

# Enfermedad de Paget mamaria: revisión de la literatura

Guillermo Andrés Bretón-Gómez\*  
John Jairo Vargas-Rueda\*\*  
Jhoan Gonzalo Jeréz-Galeano\*\*\*  
Maria Camila Garzón-González\*\*\*\*  
Eliza Fernanda Jordan-Mena\*\*\*\*\*

\* Médico general. Universidad Autónoma de Bucaramanga. ESE Hospital San Rafael de Facatativá. Facatativá. Cundinamarca. Colombia.  
\*\*Médico general. Universidad Autónoma de Bucaramanga. RIV Cirugía plástica estética y reconstructiva. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá. Colombia.  
\*\*\*Médico General. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Hospital Militar. Abu Dhabi. Emiratos Árabes Unidos.  
\*\*\*\*Médica general. Universidad Nueva Granada. Clínica Palermo. Bogotá. Colombia  
\*\*\*\*\* Médica general. Universidad Militar Nueva Granada. Epidemióloga UNAB. Sura EPS. Bogotá. Colombia  
**Correspondencia:** Dr. Guillermo Andrés Bretón Gómez. Dirección: Calle 14 No 9-90. Sabana de Torres, Santander, Calle 30 a No 23-95 Parque central cañaveral, T2 apto 404, Bucaramanga. Colombia. Tel: 3208008119. Correo electrónico: guillermobreton93@gmail.com

## Resumen

La enfermedad de Paget mamaria es una neoplasia infrecuente de la mama, muchas veces de difícil diagnóstico y mal pronóstico. El objetivo es revisar los aspectos fundamentales clínicos, diagnósticos, así como los avances más recientes en su tratamiento. Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de PUBMED, GOOGLE SCHOLAR y UPTODATE, de los últimos 20 años. Fueron seleccionados e incluidos en la revisión 38 artículos. La enfermedad de Paget mamaria es una neoplasia maligna infrecuente del complejo areola pezón de características inflamatorias al examen físico, asociado en un 85% de los casos a un cáncer de mama subyacente, en el 50% de los casos no identificable al examen físico, de difícil diagnóstico, cuya sospecha clínica se confirma con imágenes, biopsia e inmunohistoquímica. El tratamiento es mastectomía versus cirugía conservadora y radioterapia. Un mal enfoque clínico, retrasa el diagnóstico y empeora la sobrevida. **MÉD.UIS.2021;34(1): 45-53.**

**Palabras clave:** Enfermedad de Paget Mamaria. Mastectomía Segmentaria. Neoplasias de la mama.

## Paget's disease of the breast: review of the literature

### Abstract

Paget's disease of the breast is an uncommon neoplasm of the breast, many times difficult to diagnose and of poor prognosis. The objective is to review the fundamental clinical and diagnostic aspects, as well as the most recent advances in its treatment. A bibliographic search of the last 20 years was carried out through PUBMED, GOOGLE SCHOLAR and UPTODATE. 38 articles were selected and included in the review. Mammary paget disease is a rare malignant neoplasm of the nipple areola complex with inflammatory features on physical examination, associated in 85% of cases with underlying breast cancer, in 50% of cases not recognizable on physical exam, difficult to diagnose, whose clinical suspicion is confirmed by imaging, biopsy and immunohistochemistry. Treatment is mastectomy versus conservative surgery and radiotherapy. A poor clinical approach delays the diagnosis and worsens survival rate. **MÉD.UIS.2021;34(1): 45-53.**

**Keywords:** Mammary Paget's Disease. Segmental Mastectomy. Breast Neoplasms

¿Cómo citar este artículo? Bretón-Gómez GA, Vargas-Rueda JJ, Jerez-Galeano JG, Garzón-González MC, Jordán-Mena EF. Enfermedad de Paget Mamaria: una revisión de la literatura. MÉD.UIS.2021;34(1):45-53. doi: 10.18273/revmed.v34n1-2021005

## Introducción

La enfermedad de Paget mamaria (EPM) es una forma infrecuente de cáncer de mama que ocurre en los ductos excretores del pezón y está caracterizada por una proliferación intraepidérmica de células malignas del epitelio glandular del pezón y la región areolar de la mama<sup>1</sup>. Su prevalencia corresponde del 0.5-5% de todos los casos de cáncer de mama<sup>2</sup>. Fue descrita por primera vez en 1874 por Sir James Paget, cirujano y patólogo británico quien observó en quince mujeres una ulceración crónica del pezón y que tras los siguientes 2 años desarrollaron cáncer de mama. La ulceración fue reseñada como una erupción similar al eccema, presente en el pezón y en la areola la cual contenía un abundante exudado amarillo claro. A pesar de que Paget consideró estos cambios en el complejo areola-pezón como benignos<sup>3</sup>, años más tarde, George Thin, en 1881, descubriría que las características celulares dentro de la epidermis del pezón eran malignas, las cuales, en la actualidad, reciben el nombre de células de Paget (CP)<sup>4</sup>.

