

ENFERMEDAD DE PAGET MAMARIA. CASO CLÍNICO

Mammary Paget's disease. Clinical Case

Francisco Ney Villacorta Córdova ^{(1)*}	francisco.villacorta@esPOCH.edu.ec
Shirley Alejandra Herrera Parra ⁽¹⁾	shirley.herrera@esPOCH.edu.ec
Katherine Lizbeth Jogacho Ramírez ⁽¹⁾	katherine.jogacho@esPOCH.edu.ec
Lizbeth Estefanía Tipan Sailema ⁽¹⁾	lizbeth.tipan@esPOCH.edu.ec

⁽¹⁾ Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica De Chimborazo, Panamericana sur Km 1 ½ EC060155, Riobamba, Ecuador, e-mail: www.esPOCH.edu.ec

*Correspondencia: Dr. Francisco Ney Villacorta Córdova; Docente cátedra de Emergencia, ESPOCH, Panamericana sur Km 1 ½ EC060155, Riobamba, Ecuador; Correo electrónico: franciscovillacorta.md@gmail.com; Teléfono: 0985419605

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Paget mamaria (EPM) es una forma de cáncer peculiar determinada por cambios eczematosos y ulceración en el pezón y/o la areola. Su ocurrencia es baja, es malinterpretada por otras lesiones dermatológicas, entorpeciendo su diagnóstico, elevando su diseminación y retardando su manejo terapéutico. El objetivo es dar a conocer la aparición clínica de la EPM a través de la presentación de un caso real para prevenir las graves complicaciones. **Presentación del caso:** Paciente de 56 años, sexo mujer, refiere que hace cinco meses, aproximadamente, presentó una área eritematosa en mama derecha sin causa aparente, por ello acude a facultativo en donde fue diagnosticada y tratada por micosis. Hace un mes, la lesión aumenta de tamaño, acompañado de prurito, rubor y dolor. Al no existir mejoría, acude a nuestra casa de salud; se realiza toma de muestra para biopsia incisional reportando consistente con EPM. Es transferida al servicio de cirugía oncológica, donde se le realizó un plan quirúrgico que consistió en la segmentectomía de mama derecha más un estudio transoperatorio (ETO) de los bordes para estudio inmunohistoquímico e instauración del tratamiento acorde a la paciente. **Conclusión:** Es una enfermedad atípica, en una o ambas mamas, afectando al complejo areola-pezón, para el diagnóstico se requiere de exploración física y pruebas clínicas; en el tratamiento se deberá obtener resultados de la pruebas tumorales para detectar la expresión de receptores hormonales y la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Además de ser pronóstica, puede utilizarse para diseñar planes individualizados de terapia adyuvante..

Palabras clave: Enfermedad de Paget mamaria, eritema, areola-pezón, malignidad, cáncer.

ABSTRACT

Introduction: Paget's disease of the breast (PMD) is a peculiar form of cancer determined by eczematous changes and ulceration in the nipple and/or areola. Its occurrence is low, it is misinterpreted by other dermatological lesions, hindering its diagnosis, increasing its dissemination and delaying its therapeutic management. The objective is to publicize the clinical appearance of EPM through the presentation of a real case to prevent serious complications. **Presentation of the case:** A 56-year-old female patient reports that five months ago, approximately, she presented an erythematous area on the right breast with no apparent cause, for which she went to the doctor where she was diagnosed and treated for mycosis. A month ago, the lesion increases in size, accompanied by itching, redness and pain. As there was no improvement, she went to our nursing home; A sample was taken for incisional biopsy, reporting consistent with EPM. She was transferred to the oncological surgery service, where a surgical plan was carried out that consisted of a segmentectomy of the right breast plus an intraoperative study (ETO) of the edges for an immunohistochemical study and establishment of treatment according to the patient. **Conclusion:** It is an atypical disease, in one or both breasts, affecting the nipple-areola complex, for the diagnosis physical examination and clinical tests are required; in the treatment, results of the tumor tests must be obtained to detect the expression of hormone receptors and the overexpression of HER2. In addition to being prognostic, it can be used to design individualized adjuvant therapy plans.

Keywords: Mammary Paget's disease, erythema, nipple-areola, malignancy, cancer.

