

## Enfermedad de Paget mamaria

### *Mammary Paget's disease*

L. Casimiro, JJ Vilata Corell, V. Zaragoza Ninet

Consorcio Hospital General Universitario Valencia. Servicio de Dermatología. Universitat de València.

#### Correspondencia:

Lucía Martínez Casimiro

Consorcio Hospital General Universitario Valencia

Servicio de Dermatología. Universitat de València

Av. Tres Cruces, s/n - 46014 Valencia. España

Tel.: (+34)961972000 (extensión 52119)

Fax: (+34)961972130

e-mail: lumarca@comv.es

#### Resumen

La enfermedad de Paget mamaria es una entidad rara que se asocia casi en el 100% de los casos a un cáncer de mama subyacente. Fue descrita clínicamente por Velpeau en 1856 pero la asociación con un cáncer de mama subyacente la realizó Sir James Paget en 1874.

Dos hipótesis han intentado explicar su origen, la teoría epidermotropa, la más secundada y la teoría de la transformación *in situ*.

La enfermedad de Paget se caracteriza con diferentes cambios en el pezón y areola de la mama afecta, con el aspecto de un eccema, ulceración o retracción. En el 50% de los pacientes se hallará una masa palpable subyacente, siendo la afectación bilateral rara.

Histológicamente las células de Paget son intraepidérmicas, sin puentes intercelulares, redondeadas, de citoplasma claro abundante y núcleo hiperclomático. El PAS y CEA positivos.

Para confirmar el diagnóstico se debe hacer una biopsia profunda de pezón y areola junto con inmunohistoquímica y completar el estudio con diversas técnicas de imagen como mamografías o ecografías. El diagnóstico diferencial se realizará con el eccema, carcinoma basocelular o melanoma. El pronóstico depende de la presencia o no de masa subyacente y ganglios afectados.

El tratamiento clásico ha sido la mastectomía con disección axilar pero actualmente se plantean tratamientos conservadores en casos sin masa subyacente.

(L. Martínez Casimiro, JJ Vilata Corell, V. Zaragoza Ninet. Enfermedad de Paget mamaria. Med Cutan Iber Lat Am 2008;36(1):3-12)

**Palabras clave:** Paget mamario, carcinoma de mama, eccema, biopsia, mastectomía.

#### Summary

*Mammary Paget's disease is an uncommon condition that is associated with an underlying breast carcinoma in up to 100% of the cases. The clinical entity was first described by Velpeau in 1856 but the relationship with an underlying breast cancer was recognized by Sir James Paget in 1874.*

*Two main hypotheses have tried to explain its nature and origin, the epidermotropic theory is the most supported one, and the second theory is the in situ malignant transformation from existing cells.*

*Paget's disease presents as a distinct changes in the nipple and areola of the involved breast like eczema, ulceration or retraction. Approximately half of the patients will have a palpable underlying breast mass, and bilateral lesions are exceptional.*

*Paget's cells, are large round intraepidermal cells with abundant clear pale cytoplasm and enlarged pleomorphic an hyperchromatic nuclei, which do not form intercellular bridges. Their cytoplasm are PAS and CEA positive.*

*To confirm the diagnosis we have to make a full thickness biopsy of the nipple and areola with confirmatory stains and we can complete the study with different imaging methods like mammography or ultrasound examination. The differential diagnosis may include chronic eczema, basal cell carcinoma, or malignant melanoma. Prognosis depends on the presence or not of a palpable mass and lymph node involvement.*

*The traditional treatment has been mastectomy with axillary lymph node dissection but now physicians are questioning the need for modified radical mastectomy in cases of Paget's disease of the breast without an associated breast cancer.*

**Key words:** mammary Paget, breast carcinoma, eczema, biopsy, mastectomy.

## Aspectos históricos

El característico eritema y cambios eccematosos del pezón en la enfermedad de Paget mamaria (EPM) fue primeramente descrita por Velpeau en 1856[1], pero no fue hasta 1874 cuando el cirujano y patólogo inglés Sir James Paget se refirió a “una enfermedad de la areola mamaria que precede al cáncer de la glándula mamaria”; en 15 mujeres afectas de una patología eccematosa del pezón y de la areola, resistente a los tratamientos habituales[2].

Fue denominada dermatitis papilar maligna, por George Thin, tras ser el primero en estudiar su histología y identificar las células de Paget como malignas[3]; aunque posteriormente pasó a denominarse enfermedad de Paget[4]. En 1904 Jacobeus implicó el cáncer intraductal en la etiología de la enfermedad de Paget mamaria[5].

Estos hallazgos fueron apoyados por Muir and Inglis, quienes describieron ductos mamarios que contenían células tumorales las cuales conectaban aparentemente con los pezones suprayacentes conteniendo células de Paget, dando lugar al sustrato de la teoría epidermótopa[6-8].

## Epidemiología

La EPM supone entre el 0,7 y el 4,3% de todos los cánceres mamarios y afecta casi exclusivamente a mujeres entre los 24 y los 84 años, con edad media de 55,3 a 64,3 años según las series publicadas[9]; con un pico de incidencia 10 años superior al cáncer de mama invasivo[10]. En dos ocasiones se ha informado de su aparición sobre un pezón supernumerario[11]. Asimismo se ha descrito su aparición sobre una mama previamente radiada [12] o tras cirugía conservadora[13, 14]. También se ha observado la afectación sincrónica bilateral asociada a carcinoma de mama bilateral en presencia o no, de alteraciones en la mamografía y ecografía.

La mayoría de los casos de EPM se asocian con un carcinoma *in situ* o un carcinoma ductal infiltrante subyacente[15, 16]. La mayor parte de los casos de EPM se ha descrito en núlparas en comparación con otras mujeres con cáncer de mama[17]. De todos los cánceres de mama, 1% se da en varones, de ahí que la EPM sea extremadamente rara en varones.

En 1969, Crichlow y Czernobilsky recopilaron 11 casos de EPM en varones y aportaron 2 propios[18]. Cerca de 50 casos de EPM en varones se han descrito en la literatura médica[19]. Entre la presentación de los síntomas y el diagnóstico definitivo es de unos 8 años en el hombre en comparación con los 12-14 meses de la aparición de síntomas y diagnóstico en la mujer[20].

## Etiopatogenia

Hay dos hipótesis principales que han intentado explicar su naturaleza y origen siendo la teoría epidermótopa la más aceptada. La teoría epidermótopa postula que las células de Paget son, en origen, células ductales cancerosas que han migrado a lo largo de la membrana basal de los ductos suprayacentes hacia la epidermis del pezón. Esta teoría se apoya por la presencia de un carcinoma subyacente en la mayoría de los pacientes. Además, las células de Paget presentan una inmunorreactividad semejante a la de las células del carcinoma ductal subyacente frente a antígenos de membrana como: caseína, citoqueratina, CEA, HMFG-1 y 2; lectinas, etc.[21, 22].

