



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RITA SUSANA FERREIRA RIBEIRO

Doença de Paget da Mama

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

Dra. TERESA MARIA REBELO FERREIRA

Janeiro/2021

Doença de Paget da Mama

Artigo de Revisão

Rita Susana Ferreira Ribeiro¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹(rsfr22@gmail.com)

Trabalho final do 6.º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Ginecologia

Orientadora: Professora Doutora Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias

Coorientadora: Dra. Teresa Maria Rebelo Ferreira

Janeiro 2021 | Coimbra

Índice

Lista de Figuras.....	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
1. Introdução.....	7
2. Materiais e métodos.....	8
3. Desenvolvimento.....	8
3.1. Epidemiologia.....	8
3.2. Apresentação clínica.....	9
3.3. Diagnóstico.....	10
3.3.1. Anamnese e exame físico.....	11
3.3.2. Diagnóstico diferencial.....	12
3.3.3. Histopatologia.....	14
3.3.4. Imagiologia.....	16
3.4. Patogénese.....	17
3.5. Estadiamento.....	18
3.6. Tratamento.....	18
3.7. Prognóstico.....	21
4. Discussão.....	22
5. Conclusão.....	27
6. Agradecimentos.....	28
7. Referências bibliográficas.....	29
8. Anexos.....	33

Lista de Figuras

Figura 1 - Aspectos macroscópicos de lesões da doença de Paget da mama10

Figura 2 - Diagnóstico diferencial macroscópico e histológico da doença de Paget da mama com outras dermatoses13

Figura 3 - Aspeto microscópico das células de Paget.....15

Resumo

A doença de Paget da mama é uma patologia rara, mais frequentemente associada ao sexo feminino, com um pico de incidência entre os 50 e os 60 anos. Afeta o complexo areolo-mamilar (CAM) e está comumente associada a um carcinoma *in situ* ou invasivo subjacente. A sua apresentação clínica inicial pode resultar de alterações inespecíficas do mamilo tais como dor, ardor, eritema ou prurido. A doença tende a evoluir do mamilo para a aréola com conseqüente ulceração e destruição do complexo areolo-mamilar. A histogénese desta patologia continua em debate entre as teorias epidermotrópica e da transformação, sendo que ambas têm tido aceitação científica. O diagnóstico clínico deve incluir um exame físico mamário bilateral e a realização de mamografia e ecografia mamária. O diagnóstico definitivo é histológico, a partir de biópsia das lesões e conseqüente observação de células de Paget. A doença de Paget é uma hipótese a considerar no diagnóstico diferencial de uma lesão crónica, macroscópica persistente do mamilo ou da aréola. É, portanto, difícil de diagnosticar clinicamente, uma vez que pode mimetizar outras lesões cutâneas benignas e malignas sendo, por este motivo, muitas vezes negligenciada. A primeira etapa do diagnóstico precoce corresponde à suspeição de lesões compatíveis com DPM, por parte da doente. As intervenções de consciencialização sobre o cancro da mama aumentam a aceitação de comportamentos de auto-exame, essenciais para o reconhecimento da estrutura normal da mama e identificação de alterações da mesma. O diagnóstico precoce é fundamental para a diminuição da morbilidade e para o aumento da sobrevida global e livre de doença, possibilitando uma abordagem terapêutica mais individualizada e menos mutilante. A mastectomia tem sido considerada o tratamento padrão da doença de Paget da mama, no entanto, atualmente, a cirurgia conservadora com radioterapia adjuvante pode ser uma opção em doentes selecionadas. A decisão terapêutica tem por base achados clínicos, imagiológicos e a presença e tipo de carcinoma associado. O clínico deve conhecer os riscos associados ao uso de terapêuticas insuficientes ou excessivas. Atualmente, esta entidade patológica exigiria orientações mais claras para uniformizar a abordagem da doença de Paget.

Palavras-chave: Doença de Paget, neoplasia da mama, diagnóstico precoce.