» 1. Introducción

La enfermedad de Paget mamaria (EPM) es una patología clínica rara e infrecuente determinada por cambios eczematosos y ulceración en el pezón y/o la areola, llegando a alterar la epidermis de la misma (1). Es considerada como una forma especial de cáncer mamario provocado por una extensión dérmica de un carcinoma intraductal oculto de los conductos galactóforos al complejo areola-pezón (2).

Epidemiológicamente, esta enfermedad está presente en el 1 al 3% de la totalidad de los cánceres de mama (3) y alrededor del 82 al 100 % de los casos tienen que ver con cáncer de mama subyacente invasivo o in situ (1). Es mucho más frecuente en mujeres posmenopáusicas, durante la sexta década de la vida y mayormente en forma unilateral, sin descartar la posibilidad de afección bilateral (4). Los casos en hombres son extremadamente raros.

Las patologías inusuales, como la EPM, no siempre tienen la misma importancia, por lo que se desconoce de la presencia de la enfermedad cuando está presente, llegando a la interrogante de cómo diagnosticarla y tratarla. Muchas de las veces se lo hacen erróneamente con una dermatitis atópica o de contacto, psoriasis u otras lesiones dermatológicas benignas (5).

Clínicamente, el dolor, picazón y ardor son síntomas que están presentes desde el comienzo de la patología, continuando con la manifestación de una placa descamativa, eritematosa o sanguinolenta (6), son lesiones que tras el tratamiento convencional no sanan. Alrededor del 90% de los pacientes al examen físico son diagnosticados sin una masa palpable (3).

Para establecer el diagnóstico se hace una biopsia incisional de la zona invadida, consiste en un procedimiento quirúrgico para sacar una parte representativa de la lesión y llevarla a estudio histopatológico (7), aquí se muestra células epiteliales gigantes con núcleos hiper cromáticos llamados células de Paget (3).

Se acude a este método cuando la sospecha de EPM sea alta, además, se suele solicitar imágenes radiológicas con el fin de detectar carcinomas subyacentes y establecer la estadificación clínica para el posterior tratamiento.

Dentro de las opciones terapéuticas, dependiendo del estadio, existe la resección segmentaria más

examen transoperatorio (ETO) de los bordes. Esta técnica consiste en extirpar la parte del tejido dañado y sus bordes asegurándose de eliminar totalmente el tejido maligno, le permite a la mujer conservar la mayoría de su mama (8).

Los segmentos a extirpar dependen del tamaño, extensión, lugar del tumor y porción de tejido afectado. Luego, el tejido de los bordes debe ser examinado histológicamente para descartar la existencia de células malignas y obtener "bordes negativos". Un borde positivo es un indicador de presencia de malignidad en la zona, con mayor aumento de recidivas locales (9, 10). Comúnmente, esta técnica va seguida de tratamiento adyuvante como radioterapia, quimioterapia o terapia hormonal para evitar recaídas (11, 12).

Por la baja incidencia de estos casos es muy común llegar a un diagnóstico erróneo y un manejo inadecuado que termina en un pronóstico indeseable, recayendo ahí la importancia del siguiente caso clínico. El objetivo es dar a conocer la aparición clínica de la EPM a través de la presentación de un caso real para prevenir las graves complicaciones derivadas no sólo de la diseminación de la misma sino también de su sintomatología que amenazan la vida del paciente.

» 2. Timeline/ línea cronológica

Cinco meses atrás: paciente presentó un área eritematosa en mama derecha sin causa aparente.

Un mes atrás: la lesión aumenta de tamaño, acompañado de prurito, rubor y dolor.

19/06/20: Asiste a nuestra casa de salud al servicio de dermatología ya que no presenta mejoría alguna, le realizan una biopsia incisional, se reporta consistente con enfermedad de Paget y es transferida a servicio de cirugía oncológica.

» 3. Información del paciente

Paciente de 56 años de edad, sexo mujer, reconocida como mestiza, ama de casa y en unión libre. Refiere que hace cinco meses, aproximadamente, presentó un área eritematosa en mama derecha sin causa aparente, por lo que acude a facultativo en donde fue diagnosticada y tratada por micosis.

Hace un mes, la lesión aumenta de tamaño, acompañado de prurito, rubor y dolor por lo que nuevamente acude a facultativo y le dan

tratamiento tópico más analgesia. Al no existir mejoría, la paciente acude a nuestra casa de salud, al servicio de dermatología para ser valorada; se realiza toma de muestra para biopsia incisional reportando consistente con Enfermedad de Paget el 19 de junio del 2020. Con estos resultados es transferida al servicio de cirugía oncológica en donde se solicitan exámenes de imagen para determinar la conducta a seguir.