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente y de mayor mortalidad entre las mujeres en todo el mundo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2018, afecta a 2.1 millones de mujeres cada año, estimándose 627,000 muertes atribuidas a esta enfermedad, lo que corresponde a un 15% de todas las muertes por cáncer en esta población dicho año<sup>5</sup>. Según The Global Cancer Observatory, en Colombia, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer, representando el 24.8% de todos los tipos de cáncer en mujeres. Un total de 13 380 nuevos casos fueron diagnosticados ese año, con una incidencia de 44.1 por cada 100 000 mujeres y prevalencia a 5 años de 39 330 casos. La tasa de mortalidad fue de 11.9 por cada 100 000 mujeres, con un total de 3 702 muertes<sup>6</sup>.

La EPM tiene una incidencia en Estados Unidos del 1-3% de todos los nuevos casos de cáncer mamario diagnosticados anualmente<sup>5</sup>. En una serie de 3 000 muestras de mastectomía, la incidencia de enfermedad clínica de EPM fue del 0.7%, no obstante, la evidencia histológica de la enfermedad estaba presente hasta en el 4.9% de las muestras<sup>5</sup>. Esta

patología es más común en mujeres caucásicas posmenopáusicas<sup>7</sup> con un pico de incidencia entre los 50 y 60 años<sup>4,8</sup>, sin embargo, se han reportado casos en adolescentes y adultos mayores<sup>7</sup>. Casi siempre es unilateral, pero se han descrito en la literatura casos bilaterales<sup>9,10</sup>. La EPM puede ocurrir en hombres, mas es extremadamente infrecuente<sup>11,12</sup> con algunas series que sugieren peor pronóstico<sup>13</sup>.

La EPM se caracteriza clínicamente por una lesión escamosa, eccematosa, pigmentada, costrosa, vesicular o ulcerada del pezón, que se extiende posteriormente a la areola<sup>4,2,13</sup>. El mecanismo patológico permanece aún desconocido, sin embargo, existen dos explicaciones potenciales, las teorías epidermotrópica y de transformación, la primera considera que las células malignas se derivan de un adenocarcinoma mamario subyacente e invaden a través de los ductos lactíferos el pezón. La segunda, sugiere que las células malignas proliferan in situ en los senos lactíferos mayores. La teoría epidermotrópica es la hipótesis más ampliamente aceptada<sup>2</sup>.

Esta patología tiene 3 formas de presentación, con carcinoma ductal invasivo subyacente, carcinoma ductal in situ o sin carcinoma asociado<sup>14</sup>. El carcinoma subyacente puede estar presente en el 85-88% de los casos<sup>4</sup>, incluso se ha descrito una asociación hasta en el 92%, en su mayoría lesiones multifocales (73%). Puede localizarse centralmente detrás del pezón o a nivel periférico<sup>14</sup>. El tumor puede no palparse al examen físico hasta en el 50% de los casos y/o no evidenciarse en la mamografía hasta en un 64%<sup>4,15</sup>. La forma clínica de enfermedad de Paget sin cáncer oculto es rara, representa no más del 8% de los pacientes<sup>15</sup>.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica de un complejo areola-pezón comprometido, que da una variedad de diagnósticos diferenciales que incluye lesiones benignas como eczema crónico, dermatitis atópica o de contacto, psoriasis, adenoma del pezón y condiciones malignas como carcinoma basocelular, enfermedad de Bowen y melanoma, entre otras<sup>4,8</sup>. La biopsia con aplicación de técnicas de inmunohistoquímica es la herramienta

Enero - abril

diagnóstica de elección, es necesaria para el estudio de la morfología de la lesión, y el uso de técnicas de inmunohistoquímica para descartar o confirmar un diagnóstico diferencial. De igual manera, el tratamiento para esta patología puede ser quirúrgico o incluso conservador<sup>4</sup>.

El pronóstico se basa en la presencia o ausencia de cáncer subyacente y de su tipo<sup>4</sup>, y el compromiso de ganglios linfáticos se correlaciona con una tasa de supervivencia del 75-95% cuando es negativo y 20-25% cuando es positivo<sup>7</sup>. La EPM ha reportado una tasa corregida de supervivencia a 10 años del 85%, 87% en las pacientes manejadas quirúrgicamente y solo del 34% sin manejo quirúrgico. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 10 años es alrededor del 82% después de la cirugía, con una tasa de recurrencia general del 9%. Los factores de riesgo más frecuentes para recurrencia son metástasis ganglionar axilar, cáncer invasivo y masa palpable<sup>16</sup>.

A pesar de ser una entidad infrecuente, la amenaza que constituye la EPM en la vida del paciente y su mortalidad determina la importancia de conocer con claridad esta patología, por tal motivo, el objetivo de este artículo es realizar una revisión de la literatura acerca de los aspectos fundamentales clínicos y diagnósticos de la EPM, así como los avances más recientes en su tratamiento.