Abstract

Paget's disease of the breast is a rare condition, frequent in females, with a peak of incidence between 50 and 60 years old. It affects the nipple-areolar complex (NAC) and is commonly associated with an underlying *in situ* or invasive carcinoma. Its initial clinical presentation may result from nonspecific nipple changes such as pain, burning, erythema or itching. The disease tends to evolve from the nipple to areola with consequent ulceration and destruction of the nipple-areolar complex. The histogenesis of this disease remains controversial between epidermotropic and transformation theories, both of which are plausible. Its diagnosis includes bilateral breast examination, mammography and breast ultrasound. The definitive diagnosis is histological, based on the biopsy of the lesions and, consequently, observation of Paget cells. Paget's disease is a hypothesis to be considered in the differential diagnosis of a chronic macroscopic persistent nipple or areolar injury. Therefore, it is difficult to diagnose clinically, since it can mimic other benign and malignant skin lesions, the reason why it is often neglected. The first stage of early diagnosis corresponds to the suspicion of lesions compatible with mammary Paget's disease by the patient. Breast cancer awareness interventions increase the acceptance of self-examination behaviors, which are essential for recognizing the normal structure of the breast and identifying abnormalities. Early diagnosis is essential for decreasing morbidity and increasing disease-free survival, enabling a more individualized and less mutilating therapeutic approach. Mastectomy has been considered the standard treatment for Paget's disease of the breast, however, today, some patients are candidates for breast-conservative surgery with adjuvant radiotherapy. The therapeutic decision is based on clinical and imaging findings, including the presence and the type of an associated carcinoma. The physician must be aware of the risks associated with the use of insufficient or excessive therapies. Currently, this pathological entity would require clearer guidelines to standardize the approach to Paget's disease.

Keywords: Paget's disease, breast neoplasms, early diagnosis.

1. Introdução

A doença de Paget da mama (DPM) foi descrita pela primeira vez em 1874 por Sir James Paget (1,2) após observar alterações eczematosas do complexo areolo-mamilar em 15 doentes, as quais viriam a desenvolver cancro da mama invasivo dentro de 2 anos. (1)

Trata-se de uma patologia rara associada, na maioria dos casos, a um carcinoma da mama *in situ* ou invasivo subjacente, frequentemente não reconhecido. (3,4) A nível microscópico, manifesta-se por uma invasão epidérmica de células malignas glandulares, as designadas células de Paget. Estas são células epiteliais irregulares do CAM, de grandes dimensões, com citoplasma finamente granular claro, bem como um grande núcleo central. (1,4) Apresenta clinicamente um padrão morfológico inespecífico que se manifesta, geralmente, por uma lesão persistente escamosa, eczematosa, vesicular ou ulcerativa que se desenvolve no mamilo e se estende posteriormente à aréola. É, na sua maioria, unilateral e está frequentemente associada a sintomas inespecíficos como eritema, dor, ardor ou prurido mamilares. Mais raramente podem ocorrer corrimento mamilar, retração mamilar, espessamento ou planificação/inversão do mamilo. (5,6)

O seu reconhecimento clínico pode revelar-se desafiador, uma vez que pode simular uma variedade de condições cutâneas benignas ou malignas. A informação prestada à doente desempenha um papel fulcral no diagnóstico precoce, sendo este crucial para uma deteção e tratamento atempados de um provável cancro da mama subjacente. (5–7)

O objetivo deste trabalho é, assim, proceder a uma revisão atualizada da literatura, dando especial ênfase à necessidade de estabelecimento de um diagnóstico precoce. O conhecimento da patologia por parte da doente é, na maioria das vezes, insuficiente e dificulta sua deteção atempada. Este tema não tem sido amplamente investigado e aprofundado e a DPM não é colocada frequentemente como hipótese de diagnóstico. Estes fatores resultam em diagnósticos tardios associados a lesões mais avançadas e a cirurgias mais radicais com resultados estéticos muito discutíveis.

2. Materiais e métodos

Para a elaboração do presente trabalho de revisão foram consultados estudos de caso, meta-análises, casos-controle, casos coorte, artigos de revisão sistemática e de revisão narrativa obtidos com recurso à plataforma PubMed, usando os termos: Paget's disease, mammary [MeSH], Paget's disease of breast [MeSH] e Breast neoplasms [MeSH]. A pesquisa foi realizada com restrição de idioma à língua inglesa e limitada às datas entre 19 de maio de 2010 e 15 de maio de 2020. De um total de 142 artigos consultados no Pubmed e Medline, foram selecionados e utilizados 42 artigos, tendo em conta a sua relevância para o tema.