Diversos estudios han considerado que la Heregulina- $\alpha$  es un factor de motilidad producido y secretado por los queratinocitos epidérmicos normales y que esto juega un papel principal en la patogenia de la EPM. Las células de Paget y las del cáncer de mama subyacente sobreexpresan receptores para la Heregulina- $\alpha$ : el HER2/NEU y correceptores: HER3 y/o HER4 que uniéndose a la Heregulina- $\alpha$  dan lugar a la quimiotaxis de las células del cáncer de mama hacia la epidermis del pezón suprayacente.

La proteína NEU (c-erbB2 oncoproteína) es sobreexpresada en aproximadamente un 20% de los carcinomas invasivos, 50% de los ductales *in situ* y en más del 90% de EPM[23, 24]. La sobreexpresión de la oncoproteína c-erbB2 es causada por la amplificación del gen ERBB2. La inmunoterapia con Trastuzumab (Herceptina) usada en pacientes con carcinoma ductal invasivo puede ser también efectivo en pacientes con EPM[25].

La segunda teoría es la que postula la transformación maligna *in situ* o degeneración a partir de células preexistentes. Esta teoría considera a las células de Paget como quera-



Figura 1. Enfermedad de Paget afectando pezón y areola.



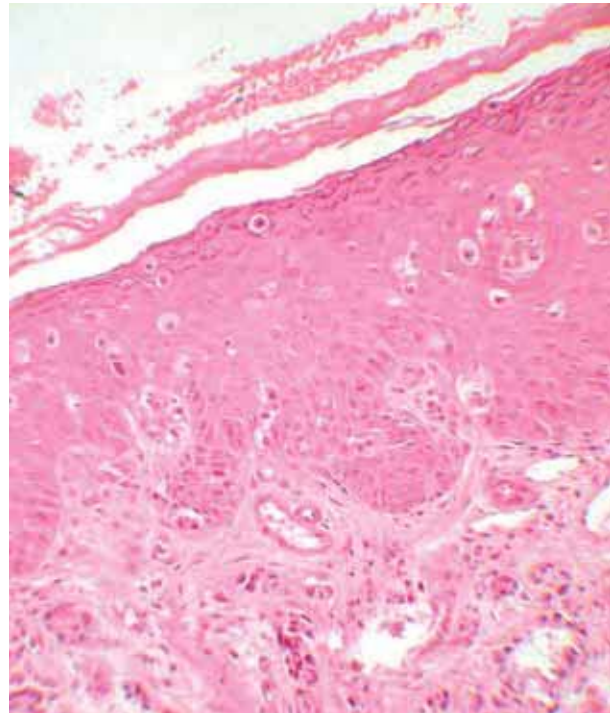
**Figura 2.** Enfermedad de Paget en un varón.

tinocitos malignizados que aparecen *in situ* considerando a la EPM como un carcinoma *in situ*, independiente de cualquier carcinoma de mama subyacente[26]. Se ha descrito la posibilidad del desarrollo de la EPM a partir de las células de Toket debido a la similitud morfológica e inmunorreactiva entre ambas[27, 28]. Esta teoría está respaldada por estudios histológicos en casos con ausencia de cáncer de mama subyacente, junto con estudios de microscopía electrónica que demuestran uniones desmosómicas entre los queratinocitos y las células de Paget; hallazgo que se contrapone a la naturaleza migratoria de las células de Paget y sugiere un origen intraepidérmico. Esta teoría explicaría también los casos de EPM con un carcinoma de mama subyacente alejado del complejo areola-pezón[26, 29-31].

## Manifestaciones clínicas

La lesión se localiza en el pezón y su característica es ser unilateral, aunque se han descrito casos de afectación bilateral[15, 16]. Se afecta primero el pezón, para luego extenderse hacia la areola (Figura 1). Excepcionalmente, la afectación puede ser exclusiva de la areola[32]. Se presenta también en el varón (Figura 2) y se ha descrito un caso de Paget mamario sobre un pezón supernumerario[33].

Es sintomático en un 25% de los pacientes causando: prurito, quemazón o dolor y clínicamente se observa una placa eritematosa descamativa, a veces con vesiculación, pudiendo presentar exudación serosanguinolenta, generando una apariencia eczematoso. La pigmentación es rara, pero si aparece, puede semejar un melanoma maligno. Eventualmente, la afectación puede extenderse a la piel del resto de la mama y en ocasiones el pezón puede aparecer retraído o deformado[34, 35].

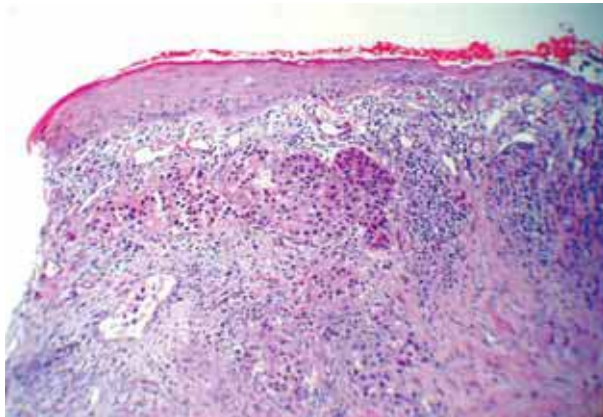


**Figura 3.** Células de Paget intraepidérmicas.

En estadios tardíos aparece destrucción del complejo areola-pezón con secreción serosanguinolenta y incluso retracción del pezón secundaria al tumor subyacente[36].

La EPM se asocia con un cáncer subyacente en casi un 100% de los casos, sea *in situ* o invasivo; sin embargo, en menos del 5% de nuevos casos de carcinoma de mama se han asociado como inicio o concomitante una EPM. Generalmente a la exploración se hallará una masa palpable presentándose en el 40-50% de los casos y en muchas de las series es más indicativo de un carcinoma de mama (> 90%) que si no hay masa palpable (74-85%). La presencia de masa palpable se asocia con mayor frecuencia a carcinoma invasivo que a carcinoma ductal *in situ*, mientras que la ausencia de masa palpable se asocia con más frecuencia a carcinoma ductal *in situ*. La afectación axilar ganglionar es más probable si existe masa palpable (45-57%), presumiblemente como consecuencia del incremento de incidencia de carcinoma invasivo en este grupo.