### Metodología de búsqueda

Se realizó una búsqueda en la literatura desde el 15 de abril hasta el 30 de septiembre de 2020, en PUBMED y GOOGLE SCHOLAR con los términos MESH “enfermedad de paget mamaria” “mastectomía segmentaria” y “neoplasias de la mama”. Los criterios de inclusión fueron artículos que trataran como tema central la enfermedad de Paget mamaria, así mismo, se incluyeron libros, artículos de revista, revisiones de tema y reportes de caso publicados en los últimos 20 años en inglés y español; obteniéndose inicialmente 80 artículos. Se excluyeron artículos relacionados a enfermedad de Paget extramamaria, a cáncer de mama no del subtipo enfermedad de Paget mamaria (excepto dos referencias de la OMS, que se consideraron necesarios para abordar datos epidemiológicos globales y nacionales). Otros criterios de exclusión fueron estudios en animales, artículos duplicados, con contenido insuficiente o no relevante para desarrollar el tema. Finalmente, resultaron 45 publicaciones, de las cuales 38 fueron consideradas acordes al objetivo del presente

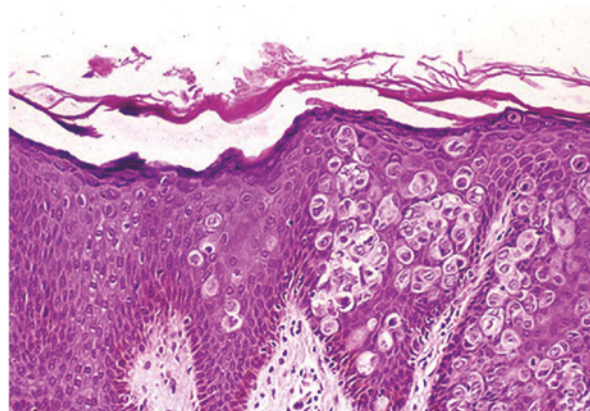
Enfermedad de Paget Mamaria: una revisión de la literatura

estudio. Por lo tanto, un total de 38 artículos se incluyeron para el desarrollo de la presente revisión de tema.

### Desarrollo del tema

#### **Histogénesis patológica**

Según la clasificación de tumores de la mama de la OMS, la EPM se encuentra dentro del grupo de tumores epiteliales del pezón (junto con los siringomatosos y el adenoma del pezón). Partiendo de lo anterior, es de anotar que dicha patología corresponde a la invasión del epitelio escamoso del pezón por células epiteliales malignas (glandulares) conocidas como CP. Microscópicamente se tratan de células de talla grande, redondeadas con un citoplasma claro y abundante; además se caracterizan por la presencia de un núcleo y nucleolo prominentes<sup>1</sup> (Ver Figura 1).



**Figura 1. Fotomicrografía de baja potencia de una sección teñida con hematoxilina y eosina de la enfermedad de Paget del pezón. Las células tumorales, que se dispersan individualmente y en grupos dentro de la epidermis, se caracterizan por abundante citoplasma pálido y núcleos grandes con nucleolos prominentes.**

Fuente: Sabel M, Weaver D.<sup>4</sup>

Con respecto a la fisiopatología, se debe partir de que en la actualidad existen dos teorías que pretenden explicar la génesis de la enfermedad de Paget. Por un lado, la teoría epidermotrópica propone que las CP migran desde los ductos del pezón atravesando la membrana basal y posteriormente instaurándose y alcanzando la epidermis. En esta teoría se plantea que la CP surge de un adenocarcinoma mamario subyacente. Por otro lado, la teoría de la transformación establece que las células de Paget se

transforman siendo queratinocitos epidérmicos y que representan un carcinoma in situ independiente<sup>17</sup>. La teoría más estudiada y aceptada hasta el momento es la teoría epidermotrópica, ya que existen factores que favorecen y explican esa migración celular. Entre estos factores está el oncogén HER2 que codifica un receptor de glucoproteína transmembrana de 185 KD con actividad tirosin quinasa intracelular, el cual pertenece a la familia de receptores del receptor del factor de crecimiento epidérmico y activa las vías de transducción de señales subcelulares encargadas de controlar el crecimiento, diferenciación de células epiteliales y posiblemente angiogénesis<sup>18</sup>. Una expresión similar de HER2 tanto en las células de Paget como en el tumor subyacente apoya la teoría de que estas células son el resultado de una diseminación intraepidérmica del carcinoma ductal<sup>19</sup>.

Además, la heregulina-alfa, una proteína producida en condiciones normales por los queratinocitos de la piel, cumple un papel fundamental en la propagación, motilidad y quimiotaxis de las CP a la epidermis del pezón<sup>20</sup>. Las células de Paget expresan los receptores de heregulina HER2, así como HER3 y/o HER4, los cuales funcionan como correceptores de HER2. La unión de heregulina-alfa al complejo receptor en las células de Paget, resulta en la quimiotaxis de estas células malignas y la posterior migración a la epidermis del pezón. En la mayoría de los casos, los subtipos moleculares en la EPM corresponden al carcinoma subyacente asociado<sup>21</sup>, pero no a los queratinocitos epidérmicos circundantes del pezón<sup>22</sup>.