Antecedentes patológicos personales: patología tiroidea diagnosticada hace 11 años sin tratamiento y cistopexia como antecedente quirúrgico. Antecedentes gineco-obstétricos: menarquia: 11 años, menopausia: 40 años, vida sexual activa: 20 años, gestas: tres, partos: tres, abortos: cero, cesárea: cero. Antecedentes patológicos familiares: madre fallecida con EPOC, abuelo materno fallecido con linfoma no folicular, hermano con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 y tío fallecido con cáncer de vía biliar.

➤ 4. Examen físico

4.1. Exploración general

Se evidencia paciente normolínea que deambula sin dificultad, consciente y orientada. Facies y marcha sin procesos patológicos. Piel: textura, humedad, color y elasticidad normales, propia de su edad y raza. Mucosas húmedas y normocoloreadas.

4.2. Exploración por aparatos

Cabeza: Normocefalica. Oídos: conducto auditivo externo permeable. Ojos: pupilas reactivas e isocóricas. Nariz: central, simétrica, fosas nasales permeables. Boca: mucosas orales húmedas, orofaringe no congestiva. Cuello: cilíndrico, flexible a los movimientos activos y pasivos, sin adenopatías. Tórax: simétrico, no abombamientos ni retracciones. Regiones axilares: no adenopatías. Corazón: ruidos cardiacos rítmicos, no soplos. Pulmones: murmullo vesicular normal, no soplos, ni estertores. Abdomen: suave, sin dolor superficial o profunda a la palpación, ruidos hidroaéreos presentes. Región Genital: de características normales. Mamas: la unión escamo celular de la mama derecha se extiende desde el borde de la areola 4x3 cm de longitud, placa eritematosa, descamativa, no se palpan nódulos, ni masas intramamarias. Extremidades: normales, movilidad conservada, no edemas.

➤ 5. Evaluación diagnóstica

5.1. Exámenes complementarios

5.1.1. Hemograma

Leucocitos 5 690 unidades/Litro (u/L), segmentarios 52.4%, hemoglobina 14.8 gramos/decilitros (g/dL), hematocrito 43.1%, tiempo de protrombina (TP) 12.7 segundos, tiempo parcial de tromboplastina (TTP) 24.5 segundos e International Normalized Ratio (INR) 0.94.

5.1.2 Química sanguínea

Glucosa 99 mg/dL, urea 28 miligramos decilitros (mg/dL) y creatinina 0.67 mg/dL.

5.1.3 Electrolitos

Sodio 143 miliEquivalente/Litro (mEq/L) y potasio 4.7 mEq/L.

5.1.4. Perfil tiroideo

Hormona estimulante de tiroides (TSH) 24.53 miliunidades/Litro (mU/L), triyodotironina total (T3) 1.20 nanomoles/Litro (nmol/L), tiroxina total (T4) 0.89 nanogramos/decilitro (ng/dL).

5.1.5 Exámenes de imagen

En la radiografía estándar de tórax no existen hallazgos patológicos, en el ultrasonido de mama de acuerdo a la clasificación de Breast Imaging-Reporting and Data System (BIRADS) la paciente se encuentra con BIRADS I, normal; mientras que en la mamografía bilateral se encuentra en BIRADS II la cual corresponde a una patología benigna.

5.1.6 Marcadores tumorales

CA 15-3: 5.7 unidades/mililitro (U/ml), normal.

5.1.7 Biopsia incisional

La biopsia incisional del área del pezón y areola realizada en la paciente es consistente con la enfermedad de Paget. Debido a que en su estudio anatomopatológico se reportó células grandes con un núcleo grande más un prominente nucléolo que se distribuyen a la piel por la parte basal y un citoplasma claro abundante.

Como podemos evidenciar, inicialmente con las manifestaciones clínicas y el examen físico se establecieron diagnósticos presuntivos como la enfermedad de Paget de seno y patologías

malignas tales como la enfermedad de Bowen y el carcinoma basocelular.