La historia natural de la enfermedad de Paget viene determinada por la presencia o ausencia de masa palpable y no por la lesión cutánea[35]. Aunque el carcinoma se encuentra con mayor frecuencia en localización central, puede ser periférico y con frecuencia es multifocal[37]. En lesiones surgidas sobre pezón supernumerario[11] o con afectación exclusiva de la areola no se ha encontrado carcinoma subyacente[32].



**Figura 4.** Infiltración tumoral ductal.

## Anatomía patológica e inmunohistoquímica

Las células de Paget son células grandes, redondeadas u ovals de disposición intraepidérmica (Figura 3) con citoplasma abundante claro y un núcleo grande hiper cromático con nucléolo eosinofílico en el que pueden observarse signos de necrosis ( picnosis, cariorrhexis). En ocasiones, el nucléolo es rechazado hacia la periferia, presentando un aspecto en “anillo de sello”.

Las células de Paget pueden localizarse aisladamente o formando nidos o como estructuras glandulares, observándose mitosis con frecuencia. Prácticamente nunca contactan con la membrana basal y pueden penetrar en el epitelio de los folículos, sin afectar a la dermis. No suelen observarse por microscopia óptica puentes intercelulares ni imágenes disqueratósicas. Las células epidérmicas alrededor de los grupos de células de Paget sufren atrofia por compresión.

La dermis muestra cambios reactivos (vasodilatación, edema, infiltrado inflamatorio crónico compuesto por linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y mastocitos) que ocasionan la apariencia clínica característica. Puede apreciarse ulceración en casos avanzados[21,35,38].

El contenido de sialomucina se manifiesta a través de las tinciones histoquímicas que, aproximadamente en la mitad de los casos son PAS positivas y diastasa resistentes. Aunque pueden contener melanina, son DOPA negativas. Esto ayuda a distinguir la EPM del melanoma maligno y del carcinoma intraepidérmico primario. Las mucinas son proteínas de alto peso molecular producidas por las células epiteliales. Diferentes genes de mucinas se expresan en los distintos tejidos.

Las células de Paget y las del carcinoma ductal mamario subyacente (Figura 4) suelen expresar el siguiente patrón: MUC 1 (+); MUC 2 (-) y MUC 5 AC (-); que es el mismo patrón que el de las células de Toker y este patrón sugiere un



**Figura 5.** Inmunohistoquímica: CEA positivo.

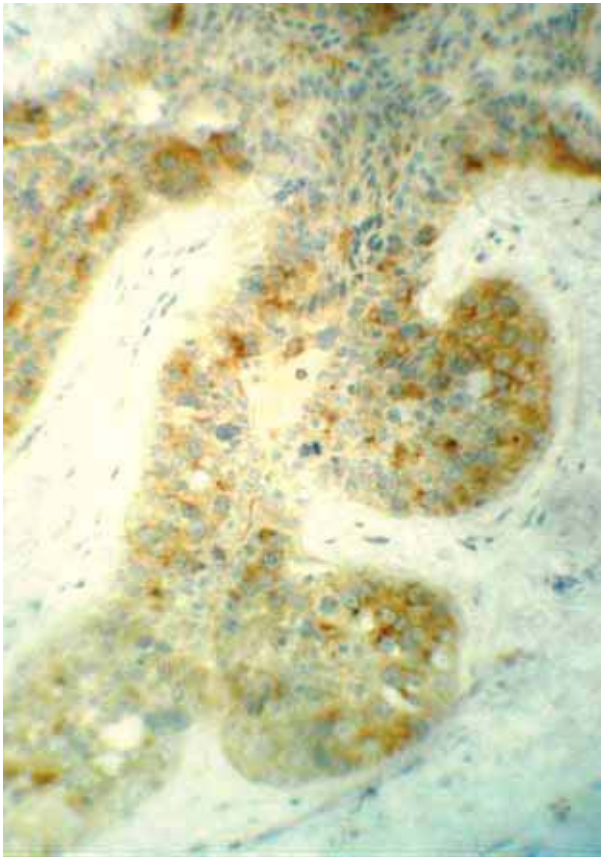
posible origen de las células de Paget tanto en células de la glándula mamaria como en las células de Toker epidérmicas[39]. La citoqueratina 7 (CK 7) es un marcador específico aunque no 100% sensible de las células de Paget puesto que también es positiva en las células de Toker y las células de Merkel[40, 41]. Las células de Toker a diferencia de las de Paget, presentan un núcleo más regular y son CK 7 (+) y también CK 8 y 18 (+); pero son negativas para erbB-2/HER2; CEA, EMA y HPV-DNA y no se deben confundir con las células de Paget[42, 43].

En pacientes con EPM con carcinoma intragalactofórico, el CEA se encuentra positivo tanto en células intraepidérmicas como en los conductos galactóforos malignizados, y, dentro de éstos, la tinción es más intensa en las células centrales, donde se observa mayor despolarización y anisopleomorfismo celular (Figuras 5 y 6)[38].

La oncoproteína c-erbB2 se sobreexpresa en la mayoría (> 90%) de los casos de EPM. Esta oncoproteína parece que actúa promoviendo la diseminación intraepitelial de las células del adenocarcinoma subyacente. En muchos casos existe correlación entre tinción positiva para la oncoproteína c-erbB2 de las células de Paget y la existencia de un carcinoma de mama subyacente[21].

## Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas, la exploración física y el estudio mamográfico nos permitirá aproximarnos a la extensión del proceso[44]. Sin embargo, la mamografía no ha demostrado ser excesivamente útil en el diagnóstico de la EPM, porque es relativamente insensible a la hora de detectar



**Figura 6.** CEA positivo, detalle.

neoplasia subyacente y no discrimina entre carcinoma invasivo y carcinoma *in situ*[45, 46].

Pueden encontrarse las características microcalcificaciones “en perdigonada” de la región areolar, signo de carcinoma intragalactofórico, pero este hallazgo es inconstante y su ausencia no excluye el diagnóstico. El tumor infiltrante, ocasionalmente calcificado, podría manifestarse por una opacidad no homogénea e irregular[47].

En diversos estudios, casi la mitad de los pacientes tienen mamografías normales. La sensibilidad de la mamografía detectando neoplasias mamarias parece ser significativamente superior en presencia de masa palpable (97%) que en ausencia de ésta (50%).

Debido a la incidencia de multicentricidad de los cánceres de mama no invasivos y de la EPM, es importante evaluar toda la mama incluso si se palpa una masa subareolar en la exploración física[44, 46, 48, 49].

La mamografía bilateral es de importancia y debe ser utilizada para detectar y localizar lesiones sospechosas, como masas o agrupaciones de microcalcificaciones, valorar así mismo la mama contralateral, aunque la incidencia de carci-

noma sincrónico es baja, también para excluir afectación multifocal y como herramienta para el seguimiento en pacientes seleccionados para tratamiento conservador[50].