La teoría de la transformación fue propuesta por George Thin en 1881, quien creía que las secreciones de los conductos mamarios lesionaban el epitelio, transformando los queratinocitos en células malignas<sup>4</sup>. Esta teoría se ha visto soportada en un pequeño porcentaje de casos de EPM, en los cuales no se ha identificado cáncer en el parénquima mamario. Además, cuando hay cáncer subyacente, a menudo se localiza a más de 2 cm del margen areolar, sugiriendo dos procesos neoplásicos distintos<sup>23</sup>. Por último, aparte de que se han identificado uniones desmosómicas entre las CP y los queratinocitos epidérmicos, existen unas células de características histológicas e inmunohistoquímicas similares a las CP, denominadas células de Toker. Estas se localizan en la epidermis del pezón y areola, e inmediatamente por encima de la apertura de los senos lactíferos de forma más numerosa. Resulta difícil distinguirlas de las CP, especialmente en casos de adenoma del pezón<sup>24</sup>. Ambas son positivas para citokeratina<sup>7</sup> y

negativas para citokeratinas de alto peso molecular (keratina 20 y S100). Sin embargo, las células de Toker son negativas para HER2 y no presentan los estigmas citológicos de malignidad evidentes en las CP. En conclusión, se cree que las células de Toker, son elementos ductales que migran a la epidermis del pezón y que las CP en los casos no relacionados con carcinoma ductal subyacente son probablemente la contraparte maligna de las células de Toker<sup>24</sup>.

### Manifestaciones clínicas

Es de suma importancia tener en cuenta que la enfermedad de Paget se desarrolla de forma insidiosa, es por esta razón que siempre se debe realizar un examen físico minucioso y determinar tempranamente valoración por especialista (si lo requiere el caso), teniendo en cuenta los posibles diagnósticos diferenciales al inspeccionar y evaluar las mamas.

Las manifestaciones clínicas en estadios tempranos pueden ser dolor mamario, sensación de ardor y prurito (en 1/4 parte de los pacientes), sin existir aún una lesión clínicamente evidente<sup>4</sup> e incluso aproximadamente la mitad se presentan con una masa que se logra palpar<sup>4,17</sup>, por esta razón el diagnóstico se puede retrasar 6 meses o más<sup>25</sup>. El cuadro clínico habitual de la enfermedad de Paget es una lesión eritematosa o pálida, costrosa o descamativa, que puede simular un eccema u otra enfermedad inflamatoria de la piel<sup>25</sup>. En etapas más avanzadas, puede presentarse una lesión ulcerativa con bordes bien definidos que afecta el pezón y luego se disemina a la areola<sup>4</sup> (Ver Figura 2)<sup>26</sup>. Puede existir descarga por el pezón sanguinolenta o serosa y retracción del mismo<sup>27</sup>. En raras ocasiones, la EPM se puede presentar clínica e histológicamente como una lesión pigmentada simulando un melanoma<sup>28</sup>

Las lesiones suelen ser unilaterales, aunque existen reportes en la literatura donde se describen casos bilaterales<sup>9,10,29</sup>. Es de anotar que, dado a las características de la lesión, no es inusual que las pacientes hayan sido tratadas previamente con corticoide tópico o incluso antimicótico por la similitud de un cuadro de dermatitis o micosis<sup>17</sup>.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es amplio, incluye lesiones benignas como eccema, dermatitis de contacto, dermatitis por radiación y adenoma del pezón. En

Enero - abril

muchas ocasiones estas pueden ser caracterizadas por la denominada “diseminación pagetoide” intraepidérmica de células atípicas, definida como la extensión de células malignas a través de los senos galactóforos hacia el pezón<sup>30</sup>, dicha diseminación puede ser característica en la enfermedad de Bowen pagetoide, carcinoma basocelular, melanoma maligno, nevus de Spitz pagetoide, carcinoma de células de Merkel, micosis fungoides, histiocitosis de Langerhans y carcinoma ecrino ductal<sup>4,25</sup>.



**Figura 2:** Placa con eritema y escama que afecta la región areola-pezón.

**Fuente:** Aguilera V, Ávila M, Pérez M, Bautista V.26

Todas las posibles lesiones pueden producir cambios visibles en la piel del pezón y areola, por lo tanto, la biopsia y su análisis histológico son necesarios para aumentar la precisión diagnóstica<sup>31</sup>. El sello histológico de EPM es la presencia de células malignas de adenocarcinoma intraepitelial aisladas o agrupadas dentro de la epidermis del pezón (imagen 1). Las CP son células grandes, de citoplasma pálido a claro, núcleos de alto grado con nucleolos prominentes que ocasionalmente son rechazados a la periferia, tomando un aspecto en “anillo de sello”<sup>4,32</sup>.

Desde el punto de vista anatomopatológico, en enfermedad de Bowen, la mucina intracelular, células en anillo de sello y las estructuras glandulares están ausentes. Las CP no se deben confundir con las células de Toker, pues estas últimas son de mayor tamaño que los queratinocitos, de forma redonda o

**Enfermedad de Paget Mamaria: una revisión de la literatura**

poligonal, su citoplasma es ligeramente eosinofílico o claro, además que tienen núcleo ovalado y un nucleolo pequeño<sup>25</sup>. Una forma práctica de entender su diferencia es que la EPM es una condición clínica, mientras las células de Toker es, en definitiva, un hallazgo histopatológico ocasional<sup>25</sup>.

