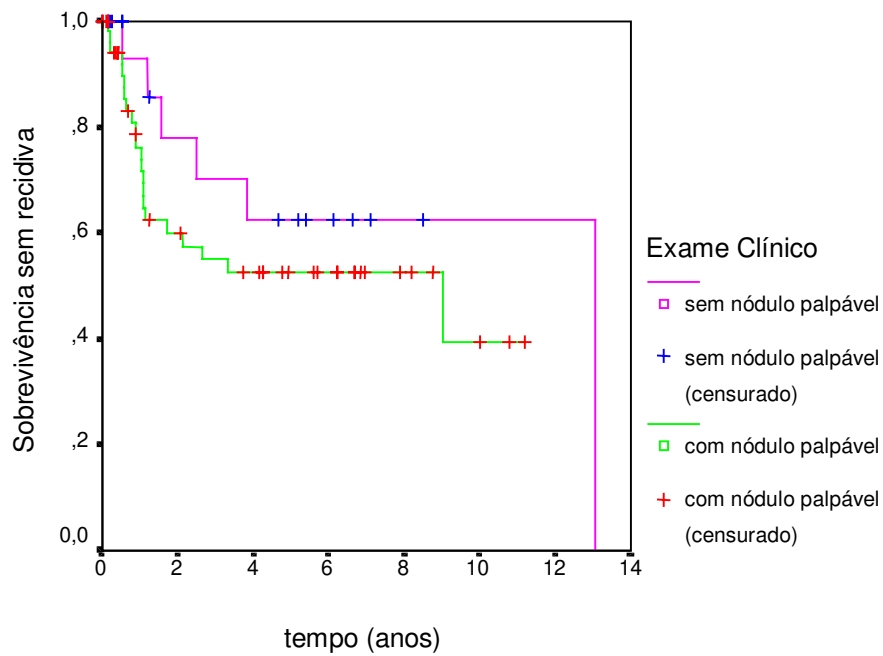
ANEXO 6 - Tempo livre e doença segundo queixa principal no CAP (n= 76)



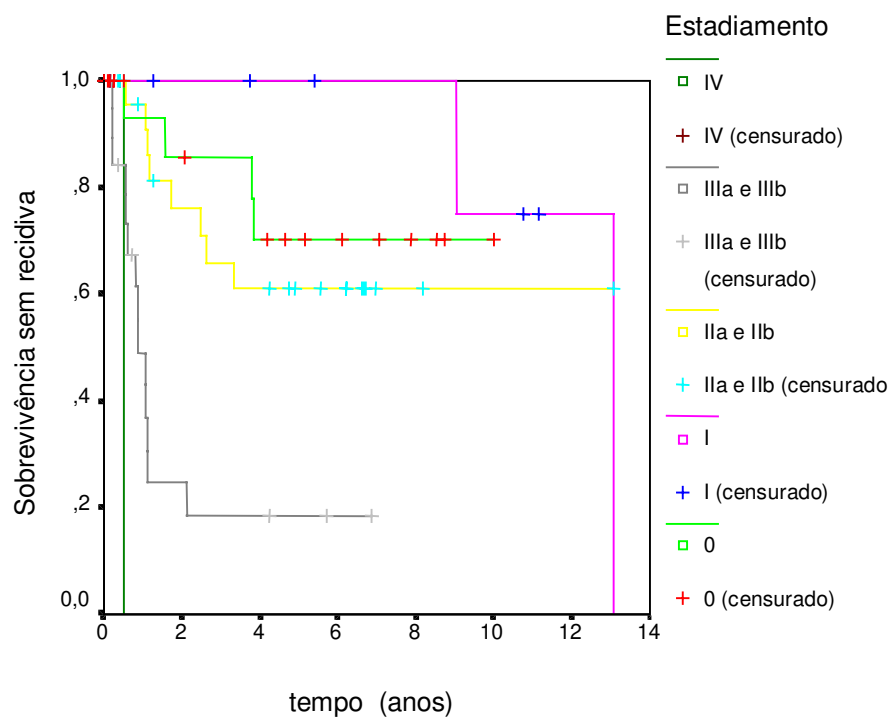
ANEXO 7 – Tempo livre de doença segundo o exame clínico do CAP



ANEXO 8 - Sobrevida global segundo a presença de nódulo ao exame clínico



ANEXO 9- Tempo livre de doença segundo a presença de nódulo ao exame clínico



ANEXO 10- Tempo livre de doença segundo estadiamento