El análisis histológico y de inmunohistoquímica, es imprescindible y nos dará el diagnóstico de certeza. Se aconseja realizarlo mediante una biopsia fusiforme y amplia que incluya pezón y areola mamaria, incluyendo todas las capas de epidermis y dermis. Se ha propugnado también, junto a las técnicas convencionales, el uso de la citología tras raspado de la lesión que, en manos expertas, permite el diagnóstico del proceso e incluso del carcinoma subyacente con alto grado de fiabilidad[51].

Para aumentar el grado de fiabilidad se emplean tinciones para CEA, mucina o para la oncoproteína c-erbB2. Sin embargo un resultado negativo no excluye el diagnóstico y la biopsia sigue siendo el modelo diagnóstico[52].

En el examen citológico de la secreción del pezón se observan células de Paget con abundante citoplasma a veces conteniendo un nucléolo grande. El diagnóstico citológico ofrece ventajas sobre la escisión quirúrgica como son su fácil realización, rapidez, bajo coste y su no invasividad en contraposición a su baja sensibilidad como desventaja[53].

La semejanza con lesiones cutáneas comunes como el eccema y la psoriasis, hace que muchos casos sean infra-diagnosticados y se retrase el diagnóstico y tratamiento una media de 10 a 12 meses[54-56].

Hay dos presentaciones clínicas que merecen especial atención: la aparición de cambios eccematosos en el complejo areola-pezón tras cirugía conservadora de un cáncer de mama: en este caso, existe la posibilidad de una recurrencia ipsilateral del tumor que se manifieste como EPM[57]. Un alto índice de sospecha y una biopsia precoz de lo que de otra manera sería considerado como cambios postradioterapia estaría indicada[17].

La curación de los cambios de una EPM es otra posible forma de presentación. Una biopsia del complejo areola-pezón debe considerarse en estas mujeres para que el diagnóstico quede definitivamente confirmado o rechazado[58, 59].

Otras pruebas que pueden ayudar en la evaluación son: la ecografía que debe ser considerada en la evaluación inicial, especialmente cuando la mamografía es negativa; puesto que a veces las lesiones no visibles en la mamografía sí lo son en la ecografía[60, 61]. La  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI escintomamografía es útil en la evaluación del paciente con patología del pezón. Las células de Paget intraductales muestran una importante captación del  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI. Esto puede ser debido a su biología particular, proliferación, crecimiento tumoral y la sobreexpresión del oncogen neu, aunque la experiencia con esta técnica permanece limitada[62]. Existe un flujo sanguíneo aumentado por la angiogénesis y un

metabolismo aumentado por lo que especialmente en la fase tardía de captación del Tc muestra la localización del tumor más exactamente[63].

La resonancia magnética (RMN) puede mostrar la afectación del pezón incluso cuando clínicamente no se sospecha y parece que puede diferenciar entre tejido mamario sano y afecto[64]. La RMN tiene un papel establecido en la detección de cánceres mamarios ocultos clínicamente y mamográficamente, junto con un papel en la evaluación preoperatoria de pacientes con EPM, especialmente cuando la mamografía o la ecografía mamaria son negativas[65, 66]. Sin embargo la RMN es aún una herramienta diagnóstica cara y debe reservarse sólo para caracterizar mejor estos casos de cáncer de mama[66].

En diversos estudios de RMN tras administración por vía intravenosa de gadolinio-DTPA y reconstrucción multiplanar posterior, se observó una captación más precoz e intensa en los complejos areola-pezón afectados, en comparación con los sanos y captación en los casos de existir neoplasia subyacente[67-68].

En vista del hecho de que la mayoría de los carcinomas de mama infiltrantes y entre el 70-83% de los carcinomas ductales *in situ* son capaces de desarrollar neovascularización, esta proliferación vascular podría ser detectada en un alto porcentaje de los casos, incluso en lesiones muy pequeñas. La RMN puede tener falsos positivos como con el adenoma del pezón; en un intento de solucionar estos problemas a favor de un tratamiento conservador se promueve el uso de biopsia percutánea guiada por RMN previa al tratamiento quirúrgico para estudio histológico[67, 69].

## Diagnóstico diferencial

Las dermatitis papuloescamosas, como la psoriasis o el herpes circinado, las dermatitis ampollas, como el impétigo o la enfermedad de Hailey-Hailey, suelen ser fácilmente descartables por el contexto clínico. El diagnóstico diferencial plantea mayores problemas con el eccema del complejo areola-pezón, de tipo atópico, irritativo o alérgico.

La clínica, como la aparición en mujeres jóvenes, la bilateralidad, la ausencia de borde sobreelevado e infiltración, presencia de prurito y la mejoría con corticoides tópicos, conducen al diagnóstico clínico del eccema, aunque es recomendable una biopsia ante cualquier duda diagnóstica.

La adenomatosis erosiva del pezón, clínicamente puede presentarse como una placa eccematiforme costrosa indistinguible de la EPM. La importante proliferación ductal en la histología, con pared constituida por dos capas de células, unas columnares internas y otras mioepiteliales cuboides externas las diferencia[70-72] y la escisión local es curativa[73, 74].

La hiperqueratosis nevoide de la areola podría confundirse clínicamente pero se distinguiría histológicamente por la hiperqueratosis ortoqueratósica y la marcada papilomatosis[75].

El epiteloma basocelular superficial, que raramente afecta al pezón podría plantear problemas de diagnóstico diferencial, aunque la presencia de masas tumorales rodeadas de una capa periférica de células en empalizada y la presencia de perlas córneas resultaría definitiva. La enfermedad de Bowen también podría plantear problemas ya que en este tumor pueden existir también células de citoplasma claro semejantes a las células de Paget, pero éstas se sitúan principalmente en las capas altas de la epidermis y la presencia de queratinización individualizada, numerosas células disqueratósicas grandes, redondeadas y de citoplasma eosinófilo; CEA (-) y citoqueratinas de alto peso molecular (+), marcadoras de epitelio estratificado. También hay que realizar el diagnóstico diferencial con la hiperplasia de las células de Tokier; siendo éstas EMA y c-erbB2 (-)[21].

El melanoma de extensión superficial puede aparecer como una lesión eccematosa pigmentada. En ésta, los melanocitos contactan directamente con la dermis, incluso invadiéndola, sin que se interponga una hilera aplanada de células basales y son S100 y HMB45 (+) y CEA, EMA y c-erbB2 (-)[76-79].

El comedocarcinoma mamario afecta a mujeres jóvenes y es de evolución rápida. Constituye un carcinoma intraganglionario profundo que raramente invade en exclusividad pezón y areola[47].