Las CP pueden tomar pigmento de melanina liberado por las células epidérmicas o melanocitos, simulando un melanoma maligno. Ambas patologías pueden mostrar una población intraepidérmica de células epitelioides individualmente o formando nidos, además de células epitelioides atípicas en la capa suprabasal<sup>25</sup>. Las CP se pueden distinguir mediante la observación de vacuolas de mucina citoplasmática que se tiñen con la técnica del mucicarmín<sup>4</sup>. Es importante diferenciarlas de las células T neoplásicas en la micosis fungoide, pues estas últimas tienen núcleos contorneados de aspecto cerebriforme y citoplasma pálido. Por otro lado, en la histiocitosis de Langerhans, el núcleo de las células atípicas es grande, en forma de frijol y la tinción del citoplasma, pálido. El carcinoma ecrino ductal y el carcinoma de células de Merkel en el complejo areola-pezón pueden simular la EPM, tanto clínica como histológicamente<sup>25</sup>, por lo tanto además de la biopsia, las técnicas de inmunohistoquímica son de gran ayuda para diferenciar la EPM de otros diagnósticos.

## Diagnóstico

La historia clínica es una herramienta fundamental mediante la cual se deben documentar los signos y síntomas ya mencionados. La clínica característica de EPM, debe alertar al observador ante un posible cáncer de mama subyacente in situ o invasivo oculto, con la posibilidad de palparlo a más de 2 cm del complejo areola-pezón<sup>31</sup>. A continuación, se describen las ayudas diagnósticas.

## Biopsia

El diagnóstico de EPM se puede lograr mediante diferentes tipos de biopsia a nivel del complejo areola-pezón, como la biopsia incisional o en cuña, por raspado o exfoliativa, biopsia “punch” o en sacabocados y biopsias por punción. Las biopsias en cuña y en sacabocados corresponden a los métodos más útiles en EPM porque en la primera se toma toda la epidermis y probablemente incluye parte del conducto lactífero con la posible identificación de carcinoma ductal in situ, y en la segunda, se toma el espesor completo del pezón<sup>4</sup>. La biopsia

por raspado o exfoliativa puede ser insuficiente si no contiene un número adecuado de CP, en especial si es una lesión ulcerada<sup>13</sup>. A pesar de esto, es un método rápido, económico y no invasivo para evaluar excoriaciones eczematosas en el pezón sin necesidad de una incisión, que en manos expertas puede facilitar el reconocimiento de las CP<sup>33</sup>. En la biopsia por punción, a pesar de que incluye el estroma subyacente y posiblemente algún conducto, la epidermis a examinar es escasa<sup>13</sup>. Ninguno de estos procedimientos es siempre exitoso, en ocasiones es pertinente tomar una segunda biopsia o extirpar el pezón. Si se observan cambios entre la piel del pezón y la areola, se debe realizar una biopsia de espesor total del pezón y areola para definir el diagnóstico<sup>13</sup>. Se ha sugerido el uso de tinciones de inmunohistoquímica, sin embargo, un resultado negativo de estas no excluye el diagnóstico, por lo tanto, la biopsia se considera el “Gold Standard” en el diagnóstico de EPM<sup>13</sup>. Además de la biopsia del pezón, se debe realizar biopsia de cualquier masa subyacente que permita definir un tratamiento y pueda sugerir la necesidad de evaluar la axila<sup>4</sup>.

#### Inmunohistoquímica

El uso de las técnicas de inmunohistoquímica es útil en casos de difícil diagnóstico. Con respecto a la inmunohistoquímica para las CP, son casi invariablemente positivas para citoqueratina<sup>7</sup>, Cam 5.2 y antígeno epitelial de membrana; son usualmente positivas para antígeno carcinoembrionario, GATA3 y HER2 y negativas para citoqueratinas de alto peso molecular<sup>25</sup>.

La EPM se diferencia del melanoma maligno porque la primera es positiva para carcinoma escamocelular (aunque no en todos los casos se expresa) y negativa para proteína S-100; sin embargo, en algunos casos la EPM es S-100 positiva. En casos de duda, MART-1 o HMB-45 confirman melanoma maligno. Alrededor del 50% de los casos de EPM expresan el receptor de estrógeno y/o progesterona, siendo muy útil en estos casos<sup>4</sup>. Alrededor del 90% de los casos de EPM sobreexpresan HER2, anteriormente conocido como HER2/neu o ERBB-2. De igual manera, el HER2 es positivo consistentemente en EPM y es negativo en melanoma, Nevus de Spitz pagetoide, enfermedad de Bowen pagetoide y células de Toker<sup>25</sup>. Adicional a su importancia inmunohistoquímica, esta oncoproteína se asocia con un crecimiento tumoral agresivo y una sobrevida baja<sup>21</sup>. Asimismo,

es determinante como factor predictor de beneficio de la terapia en cáncer de mama local o invasivo, incluida la quimioterapia y terapia hormonal, de tal manera que su determinación es obligatoria tras realizar el diagnóstico de cáncer de mama invasivo y metastásico<sup>5,34</sup>.