Em acréscimo à fonte supracitada foram, também, consultados 6 livros, as guidelines da National Comprehensive Cancer Network para o cancro da mama de 2020 (versão 6), e ainda, os websites da American Cancer Society e do Journal of Current Surgery.

Após análise crítica e cuidada de um total de 52 referências, elaborou-se a presente revisão da literatura.

3. Desenvolvimento

3.1. Epidemiologia

A DPM é uma patologia rara, que segundo a American Cancer society ocorre em cerca de 1-3% dos casos de cancro da mama nos Estados Unidos da América. (8) A sua frequência a nível mundial ainda não é totalmente conhecida. (5) Em aproximadamente 80-90% dos casos está associada a uma neoplasia maligna subjacente, carcinoma *in situ* (30-40%) ou ductal invasivo (50-60%). (3,8)

A DPM tem incidência particularmente significativa no sexo feminino comparativamente ao sexo masculino (<1%), onde chega a ser considerada rara e provavelmente mais agressiva. (5,9)

Embora tenham sido reportados casos em pacientes com idades compreendidas entre os 24 e os 84 anos, o seu pico de incidência encontra-se entre os 53 e os 59 anos. A idade média de diagnóstico da DPM corresponde aos 55 anos. Não existe registo de predisposição para a doença associada a fatores clínicos ou epidemiológicos (ex. racial, geográfico). (5,10)

Num estudo realizado entre 1988 e 2002, baseado nos dados do SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) do National Cancer Institute, Chen et al. demonstrou uma redução constante das taxas de incidência de DPM com um tumor subjacente. Em oposição as taxas de incidência de DPM sem um tumor subjacente permaneceram inalteradas. A detecção precoce de lesões por mamografia antes do desenvolvimento de alterações “pagetóides” pode ser uma explicação. (11,12)

3.2. Apresentação clínica

A doença de Paget da mama é uma patologia que envolve o complexo areolo-mamilar e que se caracteriza por uma lesão persistente escamosa, eczematosa, vesicular ou ulcerativa, que se desenvolve no mamilo e se estende posteriormente à aréola. Os sinais e sintomas associados, mais frequentes são dor, ardor, prurido e eritema. Mais raramente podem ocorrer corrimento mamilar, retração, hiperpigmentação, inversão ou espessamento do mamilo. (5,13,14) (Fig.1)

As lesões são, na sua grande maioria, unilaterais estando relatados, no entanto, casos de extensão da lesão para a região peri-mamária e mama contralateral. (13) A doença de Paget também se pode desenvolver em mamas ectópicas ou em mamilos supranumerários. Até ao momento não são conhecidos fatores predisponentes para o desenvolvimento da DPM. (10)