Excepcionalmente, las fisuras areolares[47], la filiaris mamaria[80], la histiocitosis de células de Langerhans del adulto[81], y el leiomioma mamario pueden confundirse también con una EPM[82].

## Pronóstico

Dos grupos de pacientes pueden ser identificados con una clara diferencia en su historia natural. Los casos de EPM con una masa palpable subyacente tienen una supervivencia a los 5 y 10 años de un 20-60% y 9-40% respectivamente. Si sólo existen cambios en el complejo areola-pezón, la supervivencia a los 5 y 10 años es de un 90-100%. En conclusión, los pacientes con EPM y masa mamaria palpable tienen peor pronóstico[19,35].

La incidencia de afectación ganglionar axilar en la EPM con masa palpable es del 60% (rango 50-65%). Esta incidencia oscila entre el 0-15% en pacientes con EPM sin masa palpable[19, 35, 83, 84]. Aunque el comportamiento clínico en varones es semejante al de las mujeres, parece que los varones tienen peor pronóstico, con una supervivencia estimada a los 5 años de un 20-30%[85-88].

El comedocarcinoma ductal *in situ* de células grandes está descrito como el subtipo más agresivo, frecuentemente conteniendo elementos microinvasivos e importantes anormalidades nucleares con pleomorfismo y altas tasas de mitosis[88,89].

La amplificación del protooncogen c-erbB2 es un marcador de comportamiento más agresivo en tumores invasivos. La presencia de EPM parece no influenciar directamente el pronóstico de un cáncer subyacente[90, 91].

## Tratamiento

El tratamiento tradicional ha sido la mastectomía con disección axilar ganglionar. En pacientes sin evidencia radiológica de afectación multifocal, ni masa subyacente, diversos estudios han propuesto una aproximación conservadora en estos casos en los que las tasas de recurrencias son bajas, sobre un 5%. Sin embargo los pacientes con afectación multifocal o con márgenes positivos deben ser tratados con mastectomía[21, 67, 92, 93]. La patología subyacente más frecuente en la EPM es el carcinoma ductal *in situ*. La mayor parte de las recurrencias son debidas a la persistencia de tumor o a la multicentricidad del carcinoma ductal *in situ*, que es el principal determinante de la recurrencia[37].

La EPM se asocia con frecuencia a un cáncer de mama subyacente extenso, el cual es difícil de determinar con seguridad clínica o mamográficamente. Como consecuencia, la escisión en cono del complejo areola-pezones generaría una escisión incompleta en un 75% de los casos[94]. 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[37].

Los procedimientos preoperatorios incluyendo ecografía, mamografía y RMN ayudan para la evaluación preoperatoria de la técnica quirúrgica a emplear pero no proporcionan seguridad en el diagnóstico de tumores subyacentes ni de la diseminación intraductal[53, 67].

La disección ganglionar axilar no es obligada en pacientes con EPM sin masa palpable y mamografía negativa debido a la baja incidencia de metástasis ganglionares en este grupo. Sin embargo los pacientes que presentan masa palpable debe realizarse disección ganglionar axilar para control locorregional, estadiaje, pronóstico y plan de tratamiento[35, 95].

Múltiples ensayos randomizados prospectivos demuestran que el tratamiento conservador para estadios precoces del cáncer de mama genera unas tasas de supervivencia comparables a la mastectomía radical modificada, pero con el riesgo de recurrencia ipsolateral, incluyendo la EPM y si se diera la recurrencia, se trataría mediante mastectomía[14,

21]. En el caso de la EPM no hay diferencias significativas en relación al tipo de cirugía en recurrencias o tasas de supervivencia. Si se opta por un tratamiento conservador, el paciente debe ser seguido cuidadosamente con mamografías regulares y se reserva la mastectomía para las escasas ocasiones de recidiva. Respecto a la escisión local exclusiva (excisión compleja areola-pezones parcial o completa, segmentectomía central aislada): ha producido resultados variables. Dixon et al., mostraron el resultado de 10 pacientes con EPM en ausencia de masa palpable con cambios mamográficos sugestivos de cambios *in situ* exclusivos sólo inmediatamente adyacentes al complejo areola-pezones tratados con escisión del complejo areola-pezones con un cono de tejido mamario subyacente. A pesar de que todos los pacientes tenían márgenes microscópicos profundos de resección, 40% (4 de 10) sufrieron recidiva local de 8 a 19 meses tras la cirugía, 3 de los 4 pacientes con enfermedad invasiva, 2 con metástasis a distancia y 1 murió por la enfermedad.

Anelli et al., describieron 5 pacientes con EPM sin evidencia invasiva tratados con una cuadrantectomía central incluyendo compleja areola-pezones con márgenes microscópicos negativos de los cuales 3 recurrieron localmente[21].

Respecto a la radioterapia exclusiva, también hay resultados variables. La irradiación de toda la mama con una dosis curativa puede ser efectiva contra el carcinoma ductal *in situ*. Esto respalda el hecho de que pacientes seleccionados con EPM pueden ser tratados con radioterapia como una alternativa a la cirugía radical en EPM confinada a la areola-pezones, sin tumor mamario detectable clínica o radiológicamente, pero se necesitan estudios con series de pacientes más amplias para confirmar estos resultados. Las recurrencias locales pueden detectarse en un estadio precoz mediante examen clínico y mamográfico y se puede realizar cirugía sin compromiso del pronóstico del paciente. El tratamiento con radioterapia tiene la ventaja psicológica de la conservación de la mama[21].

Fourquet et al., trataron 20 pacientes seleccionados con enfermedad de Paget mamaria confinada a la areola-pezones con radioterapia radical de la mama y ganglios regionales (axilares y de la mama interna), con un rango de 55 a 83Gy. Ninguno murió del cáncer de mama con seguimiento medio de 7,5 años. Las 3 recurrencias (15%) sufrieron mastectomía; las 3 se produjeron por escisión incompleta de la lesión. Stockdale et al., revisaron 28 pacientes con EPM tratadas con radioterapia radical de la piel afectada, de 19 pacientes sin masa palpable y mamografía normal a los que se les dio radioterapia radical, 16 permanecieron libres de enfermedad tras 5 años. Sin embargo, la recidiva ocurrió en 3 (16%) y requirieron tratamiento con mastectomía. Los 7 pacientes que tenían masa asociada subyacente a la EPM

recidivaron tras la radioterapia y 4 murieron de cáncer metastásico. Pierce et al., revisaron 30 pacientes tratados con radioterapia externa a la mama con una dosis media de 50 Gy. 97% recibieron una media de dosis al resto del pezón y al lecho tumoral de 61,5 Gy, con una media de seguimiento de 62 meses, 2 pacientes desarrollaron afectación a distancia, con

una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de un 95%. Este análisis retrospectivo sugiere que la radioterapia tiene un papel en el tratamiento conservador de pacientes seleccionados con EPM, sin embargo la irradiación de la mama es generalmente parte de un tratamiento combinado, y se usa tras la cirugía para mejorar sus resultados[21].