Si existe duda, en varias formas de histiocitosis son positivas para CD1a, HLA-DR y S100. De igual forma, es importante saber que el carcinoma ecrino ductal es positivo para P63 y el carcinoma de células de Merkel es positivo para marcadores inmunohistoquímicos neuroendocrinos diferente a las células de Paget.<sup>25</sup>

#### Mamografía y ultrasonografía

Se recomienda el uso de la mamografía bilateral para identificar una masa asociada, excluir la presencia de cáncer sincrónico, multifocal, presencia de calcificaciones e incluso, su ayuda es notable en el seguimiento de pacientes que reciben un tratamiento conservador<sup>31</sup>. Cerca del 50% de los casos de EPM presentan anomalías mamográficas, tales como microcalcificaciones, masas, distorsión de la arquitectura, retracción del pezón y engrosamiento asimétrico del complejo areola-pezón<sup>35</sup>. Una mamografía negativa se asocia con una baja probabilidad de carcinoma ductal invasivo subyacente, pero no descarta un carcinoma ductal in situ o enfermedad multicéntrica extensa<sup>4</sup>. La mamografía tiene un valor limitado en el diagnóstico tanto de EPM como del cáncer de mama en general; Sawyer y Asbury, Cecherini et al, e Ikeda et al<sup>31</sup>, reportaron mamografías normales en el 29, 44 y 50% de pacientes con EPM, respectivamente.

Aunque la ecografía no aumenta la sensibilidad para identificar lesiones, en comparación con realizar sólo mamografía<sup>4</sup>, debe ser considerada como parte de la evaluación inicial, en especial cuando los resultados de la mamografía son negativos<sup>31</sup>. Adicionalmente, se emplea como guía en la toma de biopsias aumentando su precisión<sup>4</sup>.

#### Imagen de resonancia magnética

La resonancia magnética es altamente sensible para la detección de cáncer de mama, se reserva para pacientes con sospecha clínica con mamografía y ultrasonografía negativas o si la extensión de la enfermedad es incierta. Logra detectar cáncer oculto y/o subyacente y grado de extensión de la

## Enero - abril

enfermedad. Así mismo, cumple un rol fundamental en la evaluación preoperatoria y facilita la toma de decisiones terapéuticas<sup>4,31</sup>.

## Pronóstico

Algunos factores se asocian con resultados no favorables, como lo son una masa palpable, metástasis ganglionar, subtipo histológico y pacientes menores de 60 años<sup>7</sup>. Los tumores positivos para HER2, Cyclin D1 y Ki-67 son los marcadores moleculares de mayor comportamiento agresivo y pobre sobrevida<sup>19</sup>. Cuando se palpa una masa casi siempre se correlaciona con un cáncer invasivo y metástasis ganglionar. La sobrevida puede ser del 95% sin compromiso de ganglios, no obstante, baja dramáticamente a un 20-30% si las células tumorales alcanzan el tejido ganglionar. Cuando la enfermedad se presenta en hombres, el pronóstico es pobre con una tasa de supervivencia a 5 años del 20-30%. Generalmente, el pronóstico de la EPM depende del estadio del carcinoma subyacente. Dado que en los casos de EPM con infiltración de la dermis no suele haber recurrencias o muerte por dicha enfermedad, es necesario distinguir la ulceración de la piel por un carcinoma de mama avanzado que tiene peor pronóstico de la EPM<sup>1</sup>.

## Tratamiento

El manejo actual de la EPM es considerado hoy en día como una terapia controvertida y compleja, por ejemplo, anteriormente se consideraba como tratamiento inicial la mastectomía con o sin resección de ganglios linfáticos axilares<sup>13</sup> debido a la alta probabilidad de carcinoma multicéntrico y/o multifocal<sup>36,37</sup>. Con respecto al tratamiento, inicialmente es importante tener en cuenta que toda paciente con cambios en el pezón sospechosos de la enfermedad de Paget se le debe realizar una biopsia de la lesión<sup>36</sup>. Ahora, en la actualidad se debe tener en cuenta previamente diversos factores para definir el manejo quirúrgico, uno de ellos y el más importante es determinar la existencia de una masa palpable, así como la anomalía en pruebas imagenológicas, el estadio tumoral y otros factores pronósticos. Una consideración importante que deberá tomar el cirujano es determinar la conservación de la mama, es decir, realizando una escisión del complejo areola-pezón (parcial o completa) asociado o no a radiación, por ejemplo, para pacientes con masa no palpable; sin embargo, esta conducta presentaba alto riesgo

## Enfermedad de Paget Mamaria: una revisión de la literatura

de recurrencia. En un estudio de Dixon y et al. se encontró una tasa de recurrencia del 40% a los 56 meses en pacientes tratadas con cirugía conservadora sin radioterapia, lo cual concluyó que dicha conducta era inapropiada como alternativa terapéutica<sup>38</sup>. Por otra parte, Anelli et al., informaron de una reducción de las recurrencias desde un 60% a un 11% con la adición de radioterapia a la cirugía conservadora de la EPM<sup>32</sup>. Como se había mencionado anteriormente, la mastectomía (simple, con o sin disección de ganglios linfáticos axilares) ha sido el tratamiento de elección para la EPM, sin embargo, publicaciones recientes y con el diagnóstico temprano cada vez mayor de los cánceres, se ha comprobado que la terapia conservadora es una alternativa factible para pacientes con enfermedad limitada al segmento central de la mama. Cabe resaltar que, si se adopta una terapia conservadora, se debe realizar un seguimiento estricto y cuidadoso con mamografías regulares<sup>13</sup>. Por otro lado, requerirá en la mayoría de casos una mastectomía para el caso de pacientes con masa palpable, factores de mal pronóstico, anomalías imagenológicas o en caso de recaídas.