Recordemos los factores de riesgo como la edad de la paciente, 56 años, los antecedentes patológicos familiares de linfoma y cáncer; además, los exámenes de gabinete constituyen el pilar del diagnóstico. Para nuestro caso, son evidentes los exámenes de laboratorio con TTP disminuido y un perfil tiroideo con TSH elevada, T3 normal y T4 bajo es decir un hipotiroidismo mal controlado que también se presentan en estos casos. Cabe señalar que los valores de hemograma, química sanguínea y electrolitos se encuentran dentro de los parámetros normales. Además, se reportó el marcador tumoral CA 15-3 también en rangos normales; en conjunto con los exámenes de imagen como una radiografía sin hallazgos patológicos, ultrasonido de mama con BIRADS I- normal y la mamografía bilateral con BIRADS II-benigna permiten excluir de patologías malignas del seno.

Además, lo más importante a la hora de determinar el diagnóstico definitivo fue la biopsia incisional, en el estudio anatomopatológico se obtiene células grandes con núcleos grandes y nucléolos prominentes, citoplasma claro e infiltración de epidermis característicos de la enfermedad de Paget de mama a diferencia de la enfermedad de Bowen que las células son grandes con citoplasma y principalmente se encuentran en las capas altas de la epidermis con queratinización individualizada.

Es así que mediante los hallazgos en la clínica, en los marcadores tumorales y en la biopsia incisional de pezón y areola con su respectivo estudio anatomopatológico se establece el diagnóstico definitivo de enfermedad de Paget mamaria.

» 6. Intervención terapéutica

El manejo del paciente se basó en un tratamiento quirúrgico que consiste en la resección segmentaria más un estudio transoperatorio (ETO) de los bordes.

» 7. Seguimiento y resultados

Con el diagnóstico y manejo de Enfermedad de Paget de mama, la paciente presenta una evolución satisfactoria, por la cual es dada de alta médica del área de dermatología en la misma durante su estancia hospitalaria no se

presentaron eventos adversos. Además se solicita controles programados para revisión de su herida quirúrgica y control de la lesión.

Finalmente, es transferida al servicio de cirugía oncológica quien también solicita exámenes de imagen para determinar conducta a seguir.

De acuerdo al Instituto Nacional del Cáncer (NIH), la enfermedad de Paget de seno posee un pronóstico dependiente del estadio tumoral (tamaño del tumor, estado ganglionar y presencia o no de enfermedad metastásica) y la presencia de masas palpables en el seno. Entonces, en nuestra paciente al descartar las masas palpables y el cáncer de mama, tendría un pronóstico más favorable con una supervivencia a cinco años del 82.6% (12).

» 8. Discusión

La enfermedad de Paget mamario para algunos autores representa el 0.7 y el 4.3% de casi todos los cánceres de mama, que se presenta en personas mayores de 50 años, con edades medias de aparición de 69 años en hombres y 62 en mujeres, aunque excepcionalmente puede observarse en pacientes jóvenes (13, 14).

Esta enfermedad suele ser infrecuente y comprende aproximadamente del 1 al 3% de los tumores de mama (15).

El sello distintivo de la Enfermedad de Paget se caracteriza por iniciar frecuentemente por el pezón, a la vez se extiende a la areola y rara vez afecta la piel circundante. Se manifiesta típicamente con síntomas tempranos de eritema e irritación con prurito asociado, asimismo un signo de presentación es la secreción serosa o sanguinolenta a través del pezón, y en etapas tardías aparece ulceración y destrucción del pezón. Suele ser unilateral, y rara vez bilateral (16). Rara vez se puede observar retracción del pezón puesto que puede ocurrir en estadios avanzados de la enfermedad. Actualmente alrededor del 97% de los casos de la enfermedad de Paget mamaria se relaciona con neoplasia maligna, que se evidencia como masas palpables, alteración en la mamografía o ambas (17).

Se debe realizar una evaluación preoperatoria cuidadosa mediante examen físico completo de mama y axila por medio de la palpación y obtener un diagnóstico histopatológico precoz de la secreción con citología por raspado de pezón/

piel o por punción total del espesor o biopsia en forma de cuña de la zona afectada (18, 19).

Además es necesario evaluar cualquier masa subyacente con mamografía, ecografía mamaria, ultrasonografía y también una biopsia con aguja gruesa, si es necesario. Si en las muestras obtenidas se manifiestan células de Paget, ya sea por medios convencionales, por inmunohistoquímica (IHQ) se puede diagnosticar la Enfermedad de Paget del pezón (18).