## Bibliografía

1. Velpeau S. Treatise on diseases of the breast and mammary region. London: Sydenham Society 1856;3.
2. Paget J. On diseases of mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Bartholomeu Hospital Report Lond* 1874; 10:87-89.
3. Thin G. On the connection between disease of the nipple and areola and tumours of the breast. *Trans Pathol Soc Lond* 1881;32:218-222.
4. Thin G. Malignant papillary dermatitis of the nipple and the breast tumor with which it is found associated. *BMJ* 1881;760-763.
5. Cheatele GL, Cutler M. Paget's disease of the nipple. *Arch Pathol* 1931;12:435-466.
6. Muir R. The pathogenesis of Paget's disease of the nipple and associated lesions. *Br J Surg* 1935;22:728-737.
7. Muir R. Further observations on Paget's disease of the nipple and associated lesions. *J Pathol* 1939;49:299-312.
8. Inglis K. Paget's disease of the nipple with special references to changes of the ducts. *Am J Pathol* 1946;22:1-33.
9. Roman C. Tumores cutáneos metastásicos. Estudio clínico, histológico y ultraestructural. Universidad de Salamanca. 1996.
10. Lloid J, Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol* 2000;53:742.
11. Dacausin M, Laville M, Mathevet P. Paget's disease versus Tokel cell hyperplasia in a supernumerary nipple. *Virchows Arch* 1998;432:289-291.
12. Joshi MG, Crosson AW, Tahan SR. Paget's disease of the nipple and angiosarcoma of the breast following excision and radiation therapy for carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1995;8:1-4.
13. Shousha S, Tisdal M, Sinnet HD. Paget's disease of the nipple occurring after conservative surgery for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Histopathology* 2004;45:416-418.
14. Plastaras JP, Harris EE, Solin LJ. Paget's disease of the nipple as local recurrence after breast conservation treatment for early stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005;6:349-353.
15. Franceschini G, Masetti R, D'Ugo D, Palumbo F, D'Iba P, Mule A, et al. *Breast J* 2005; 11:355-356.
16. Sahoo S, Green I, Rosen PP. Bilateral Paget's disease of the nipple associated with lobular carcinoma *in situ*. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:90-92.
17. Menzies D, Barr L, Ellis H. Paget's disease of the nipple occurring after a wide local excision and radiotherapy for carcinoma of the breast. *Eur Surg Oncol* 1989;15:271-273.
18. Hücümenoglu S, Kaya H, Ausas FM. Paget's disease of the male breast—a case report. *Turk J Med Sci* 2001;31:463-465.
19. Pietarski J, Kubiak R, Jeziorski A. Clinically silent Paget disease of male nipple. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22:495-496.
20. Bodnar M, Miller OF 3<sup>rd</sup>, Tyler W. Paget's disease of the male breast associated with intraductal carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:829-831.
21. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev* 2001;27:9-18.
22. Mai KT, Yazdi HM, Perkins DG. Mammary Paget's disease: evidence of diverse origin of the disease with a subgroup of Paget's disease developing from the superficial portion of lactiferous ducts and a discontinuous pattern of tumor spread. *Pathol Int* 1999;49:956-961.
23. De Potter CR. The neu-oncogene: more than a prognostic indicator? *Hum Pathol* 1994; 25:1264-1266.
24. 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;92:622-628.
25. Mrhalova M, Kodet R. Paget's disease of the nipple: a copy number of the genes ERBB2 and CCND1 versus expression of the proteins ERBB-2 and cyclin D1: *Neoplasma* 2003;50:396-402.
26. Lagios MD, Westdahl PR, Rose MR, Concannon S. Paget's disease of the nipple. Alternative management in cases without or with minimal extent of underlying breast carcinoma. *Cancer* 1984;54:545-551.
27. Manavi M, Hudelist G, Schatten C, Battistutti WB, Pischinger KI, Czerwe KF. Characteristics of clear cells and Tokel cells in the epidermis of underlying nipple duct adenoma. *Anticancer Res* 2002;22:3691-3700.
28. Marucci G, Betts CM, Golouh R, Peterse JL, Foschini MP, Eusebi V. Tokel cells are probably precursors of Paget cell carcinoma: a morphological and ultrastructural description. *Virchows Arch* 2002;441:117-123.
29. Sagani S. Electron microscopic studies in Paget's disease. *Med J Osaka Univ* 1963; 14:173-188.
30. Sagabiel RW. Ultrastructural observations on epidermal cells in Paget's disease of the nipple. *APMIS* 1995;103:628-634.
31. Jahn H, Osther PJ, Nielsen EH. An electron microscopic study of clinical Paget's disease of the nipple. *APMIS* 1995;103:628-634.
32. Van der Putte SC, Toonstra J, Hennipman A. Mammary's Paget's disease confined to the areola and associated with multifocal Tokel cell hyperplasia. *Am J Dermatopathol* 1995;17:487-493.
33. Martin VG, Pelletiere EV, Gress D, Miller AW. Paget's disease in an adolescent arising in a supernumerary nipple. *J Cutan Pathol* 1994; 21:283-286.
34. Ward KA, Burton JL. Dermatological diseases of the breast in young women. *Clin Dermatol* 1997;15:45-52.
35. Taylor KE, Ormsby HM, Havercroft JM, Rodger A. An unusually extensive case of Paget's disease of the nipple. *Breast* 2001;10:442-446.
36. Inwang ER, Fentiman IS. Paget's disease of the nipple. *Br J Hosp Med* 1990;44:392-395.
37. Singh A, Sutton RJ, Baker CB, Sacks NP. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? *Breast* 2001;10:442-446.
38. Roman C. Tumores cutáneos metastásicos. Estudio clínico, histológico y ultraestructural. Universidad de Salamanca, 1996.
39. Kuan SF, Montag AG, Hart J, Kransz T, Recant W. Differential expression of mucin genes in mammary and extramammary paget's disease. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:1469-1477.
40. Yao DX, Hoda SA, Chiu A, Ying L, Rosen PP. Intraepidermal cytokeratin 7 immunoreactive cells in the non-neoplastic nipple may represent interepithelial extension of lactiferous duct cells. *Histopathology* 2002;40:230-236.
41. Lundquist K, Kohler S, Rouse RV. Intraepidermal cytokeratin 7 expression is not restricted to Paget cells but is also seen in Tokel cells and Merkel cells. *Am J Surg Pathol* 1999;23:212-219.
42. Manavi M, Hudelist G, Schatten C, Battistutti WB, Pischinger KI, Czerwenka KF. Character-