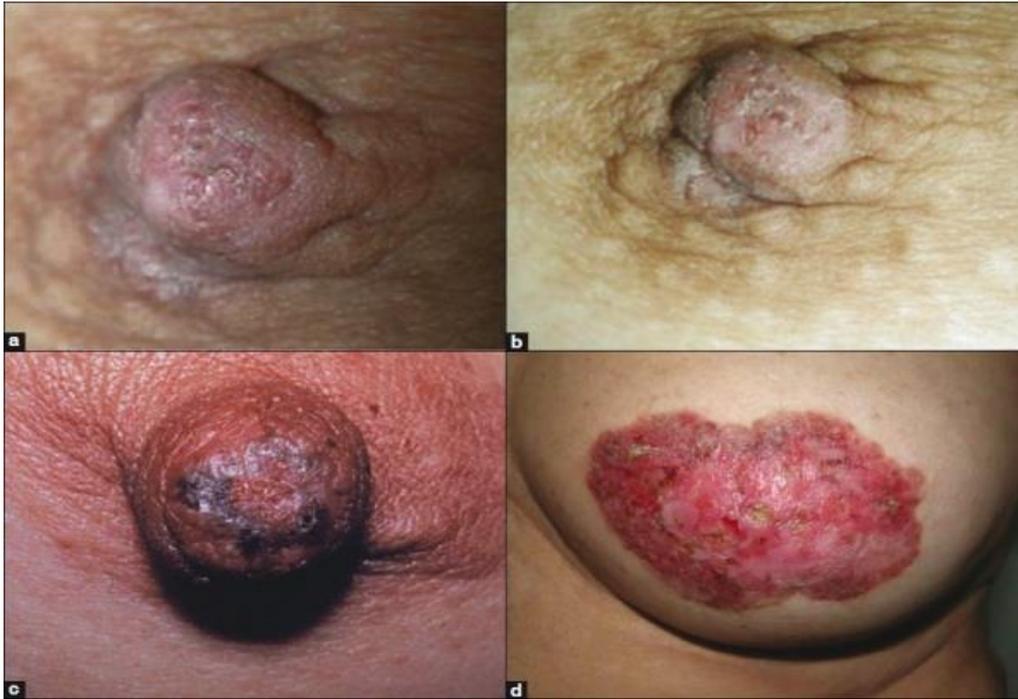


Figura 1: Aspectos macroscópicos de lesões da doença de Paget da mama. (a e b) Mamilo espessado, com uma lesão eczematóide e bordos irregulares. (c) Mamilo espessado, escamoso e eritematoso com escamas pigmentadas. Lesões que se estendem às áreas circundantes. (d) Lesões avançadas: espessamento, eritema e descamação da pele, erosão do mamilo. **Fonte:** Karakas C. Paget's disease of the breast. J Carcinog [Internet]. 2011;10:31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263015/?report=classic>

3.3. Diagnóstico

O diagnóstico centra-se fundamentalmente em confirmar a DPM e identificar um possível cancro da mama subjacente. (11) Segundo as guidelines de 2020 da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para o cancro da mama, em doentes com sinais clínicos sugestivos de DPM devem ser realizadas uma história clínica completa, exame físico mamário e exames de imagem diagnósticos (mamografia e ecografia mamárias). Se os exames físico e de imagem forem compatíveis com alteração mamária, é necessário realizar biópsia da lesão e do CAM. Os resultados possíveis são: biópsia negativa; biópsia positiva para Paget e carcinoma *in situ*; biópsia positiva para Paget e carcinoma invasivo; biópsia positiva para Paget e negativa para cancro subjacente. Por outro lado, se os exames previamente referidos não forem compatíveis com lesão mamária, realiza-se biópsia do CAM. Neste caso, os resultados possíveis são biópsia negativa ou positiva para DPM. O diagnóstico definitivo é, portanto, histológico sendo essencial a sua realização para definir o tratamento a seguir. (15)

Segundo as guidelines referidas anteriormente, a ressonância magnética (RM) mamária está indicada quando não se encontram alterações em exames prévios e a biópsia do CAM é positiva para Paget ou nos casos em que existem alterações nos exames físico e de imagem e a biópsia é negativa para cancro subjacente e positiva para DPM. Em resumo, quando a biópsia do CAM é positiva para doença de Paget, a RM está recomendada para definir a extensão da doença e posterior escolha do plano terapêutico. (15,16) Este exame de imagem também pode ser usado na avaliação pré-operatória quando se considera a possibilidade de efetuar uma terapêutica conservadora. (11)

3.3.1. Anamnese e exame físico

O diagnóstico precoce de DPM é fundamental para a diminuição da morbidade e para o aumento da sobrevida global e livre de doença, possibilitando uma abordagem terapêutica mais individualizada e menos mutilante. (17) Para tal, é importante a educação das doentes e a sua colaboração no fornecimento de uma história detalhada, incluindo a duração das lesões e a sua evolução. Para além disso, a história também deve conter o perfil de risco individual das doentes para cancro da mama. (5)

O exame físico bilateral da mama é imperativo, onde a presença de pequenas erosões do epitélio do mamilo pode ser a única manifestação de DPM. (7) Deve ser dada especial atenção à presença de massas palpáveis, que estão associadas em metade dos casos a um cancro da mama subjacente (associado à DPM em 80-90% dos casos). (8,18) Quando se observa DPM com massa palpável, esta tem maior probabilidade de estar associada a carcinoma invasivo. Comparativamente, quando não existe essa associação, existe maior probabilidade de existir um carcinoma ductal *in situ* em simultâneo. (19) No entanto, em cerca de 40% dos casos, o carcinoma não é palpável e é indetetável por meios radiológicos. (20)

No momento diagnóstico, a maioria das pacientes não terão massas palpáveis ou alterações imagiológicas. (12) Casos relatados sugerem que as alterações mamilares podem preceder o desenvolvimento de uma massa palpável em meses ou anos. (1) Assim, a DPM, na maioria dos casos resulta de um diagnóstico de suspeição, na presença de alterações areolo-mamílares superficiais. (21) Pode ocorrer um atraso no diagnóstico quando este apenas se baseia em achados imagiológicos, sem um cuidadoso exame clínico prévio. Como resultado, os achados clínicos e de imagem são complementares e devem ser correlacionados para confirmar ou excluir o diagnóstico de doença de Paget. (10)