El diagnóstico diferencial incluye alteraciones dermatológicas como el eccema alérgico, dermatitis por contacto y dermatitis pos radioterapia, adenoma del pezón, liquen simple crónico, psoriasis y algunas neoplasias malignas como: la enfermedad de Bowen, carcinoma basocelular y, en pacientes con pigmentación, melanoma maligno (17).

Según la Organización Mundial de la Salud, la característica patognomónica principal de la EP es la infiltración neoplásica del epitelio escamoso del pezón a causa de células epiteliales glandulares malignas, denominadas células de Paget (20). Morfológicamente son células grandes con un citoplasma pálido a claro y un núcleo hipercrómico, estas células en tejido dañado son más numerosas en las capas epidérmicas inferiores, donde forman estructuras casi similares a glándulas con una luz central.

Además comparten características con las células epiteliales de las glándulas sudoríparas apocrinas y son positivas en tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS), un tinte que marca los polisacáridos neutros (21).

En el estudio de inmunohistoquímica, se suele encontrar células de Paget que expresan citoqueratinas epiteliales de tipo glándula simple, marcadores tumorales como antígeno carcinoembrionario (CEA) y Mucin 1; las oncoproteínas Her2, Cyclin D1 y p21; así como otros marcadores como el receptor de andrógenos (AR), antígeno de membrana epitelial (EMA), proteína del líquido de la enfermedad quística macroscópica (GCDP-15), GATA3, 12 y p16. Aunque la EPM se puede diagnosticar histológicamente, su patogenia en gran parte suele ser desconocida (22).

La patogenia de la enfermedad de Paget mamaria se explica en dos teorías:

Teoría Epidermotrópica: nace del adenocarcinoma mamario subyacente, epitelio ductal neoplásico células que migran por medio del sistema ductal de la mama hacia la capa superficial llamada epidermis del pezón. La propagación de las células de Paget a la epidermis de la punta desde el sistema de conductos puede estar mediada a través del factor motilidad el cual ejerce su efecto mediante el receptor HER2 (20). Es considerada una de las teorías más aceptada por presentar carcinoma subyacente en gran parte de los casos de EMP (6).

Teoría de la transformación: la epidermis y los queratinocitos en el pezón se transforman en células de Paget malignas y ese hecho representa un carcinoma epidérmico in situ, independientemente de cualquier carcinoma de un conducto ductal subyacente (16).

Respondiendo al objetivo trazado, en nuestro caso la paciente, al inicio de la enfermedad refiere que hace más o menos 5 meses sin causa aparente presentó área eritematosa en mama derecha por lo cual recibió tratamiento para micosis, luego de un mes la lesión aumenta de tamaño acompañado de prurito, rubor y dolor por lo que acude nuevamente al facultativo, recibiendo tratamiento tópico y analgesia.

Al no ver mejoría asiste a nuestra casa de salud al servicio de dermatología en el cual se evidenció al examen físico área eritematosa en mama derecha en unión escamo celular, acompañado de prurito, rubor y dolor, por lo que se solicita biopsia incisional por sospecha de lesión tumoral en mama derecha y con la cual se pudo constatar células de Paget determinando como diagnóstico Enfermedad de Paget de mama derecha. Después los oncólogos llegaron a un consenso y se realizó un plan con segmentectomía de una parte del pezón de mama derecha más el examen transoperatorio del borde de la mama afectada. Por consiguiente enviar la muestra obtenida a laboratorio para estudios inmunohistoquímicos.

La clasificación molecular del cáncer de mama se establece por el inmuno fenotipo de las células tumorales para estudios de inmunohistoquímica mediante cuatro marcadores que incluyen los receptores de estrógenos, receptores de progesterona, índice mitótico Ki-67 y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her-2) (23). En base a esto se divide en cuatro grupos básicos que se relacionan con la

positividad de las células para los receptores de estrógenos, progesterona y del anticuerpo Her-2. Un gran inconveniente es que son estudios complejos, de costo elevado, no reembolsados, por lo cual no son disponibles en la mayoría de los países (24).