- ristics of clear cells and Toker cells in the epidermis of underlying nipple duct adenoma. *Anticancer Res* 2002;22:3691-3700.
43. Marucci G, Betts CM, Goluh R, Peterse JL, Foschini MP, Eusebi V. Toker cells are probably precursors of Paget cell carcinoma: a morphological and ultrastructural description. *Virchows Arch* 2002;441:117-123.
  44. Richard MT, Selopranoto US. Paget's disease of the breast: what the radiologist may expect to find. *Australas Radiol* 1995;39:27-30.
  45. Yin JH, Wich MR, Philpott. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 1997;4:287-292.
  46. Ceccherini AF, Evans AJ, Pinder SE. Is ipsilateral mammography worthwhile in Paget's disease of the breast? *Clin Radiol* 1996; 51:35-38.
  47. Armijo M, Camacho F. Adenocarcinomas Apocrinos. En: Armijo M, Camacho F. Tratado de Dermatología. Vol I. Madrid. Grupo Aula Médica 1998;478-481.
  48. Sawyer RH, Asbury DL. Mamographic appearances in Paget's disease of the breast. *Clin Radiol* 1994;49:185-188.
  49. Ikedad DM, Helvie MA, Frank TS. Paget's disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1993;189:89-94.
  50. Burke ET, Braunning MP, McLelland R. Paget's disease of the breast: a pictorial essay. *Radiography* 1998;18:1459-1464.
  51. Gupta RK, Simpson J, Dowle C. The role of cytology in the diagnosis of Paget's disease of the nipple. *Pathology* 1996;28:248-250.
  52. Lucarotti ME, Dumm JM, Webb AJ. Scrape cytology in the diagnosis of Paget's disease of the breast. *Cytopathology* 1994;5:301-305.
  53. Araki K, Shomori K, Nakamura H, Adachi H, Ito H. Mammary Paget's disease with intraductal spread: a patient report. *Yonago Acta medica* 2003;46:45-48.
  54. Inwang Er, Fentiman IS. Paget's disease of the nipple. *Br J Hosp Med* 1990;44:392-395.
  55. Jamali FR, Ricci A, Deckers PJ. Paget's disease of the breast. *Am J Surg* 1970;76:365-381.
  56. Paone J, Baker R. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer* 1981;48:825-829.
  57. Schmitt SJ, Connolly J, Khettry U. Pathologic findings on re-excision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary radiation therapy. *Cancer* 1987;79:675-681.
  58. Masters RK, Robertson JFR, Blamey RW. Healed Paget's disease of the nipple. *Lancet* 1993;341:253.
  59. Dixon AR, Gales MH, Ellis IO. Paget's disease of the nipple. *Br J Surg* 1991;78:722-723.
  60. Tohno E, Cosgrove DO, Sloane JP. Ultrasound diagnosis of breast disease. Londres: Churchill Livingstone 1994, pp. 176-178.
  61. Yang WT, King W, Metreweli C. Clinically and mammographically occult invasive ductal carcinoma diagnosed by ultrasound: the focally dilated duct. *Australas Radiol* 1997;41:73-75.
  62. Mezi S, Scopinaro F, Marzullo A. <sup>99m</sup>Tc MIBI prone scinti-mammography in breast Paet's disease: a case report. *Oncol Rep* 1999; 6:45-48.
  63. Han S, kim JS, Kim BS, Koh IH, Park K. <sup>99m</sup>Tc MIBI scan in mammary Paget's disease: a case report. *J Korean Med Sci* 1999; 14:675-678.
  64. Friedman EP, Hall-Craggs MA, Muntaz H, Schneidan A. Breast MR and the appearance of normal and abnormal nipple. *Clin Radio* 1997;52:854-861.
  65. Tilanus-Linthorst MMA, Obdeijn AIM, Oudkerk M. MRI in patients with axillary metastases of occult breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44:179-182.
  66. Capobianco G, Spaliviero B, Dessole S, Cherchi PL, Marras V, Ambrosini G, Meloni F, et al. Paget's disease of the nipple diagnosed by MRI. *Arch Gynecol Obstet* 2006;19.
  67. Echevarría JJ, López-Ruiz JA, Martín D, Imaz I, Martín M. Usefulness of MRI in detecting occult breast cancer associated with Paget's disease of the nipple-areola complex. *Br J Radiol* 2004;77:1036-1039.
  68. Frei KA, Bonel HM; Pelte MF, Hylton NM, Kindel K. Paget's disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol* 2005;40:363-367.
  69. Amano G, Yajima M, Moroboshi Y, Kuriya Y, Ohuchi N. MRI accurately depicts underlying DCIS in a patient with Paget's disease of the breast without palpable mass and mammography findings. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35:149-153.
  70. Fortea JM, Aliaga A, Marquina A: Adenomatosis del pezón. *Actas Dermosifiliogr* 1975; 66:51-58.
  71. Miller L, Tyler W, Maroon M: Erosive adenomatosis of the nipple: a benign imitator of malignant breast disease. *Cutis* 1997;59:91-92.
  72. González J, Soler J, Palou J: Tumores de las glándulas sudoríparas apocrinas. *Piel* 1999;14:36-44.
  73. Healy CE, Dijkstra B, Walsh M, Hill AD, Murphy J. Nipple adenoma: a differential diagnosis for Paget's disease. *Breast J* 2003; 9:325-326.
  74. Sugai M, Murata K, Kimura N, Munakata H, Hada R, kamata Y. Adenoma of the nipple in an adolescent. *Breast Cancer* 2002;9:254-256.
  75. Puig L, Moreno A, Noguera X: Hiperqueratosis nevoide de la areola. *Actas Dermosifiliogr* 1987;78:37-39.
  76. MitchellS, Lachica R, Rondall MB, Beech DJ. Paget's disease of the breast areola mimicking cutaneous melanoma. *Breast J* 2006;12:233-236.
  77. Pérez A; Sánchez JL, Colón AL. Pigmented mammary Paget's disease in a man. *Bol Asoc Med PR* 2003;95:36-39.
  78. Menet E, Vabres P, Brecheteau P, Bonneau-Herve F, Dupont G, Levillain P, et al. Pigmented Paget's disease of the male nipple. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:649-652.
  79. Nakamura S, Ishida-yamamoto A, Takahashi H, Hashimoto Y, Yokoo H, Iizuka H. Pigmented Paget's disease of the male breast: report of a case. *Dermatology* 2001;202:134-137.
  80. Prasson D. Breast filariasis mimicking Paget's disease. *Acta Cytol* 1998;42:452-453.
  81. Ansari B, Purdie CA, Brown DC. Adult Langerhans cell histiocytosis mimicking Paget's disease of the nipple. *Breast J* 2005;11: 281-282.
  82. Haier J, Haench W, Schon M. Leiomyoma as a rare differential diagnosis of Paget's disease of the nipple. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:490-491.
  83. Ascensao AC, Marques MSJ, Capitaio-Mor M. Paget's disease of the nipple: clinical and pathological review of 109 female patients. *Dermatologica* 1985;170:170-175.
  84. Jones RE Jr. Mammary Paget's disease without underlying carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1987;7:361-365.
  85. Lancer HA, Moschella SL. Paget's disease of the male breast. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:393-396.
  86. Holloway KB, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Paget's disease of the breast in a man with neurofibromatosis. *In J Dermatol* 1997; 36:604-618.
  87. Deasai DC, Brennan EJ, Carp NZ. Paget's disease of the male breast. *Am Surg* 1996; 62:1068-1072.
  88. Schwartz GF, Patchefsy AS, Finklestein. Non palpable *in situ* ductal carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1989;124:29-32.
  89. Locker AP, Horrocks C, Gilmore AS. Flow cytometric and histological analysis of ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Br J Surg* 1990;77:564-567.
  90. Borg A, Linell F, Idvall A. Her2/neu amplification and comedo type breast carcinoma. *Lancet* 1989;1:1268-1269.
  91. Slamon DJ, Goldolphin W, Jones LA. Studies of Her-2/neu protooncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 58:543-548.
  92. Kollmorgen DR, Varansi JS, Edge SB, Carson WE. Paget's disease of the breast, a 33 year experience. *J Amer Col Surg* 1998;187:171-177.
  93. Polgar C, Borzars S, Covacks T, Phodor J. breast conserving therapy for Paget's disease of the nipple: a prospective European organization for research and treatment of cancer study of 61 patients. *Cancer* 2002;94:1904-1905.
  94. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, Ryder K. Paget's disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher risk disease. *Cancer* 2002;95:1-7.
  95. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:153-160.