3.3.2. Diagnóstico diferencial

A DPM é uma hipótese a considerar no diagnóstico diferencial de uma lesão cutânea crónica persistente do mamilo. (22) Esta patologia é difícil de diagnosticar clinicamente, uma vez que pode mimetizar lesões psoriasiformes e condições inflamatórias ou eczematosas. Mais raramente, existe uma variante pigmentada da DPM (DPMP) que pode simular outras lesões pigmentadas do mamilo tais como o melanoma. (22–24) Esta variante traduz um problema na sua distinção clínica, dermatoscópica e histopatológica com melanoma. Por vezes, a única forma de as diferenciar é através de meios imuno-histoquímicos. (25)

O diagnóstico diferencial inclui, assim, patologias que cursam com alterações areolo-mamilares de natureza benigna, como eczema crónico, dermatite atópica ou de contacto, psoríase, dermatite radica e adenoma do mamilo, e de natureza maligna como doença de Bowen, carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular e melanoma de extensão superficial. (19)

Em dermatologia, o diagnóstico é essencialmente clínico. A história familiar, a história e evolução da presente lesão, as suas características macroscópicas e a sua distribuição são alguns dos parâmetros a ter em consideração. A dermatoscopia fornece informações morfológicas adicionais por forma a completar o exame clínico. (26) A doença de Paget afeta maioritariamente mulheres de meia idade, enquanto que tumores benignos frequentes como o nevus e a melanose do mamilo surgem em doentes mais jovens. Quanto às doenças inflamatórias, a psoríase também surge mais cedo, e a dermatite pode ser encontrada em qualquer faixa etária. (6) Por outro lado, a DPM é uma entidade rara unilateral, em contraste com a inflamação eczematosa do mamilo que é comum e geralmente bilateral. (20)

As lesões da DPM manifestam-se macroscopicamente sob a forma de manchas ou placas. Já as morfologias papulares e nodulares sugerem um diagnóstico distinto (ex. líquen plano, carcinoma basocelular). O diagnóstico da DPM é pouco provável se as lesões ocorrerem na aréola sem envolvimento do mamilo. Em contraste, outras dermatoses podem lesar apenas a aréola (ex. doença de Bowen). (6)

Assim, a DPM pode sofrer um diagnóstico tardio ou, em muitos casos, não ser diagnosticada devido à sua grande semelhança com outras lesões cutâneas. (19)

A dermatoscopia pode contribuir para o reconhecimento precoce da DPM, revelando critérios morfológicos clinicamente invisíveis. (Fig. 2) Entre as lesões não pigmentadas, a dermatite atópica é o diagnóstico diferencial mais comum desta patologia. A dermatoscopia pode aumentar a diferenciação entre ambas as entidades, uma vez que o eczema apresenta escamas amarelas, não encontradas na DPM. Outra patologia inflamatória frequente que também pode mimetizar a DPM é a psoríase. Esta apresenta um padrão dermatoscópico típico, com vasos pontilhados distribuídos uniformemente e escamas brancas. Embora os vasos pontilhados possam ser vistos na DPM, estes não são tão numerosos nem apresentam uma distribuição uniforme. No caso da variante pigmentada da DPM podemos observar áreas sem estrutura acastanhadas e grânulos pigmentados. (6,26)