La clasificación tumoral está comprendida por la Luminal A, Luminal B, Her-2 neu y basal likeos, las luminales presentan mayores tasas de sobrevida libre, sobrevida total y sobrevida libre de metástasis a distancia de la enfermedad. A pesar de ello, el luminal B se comporta peor que el luminal A con sobrevidas menores. El subtipo triple negativo presenta el peor comportamiento de todos, con niveles altos de riesgo de recurrencia y muerte temprana debido a la enfermedad, al igual que mala respuesta al tratamiento. El subtipo HER-2 positivo no luminal, a pesar de poseer un mal comportamiento biológico, tiene tratamiento farmacológico dirigido, lo que hace que los pacientes tengan diferentes opciones de manejo relativamente óptimas que se traducen en mejores sobrevidas al igual que mayor porcentaje de respuesta patológica completa, en comparación con los triples negativos (25).

Todas las mujeres con cáncer de mama no metastásico de diagnóstico reciente deben someterse a pruebas tumorales para detectar la expresión de receptores hormonales y la sobreexpresión de HER2 (26). Además de ser pronostica, esta información puede utilizarse para diseñar planes individualizados de terapia adyuvante.

Los estudios de expresión génica han identificado varios subtipos distintos de cáncer de mama que difieren notablemente en el pronóstico. Los principales grupos son los relacionados con la expresión del receptor de estrógenos (el grupo luminal), la expresión de HER2 y un grupo único de genes denominado grupo basal (27).

Tanto la edad más joven como la más avanzada en el momento del diagnóstico se asocian a un peor pronóstico (28). Además, las mujeres afroamericanas tienen peor pronóstico que las blancas, incluso después de controlar las características de la enfermedad en el momento de la presentación (29).

Entre los factores patológicos, el estadio tumoral (tamaño del tumor, estado ganglionar y presencia o no de enfermedad metastásica) es el indicador pronóstico más importante (30).

El recuento de células tumorales circulantes (CTC) es pronóstico para las mujeres con cáncer de mama precoz no metastásico. Sin embargo, no está claro cómo puede utilizarse esta información para guiar la atención clínica, y no medimos de forma rutinaria las CTC en esta población (31).

En conclusión, la Enfermedad de Paget es una patología poco frecuente que se caracteriza por aparecer en el pezón la cual se extiende hacia la areola y en ocasiones puede causar lesión en la piel circundante, su diagnóstico se realiza mediante exploración física y pruebas complementarias. Además se tomará en cuenta la clasificación molecular y tumoral ya que dependiendo del tipo que presente se establecerá el tratamiento de elección y pronóstico de dicha enfermedad.

» 9. Perspectiva del paciente

La paciente evolucionó satisfactoriamente después de la segmentectomía de una parte del pezón de mama derecha más el examen transoperatorio del borde de la mama afectada. Por lo que el manejo se basó en seguimiento del paciente, el control de vida, marcadores tumorales y así mediante los resultados inmunohistoquímicos poder determinar la terapéutica y pronóstico de la paciente.

» 10 Agradecimientos

Agradecemos la cooperación de nuestro docente Francisco Villacorta, así como de todos aquellos compañeros que ayudaron en la colaboración de este artículo.

» 11. Consideraciones éticas

El presente caso clínico se publica después de haberse verificado la obtención del consentimiento informado del paciente en cuestión.

» 12. Conflicto de interés

Los autores no refieren conflicto de interés para la realización de este trabajo.

» 13. Limitación de responsabilidad

Todos los puntos de vista expresados en este artículo son de entera responsabilidad de los autores y no de la institución a la que pertenecen.

» 14. Fuentes de apoyo

Ninguna.