Por otra parte, la irradiación de toda la mama con una dosis curativa puede ser efectiva contra el carcinoma ductal in situ. El tratamiento con radiación suele ser coadyuvante a la cirugía conservadora y tiene la ventaja de la conservación de la mama. La radioterapia resulta efectiva para el caso de pacientes sin masa palpable y con mamografía negativa; Fourquet et al., seleccionaron 20 pacientes con EPM confinada a la areola-pezón con radioterapia radical de la mama y ganglios regionales, concluyendo que ninguno murió tras el seguimiento medio de 7,5 años, con un pronóstico de vida del 8%<sup>17,32</sup>. Además, el resultado cosmético de las intervenciones fue en su mayoría bueno, determinando que la radioterapia puede ser una alternativa efectiva a la cirugía radical<sup>17</sup>. Es importante mencionar la resección ganglionar axilar, pues no es obligatorio en mujeres con EPM que no tenga masa palpable y tenga mamografía negativa; esto debido a la baja incidencia de metástasis ganglionares en este grupo. A pesar de esto, en los pacientes que presentan masa palpable o anomalías imagenológicas debe realizarse resección ganglionar axilar para control local, determinar estadio de la enfermedad, pronóstico y plan terapéutico<sup>32</sup>. En estos casos, tanto el complejo areola-pezón como el carcinoma subyacente deben extirparse. Aquellas mujeres con masa palpable, mamografía o resonancia positiva

sugestivas de malignidad deben iniciar terapia, la cual incluye biopsia, mastectomía (parcial o radical) y evaluación ganglionar sí lo amerita<sup>36</sup>.

Para concluir, el tratamiento de la EPM es variado y depende tanto de la decisión del clínico como hallazgos clínicos e imagenológicos, las posibilidades para el manejo pueden ser: mastectomía parcial o radical, cirugía conservadora con o sin radioterapia asociado a resección ganglionar y radioterapia en combinación con la cirugía para mejorar resultados<sup>32</sup>.

## Conclusiones

La enfermedad de Paget mamaria es una condición clínica maligna, definida por una lesión de características inflamatorias, que puede variar desde síntomas como prurito y dolor hasta la descamación, ulceración e incluso destrucción del complejo areola-pezones. En la gran mayoría de casos, la EPM se relaciona con un cáncer de seno subyacente e invasivo en un porcentaje representativo; factores que se deben tener en cuenta para el manejo definitivo, ya sea quirúrgico (mastectomía con o sin disección de ganglios axilares) o conservador.

Es importante que el médico considere durante la exploración física, desde la consulta inicial, los distintos diagnósticos diferenciales y la pertinente remisión al especialista, para no retrasar el diagnóstico, ya que podría empeorar el pronóstico y la evolución de esta patología.

## Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés

## Referencias bibliográficas

1. Albarracín CT, Baldewijns M, Lester SC. Paget disease of the breast. En: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast Tumours, 5ta Ed. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, Lyon; 2019.
2. Zhao Y, Sun HF, Chen MT, Gao SP, Li LD, Jiang H lin, et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes in Paget disease: a SEER population-based study. *Cancer Med*. 2018;7(6):2307-18.
3. Paget SJ. On Disease of the Mammary Areola Preceding Cancer of the Mammary Gland. *BARTHOLOMEW'S HOSPITAL REPORTS*. 1874;10:303-4.
4. Sabel M, Weaver D. Paget disease of the breast [Internet]. UpToDate: Chen W; 2018. Available from: [https://www.uptodate.com.aure.unab.edu.co/contents/paget-disease-of-the-breast?search=paget+disease+of+the+breast&source=search\\_result&selectedTitle=1~23&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com.aure.unab.edu.co/contents/paget-disease-of-the-breast?search=paget+disease+of+the+breast&source=search_result&selectedTitle=1~23&usage_type=default&display_rank=1)
5. Breast Cancer [Internet]. World Health Organization: 2020

[cited 2020 May 7]. Available from: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>