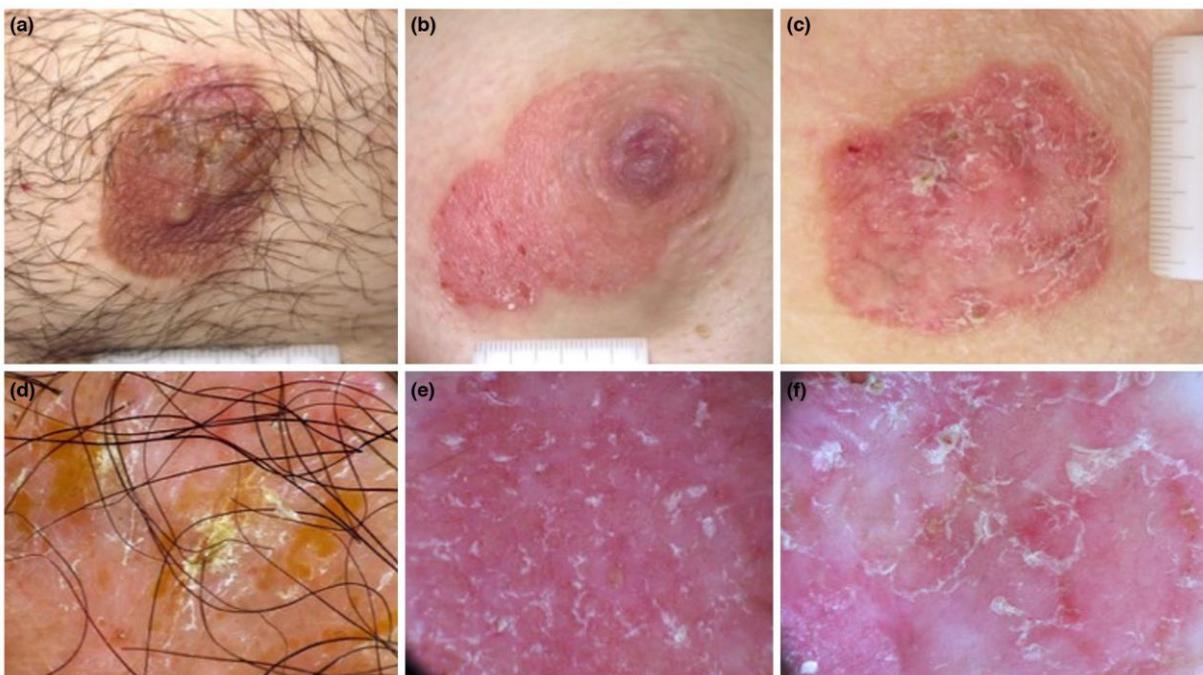


Figura 2: Diagnóstico diferencial macroscópico e histológico da doença de Paget da mama com outras dermatoses. (a+d) Eczema, dermatoscopicamente caracterizado por escamas amarelas. (b+e) Psoríase, com distribuição uniforme de vasos pontilhados e escamas brancas. (c+f) Doença de Paget da mama, com escamas brancas, áreas rosa não estruturadas e vasos focalizados. **Fonte:** Apalla Z, Errichetti E, Kyrgidis A, Stolz W, Puig S, Malvey J, et al. Dermoscopic features of mammary Paget's disease: a retrospective case-control study by the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2019;33(10):1892–8.

3.3.3. Histopatologia

O diagnóstico de DPM pode ser obtido por citologia com raspagem, por punção ou por biópsia em cunha do mamilo, sendo esta última a mais amplamente utilizada, uma vez que a amostra excisional inclui uma boa representação da epiderme e ductos lactíferos. (12) A presença de ductos lactíferos na amostra pode ajudar a identificar um carcinoma ductal ou *in situ* como etiologia da DPM. Em contraste, a citologia é o método com menos probabilidade de obter células de Paget suficientes, especialmente se houver ulceração da superfície da lesão. Estes procedimentos nem sempre são bem-sucedidos e, por isso, podem ser necessárias biópsias adicionais ou mesmo excisão do mamilo. (19)

É característico do ponto de vista histológico a presença de células malignas glandulares ductais intraepiteliais que ocorrem isoladamente ou em pequenos grupos na epiderme do mamilo (células de Paget). (27) Estas células apresentam núcleos de grandes dimensões, nucléolos proeminentes e um citoplasma claro e finamente granular. (1,28) Podem ser ovóides, redondas ou em anel de sinete, geralmente mucina positivas. (27)(Fig. 3)