15. REFERENCIAS

1. Xu L, Yin S, Wang S, Feng J, Liu L, Liu G, et al. Prevalence of mammary Paget's disease in urban China in 2016. *Sci Rep* [Internet] diciembre de 2021 [citado 28 de nov 2022]; 11 (1): p.2572. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41598-021-82146-y>
2. Torres L, Puerto J, Caballero N. Enfermedad de Paget bilateral de la mama. Presentación inusual de un caso. *Revista Finlay* [Internet] 2021 [citado 28 de nov 2022]; 11 (4): p.456-61. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v11n4/2221-2434-rf-11-04-456.pdf>
3. Choridah L, Sari WK, Dwianingsih EK, Widodo I, Suwardjo, Anwar SL. Advanced lesions of synchronous bilateral mammary Paget's disease: a case report. *J Med Case Reports* [Internet] diciembre de 2020 [citado 28 de nov 2022]; 14 (1): p.119. Disponible en: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-020-02442-5>
4. Gutiérrez L, Centurión I, Rivelli V, Gorostiaga G, Celias L, Montoya C, et al. Enfermedad de Paget de la mama. Reporte de caso. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica* [Internet] 2021 [citado 29 de nov 2022]; 19(3): p.281-4. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2021/dcm213l.pdf>
5. Pu Q, Zhao Q, Gao D. Local recurrence of mammary Paget's disease after nipple-sparing mastectomy and implant breast reconstruction: a case report and literature review. *World J Surg Onc* [Internet] 6 de septiembre de 2022 [citado 29 de nov 2022]; 20 (1): p.285. Disponible en: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-022-02746-4>
6. Maharjan R, Shrestha S, Shakya P, Kharel S, Shrestha AK, Singh M. Paget's disease of nipple with dermal invasion: A case report. *Cancer Reports* [Internet] agosto de 2022 [citado 29 de nov de 2022]; 5 (8). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cnr2.1572>
7. Gómez-Espinosa F, Onofre-Castillo JJ, Putz-Botello MD. Correlación de hallazgos histopatológicos entre biopsias percutáneas guiadas por métodos de imagen y biopsia excisional en patología de la mama. *ARM* [Internet] 10 de noviembre de 2020 [citado 29 de nov de 2022]; 19 (4): p.4219. Disponible en: http://www.analesderadiologiamexico.com/frame_esp.php?id=116
8. García J, Morales G, García M. Cáncer de mama: una revisión para el cirujano general. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento* [Internet] 2020 [citado 29 de nov de 2022]; 4(2): p.236-49. Disponible en: [https://doi.org/10.26820/recimundo/4.\(2\).mayo.2020.236-249](https://doi.org/10.26820/recimundo/4.(2).mayo.2020.236-249)
9. Camarillo A, Maytorena G, Olgún V, Coutiño M. Factores asociados con bordes quirúrgicos positivos en pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora. *Ginecol Obstet Mex* [Internet] 2022 [citado 29 de nov de 2022]; 89 (9): p.696-703. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0300-90412021000900696&script=sci_arttext
10. Tasli F, Cavdar D, Keceli SD, Zengel B, Adibelli ZH, Dal G, et al. The Importance of the Pathological Perspective in the Management of the Invasive Lobular Carcinoma. Hu T, editor. *The Breast Journal* [Internet] 26 de septiembre de 2022 [citado 30 de ene de 2023]; 2022:1-7.
11. Lozano Chicas LK, Jerez R, Alger J. Resultado oncológico de cirugía conservadora con adyuvancia en cáncer de mama, Hospital San Felipe, Tegucigalpa. *RMH*. [Internet] 29 de diciembre de 2020 [citado 29 de nov de 2022]; 88(2):104-9. Disponible en: <https://www.camjol.info/index.php/RMH/article/view/11491>
12. Xia LY, Xu WY, Hu QL. Survival outcomes after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in breast ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Sci Rep*. [Internet] 22 de noviembre de 2022 [citado 30 de ene de 2023]; 12(1):20132.