6. Cifras y estimaciones de cáncer en el mundo [Internet]. The Global Cancer Observatory: 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-factsheets.pdf>
7. Lopes LL, Soares I, Soares L, Enokihara M, Michalany A, Matsunaga N. Mammary and extramammary Paget's disease. *An Bras Dermatol*. 2015;90(2):225-31.
8. Karakas C. Paget's disease of the breast. *J Carcinog [Internet]*. 2011; 10:31. Available from: <http://www.carcinogenesis.com/text.asp?2011/10/1/31/90676>
9. Owusu-Brackett N, Menon PD, Nazarullah A, Jatoti I, Elmi M. Bilateral Paget's Disease of the Breast in a Patient with CHEK2 Mutation. *Eur J Breast Health*. 2020;16(2):152-154
10. Babu B, Dev B, Mohanapriya T, Sai Shalini CN. Bilateral mammary Paget disease in a young adult female. *Radiol Case Rep*. 2018;13(3):586-591.
11. Vergine M, Musella E, Gulotta E, Frusone F, Aceti V, De luca A, et al. Paget's disease of the male breast: case report and a point of view from actual literature. *G Chir*. 2018;39(2): 114-117.
12. Adams SJ, Kanthan R. Paget's disease of the male breast in the 21st century: A systematic review. *Breast*. 2016;29:14-23.
13. Gaurav A, Gupta V, Koul R, Dabas S, Sareen R, Geeta K, et al. Practical consensus recommendations for Paget's disease in breast cancer. *South Asian J Cancer*. 2018;7(2):83-86.
14. Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer*. 2006;107(7):1448-1458.
15. Yim JH, Wick MR, Philpott GW, Norton JA, Doherty GM. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol*. 1997;4(4):287-292.
16. Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(2):313-319.
17. Matamoros-Parra LJ, Vertel-Velásquez MA, Camargo-Villalba GE. Enfermedad de paget de la mama sin carcinoma ductal asociado: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obs Ginecol*. 2019;70(1):58-59.
18. Yamauchi H, J Bleiweiss I. HER2 y predicción de la respuesta a la terapia en el cáncer de mama. UpToDate [Internet]. 2020 [7 de octubre de 2020]. Disponible en: UpToDate, Post TW
19. Fu W, Lobocki CA, Silberberg BK, Chelladurai M, Young SC. Molecular markers in Paget disease of the breast. *J Surg Oncol*. 2001;77(3):171-178.
20. Schelfhout VR, Coene ED, Delaey B, Thys S, Page DL, De Potter CR. Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin-alpha, motility factor, and the HER receptor family. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(8):622-628.
21. Arafah M, Arain SA, Raddaoui EMS, Tulba A, Alkhwaja FH, Al Shedouky A. Molecular subtyping of mammary Paget's disease using immunohistochemistry. *Saudi Med J*. 2019;40(5):440-446.
22. Chaudary MA, Millis RR, Lane EB, Miller NA. Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat*. 1986;8(2):139-146.
23. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg*. 1998;187(2):171-177.
24. Marucci G, Betts CM, Golouh R, Peterse JL, Foschini MP, Eusebi V. Toker cells are probably precursors of Paget cell carcinoma: a morphological and ultrastructural description. *Virchows Arch*. 2002;441(2):117-123
25. Sapino A, Kulka J. Breast pathology. 1 ed. Berlin: Springer International Publishing; 2016.
26. Aguilera-Martínez V, Ávila-Contreras M de los Á, Pérez-Santana ME, Bautista-Piña V. Enfermedad de Paget mamaria. Reporte de un caso clínico. *Ginecol Obs Mex*. 2019;87(1): 60-66.
27. Dubar S, Boukrid M, Bouquet de Joliniere J, Guillou L, Vo QD, Major A, et al. Paget's Breast Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Front Surg*. 2017;4:51.
28. Petersson F, Ivan D, Kazakov DV, Michal M, Prieto VG. Pigmented Paget disease-a diagnostic pitfall mimicking melanoma. *Am J Dermatopathol*. 2009;31(3):223-6.
29. Franceschini G, Masetti R, D'Ugo D, Palumbo F, D'Alba P, Mulè A, et al. Synchronous bilateral Paget's disease of the nipple associated



## Enero - abril

- with bilateral breast carcinoma. *Breast J.* 2005;11(5):355-6.
30. Castillo C, Camejo N, Milans S, Bernachin J, Laviña G, Delgado L. Enfermedad de Paget mamaria: análisis clínico de un caso y revisión de la literatura. *Arch Med Interna.* 2012; 34(3):88-90.
  31. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: Mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics.* 2011;31(7):1973-88.
  32. Casimiro L, Corel J, Zaragoza V. Enfermedad de Paget mamaria Mammary. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2008;36(1):3-12.
  33. Gupta, R. K., Simpson, J., & Dowle, C. The role of cytology in the diagnosis of Paget's disease of the nipple. *Pathology.* 1996;28(3):248-250.
  34. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo

## Enfermedad de Paget Mamaria: una revisión de la literatura

- C, Hanby AM, et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer.* 2002;95(1):1-7.
35. Ikeda M, Chapel L, Helvie MA, Andersson T, Frank S. Paget Disease of the Nipple: Radiologic-Pathologic correlation. *Radiology.* 1993;189(1):89-94.
36. Tresbska-McGowan K, Terracina KP, Takabe K. Update on the surgical management of Paget's disease Katarzyna. *Gland Surg.* 2013;2(3):137-42.
37. Dominici LS, Lester S, Liao GS, Guo L, Specht M, Smith BL, et al. Current surgical approach to Paget's disease. *Am J Surg.* 2012;204(1):18-22.
38. Helme S, Harvey K, Agrawal A. Breast-conserving surgery in patients with Paget's disease. *BJS.* 2015;102(10):1167-74.