## Cuestionario de autoevaluación

- La prevalencia de la enfermedad de Paget mamaria se estima en:
  - 1,2-7,1%.
  - 0,7-4,3.
  - 15-20%.
  - 10,5-15,3%.
- ¿Quién describió por primera vez la enfermedad de Paget mamaria?:
  - Jacobeus.
  - Thin.
  - Paget.
  - Velpeau.
- Respecto a la etiopatogenia de la enfermedad de Paget mamaria:
  - Se desarrolla a partir de migración de las células cancerosas ductales.
  - Hay una infraexpresión de la proteína c-erbB2.
  - Se desarrolla a partir de los queratinocitos del pezón.
  - a y c son correctas.
- La afectación en la enfermedad de Paget mamaria es:
  - Generalmente bilateral.
  - Generalmente unilateral.
  - Unilateral en un 50%.
  - Exclusiva del pezón.
- El carcinoma subyacente es:
  - Generalmente central.
  - Multifocal.
  - Generalmente periférico.
  - a y b son correctas.
- La enfermedad de Paget mamaria se presenta generalmente como:
  - Retracción del pezón.
  - Pigmentación del complejo areola-pezón.
  - Placa eczematosa.
  - Secreción serosanguinolenta.
- La presencia de masa palpable se asocia a:
  - Carcinoma ductal *in situ*.
  - Carcinoma invasivo.
  - Afectación axilar ganglionar.
  - b y c son correctas.
- Las células de Paget son:
  - PAS positivas.
  - Diastasa positivas.
  - Citokeratina 7 negativas.
  - CEA negativas.
- El diagnóstico de certeza de la enfermedad de Paget mamaria se realiza con:
  - Histología.
  - Inmunohistoquímica.
  - Citología.
  - a y b son correctas.
- La mamografía en la enfermedad de Paget mamaria es:
  - Una prueba muy sensible.
  - Discrimina entre carcinoma *in situ* e invasivo.
  - La sensibilidad aumenta en presencia de masa palpable.
  - Ninguna es cierta.
- El tratamiento de la enfermedad de Paget mamaria es:
  - Mastectomía y linfadenectomía siempre.
  - Puede ser conservador en pacientes sin masa subyacente.
  - Radioterapia exclusiva siempre.
  - Ninguna de las anteriores.
- El cáncer más frecuente subyacente en la enfermedad de Paget mamaria es:
  - Carcinoma ductal infiltrante.
  - Carcinoma lobulillar *in situ*.
  - Carcinoma lobulillar infiltrante.
  - Carcinoma ductal *in situ*.
- El tamoxifeno:
  - Se utiliza en el cáncer de mama invasivo.
  - Es útil en la EPM.
  - Se emplea habitualmente en el carcinoma ductal *in situ*.
  - Ninguna de las anteriores.
- El papel de la quimioterapia neoadyuvante:
  - Es claro en el carcinoma ductal *in situ*.
  - Es desconocido en la EPM.
  - Es un tratamiento habitual en la EPM.
  - Es respaldado por diversos estudios en la EPM.
- Es cierto respecto a la enfermedad de Paget mamaria:
  - Es muy frecuente en varones.
  - Casi el 100% asocia un carcinoma subyacente.
  - Se afecta primero el pezón.
  - b y c son ciertas.
- La RMN con gadolinio-DTPA:
  - Se debe emplear siempre en la enfermedad de Paget mamaria.
  - Los complejos areola-pezón afectados captan antes.
  - Se emplea cuando la mamografía y la ecografía son negativas.
  - b y c son correctas.
- El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Paget mamaria hay que hacerlo con:
  - Psoriasis.
  - Impétigo.
  - Herpes circinado.
  - Todas son correctas.
- El pronóstico depende de:
  - Presencia o no de masa subyacente.
  - Extensión de la afectación cutánea.
  - Edad de presentación.
  - Todas son correctas.
- Cuál es el papel de las pruebas de imagen en la enfermedad de Paget mamaria:
  - Diagnóstico de la diseminación intraductal.
  - Diagnóstico de seguridad del tumor subyacente.
  - Evaluación preoperatoria de la técnica quirúrgica.
  - Ninguna es cierta.
- La recurrencia de la enfermedad de Paget mamaria viene determinada por:
  - Persistencia de tumor.
  - Multicentricidad del carcinoma subyacente.
  - Agresividad del tumor subyacente.
  - a y b son correctas.

**Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 3 de 2008.**

**Respuestas del cuestionario del número 5 de 2007:** 1c 2d 3b 4d 5a 6a 7b 8c 9c 10d 11b 12d 13a 14d 15b 16c 17d 18a 19d 20c