13. Arias A, Vargas J. Enfermedad de Paget. A propósito de un caso. *Multimed*. [Internet] 2020 [citado 29 de nov de 2022]; 24(1):181-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182020000100181
14. Dávila-Zablah YJ, Garza-Montemayor M. Enfermedad de Paget, una forma especial de cáncer mamario: hallazgos clínicos, de imagen y patológicos. Revisión de seis casos. *ARM*. [Internet] 29 de enero de 2019 [citado 30 de ene de 2023]; 17(3):1484.
15. Kar H, Altındağ SD, Etit D, Yiğit S, Acar N, Tekin Dal MA, et al. Clinicopathological features of mammary Paget's disease: a single-center experience in Turkey. *Turk J Med Sci*. [Internet] 13 de diciembre de 2021 [citado 29 de nov de 2022]; 51(6):2994-3000. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34493033/>
16. Pourmoussa AJ, Mautner SK, Nasser-Nik N, Lampen-Sachar K. Invasive Paget's Disease of the Breast: Rash or Recurrence? *Cureus* [Internet]. 2 de noviembre de 2021 [citado 29 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/71558-invasive-pagets-disease-of-the-breast-rash-or-recurrence>
17. Aguilera V, Ávila M de los Á, Pérez M, Bautista V. Enfermedad de Paget mamaria. Reporte de un caso clínico. *Ginecol Obstet Mex*. [Internet] 2019 [citado 29 de nov de 2022]; 87(1):60-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2019/gom191h.pdf>
18. Cai S, Wang H, Zhu Q, Li J, Sun Q, Jiang Y. Clinical and sonographic features of nipple lesions. *Medicine*. [Internet] abril de 2020 [citado 29 de nov de 2022]; 99(15):e19728. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282731/>
19. Bretón Gómez GA, Vargas Rueda JJ, Jeréz Galeano JG, Garzón González MC, Jordan Mena EF. Enfermedad de Paget mamaria: revisión de la literatura. *Rev Medicas UIS* [Internet]. 2 de junio de 2021 [citado 30 de enero de 2023]; 34 (1). Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/12247>
20. Akishima-Fukasawa Y, Honma N, Ogata H, Akasaka Y, Mikami T. Angiogenesis in mammary Paget disease: histopathological analyses of blood vessel density and angiogenic factors. *Diagn Pathol*. [Internet] diciembre de 2020 [citado 29 de nov de 2022]; 15(1):75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527320/>
21. 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 Obstet Ginecol* [Internet] 29 de marzo de 2019 [citado 30 de nov 2022]; 70(1):58. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/3193>
22. Song Y, Guerrero-Juarez CF, Chen Z, Tang Y, Ma X, Lv C, et al. The Msi1-mTOR pathway drives the pathogenesis of mammary and extramammary Paget's disease. *Cell Res* [Internet] octubre de 2020 [citado 30 de nov 2022]; 30(10):854-72. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0334-5>
23. Horvath E. Subtipos moleculares del cáncer mamario - lo que el radiólogo dedicado a imágenes mamarias debe saber. *Rev chil radiol*. [Internet] Abril de 2021 [citado 30 de ene de 2023]; 27(1):17-26.
24. Montes Arcón PS. Utilidad e importancia de la inmunohistoquímica en el diagnóstico integral del cáncer de mama. *Atención Familiar*. [Internet] 28 de junio de 2022 [citado 30 de ene de 2023]; 29 (3):196.
25. Toro-Castaño PA, Pava-De Los Ríos J, Celis-Montoya C, Chica-Gómez S, Mejía-Jiménez AF, Villegas-Jaramillo M, et al. Predominio del subtipo molecular luminal B en un grupo de mujeres con cáncer de mama infiltrante del eje cafetero de Colombia: análisis por técnica de inmunohistoquímica. *Rev Médica Risaralda* [Internet]. 29 de diciembre de 2022 [citado 30 de enero de 2023]; 28(2). Disponible en: <https://revistas.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/25015>

26. Jang N, Kang S, Bae YK. Mammary Paget's disease without underlying malignancy of the breast. *Yeungnam Univ J Med* [Internet] 30 de junio de 2018 [citado 30 de nov 2022]; 35(1):99-103. Disponible en: <http://e-yujm.org/journal/view.php?doi=10.12701/yujm.2018.35.1.99>
27. Zhang M, Meng X, Guo C, Liu J, Xing Z, Wang X, et al. Clinicopathological Relevance and Prognostic Value of Androgen Receptor in Mammary Paget's Disease with Underlying Invasive Ductal Carcinoma. *Oncol Res Treat* [Internet] 2020 [citado 30 de nov 2022]; 43(7-8):346-53. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/507893>
28. Owusu-Brackett N, Chen J, Li Y, Fisher JL, Bhattacharyya O, Obeng-Gyasi S. Examining racial differences in treatment and survival among patients with Paget's disease of the breast. *Surgery* [Internet] octubre de 2022 [citado 30 de nov 2022]; S0039606022007139. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606022007139>
29. 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* [Internet] junio de 2018 [citado 01 de dic 2022]; 7(6):2307-18. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.1475>
30. Arafah M, Arain SA, Raddaoui EMS, Tulba A, Alkhawaja FH, Shedoukhy AA. Molecular subtyping of mammary Paget's disease using immunohistochemistry. *SMJ* [Internet] mayo de 2019 [citado 01 de dic 2022]; 40(5):440-6. Disponible en: <https://smj.org.sa/lookup/doi/10.15537/smj.2019.5.23967>
31. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet] junio de 2022 [citado 01 de dic 2022]; 20(6):691-722. Disponible en: <https://jncn.org/view/journals/jncn/20/6/article-p691.xml>