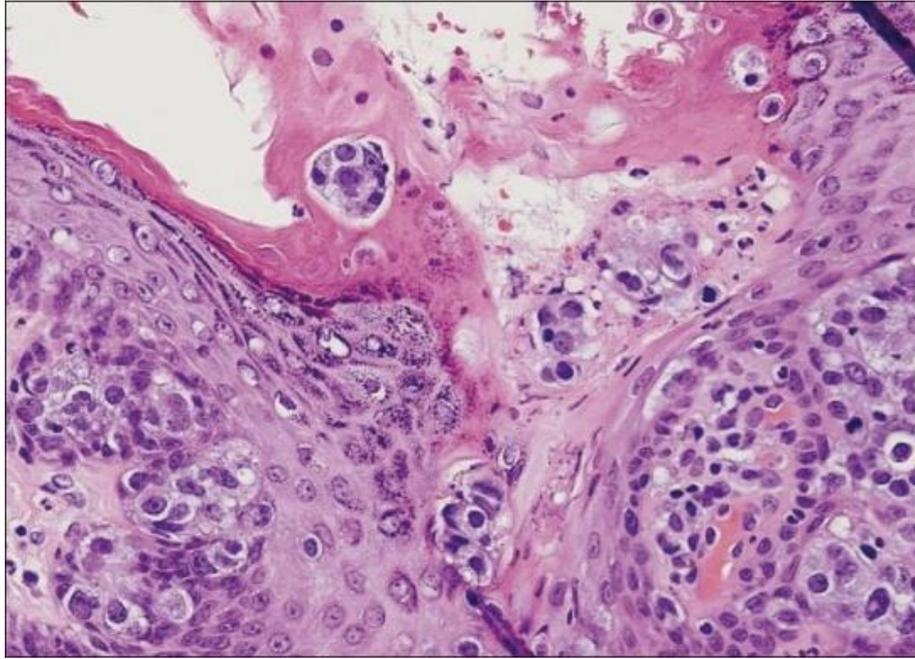


Figura 3: Aspeto microscópico das células de Paget. Células tumorais com citoplasma claro abundante, núcleo hiper cromático e pleomórfico com nucléolo proeminente. DPM com ulceração superficial. **Fonte:** Karakas C. Paget's disease of the breast. J Carcinog [Internet]. 2011;10:31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263015/?report=classic>

O diagnóstico também pode ser obtido através de métodos imuno-histoquímicos, utilizando-se vários anticorpos para a superfície celular e marcadores citoplasmáticos como, por exemplo, queratinas de baixo peso molecular encontradas em epitélios simples e EMA. (5) CK7, GATA3 e HER2 são amplamente expressos na DPM e no carcinoma de mama associado à DPM. (29) São também positivas para MUC1 e CAM 5.2. (12) As células de Paget são negativas para os marcadores HMB-45, Melan-A, S100 e SOX10, que fazem diagnóstico diferencial com melanoma quando este é uma hipótese após biópsia. (2)

Se presente, a positividade para recetores hormonais como o estrogénio (RE) e/ou a progesterona (RP) é extremamente útil. Contudo, aproximadamente metade dos casos de DPM não expressa recetores hormonais, um achado que não é surpreendente, considerando que muitas neoplasias de alto grau também são negativas para recetores hormonais. Em vez disso, a maioria dos carcinomas de alto grau são positivos para recetores HER2. Na DPM mais de 80% dos casos têm sobreexpressão ou amplificação de HER2, um achado consistente com pior prognóstico. (27) Sek et al. demonstrou no seu estudo, essa mesma sobreexpressão da oncoproteína HER2, caracterizada por HER2- positivo e recetores hormonais negativos, em 86% dos casos de DPM. Por outro lado, os subtipos moleculares luminal B (RE/RP-positivo, HER2-positivo) e luminal A (RE/RP-positivo, HER2-negativo)

representaram 12% e 2% dos casos, respetivamente. Nenhum dos 57 casos analisados apresentava um fenótipo basal-like. Uma distribuição semelhante dos subtipos moleculares foi encontrada nos carcinomas *in situ* (sobreexpressão de HER2, 82%; luminal A, 6%; luminal B, 6%; basal-like, 6% dos casos) e carcinomas invasivos (sobreexpressão de HER2, 84%; luminal A, 8%; luminal B, 8%; basal-like, 0% dos casos) subjacentes à DPM. (30)

3.3.4. Imagiologia

A doença de Paget é geralmente diagnosticada com base nas suas características clínicas. No entanto, quando os sinais são evidentes e há suspeita de DPM, os exames de imagem devem ser realizados para detetar um carcinoma subjacente. Os achados radiológicos são importantes para avaliar a evolução e o tratamento da doença. (10)

Cerca de 2/3 das pacientes com DPM sem massas palpáveis apresentam uma mamografia normal no momento do diagnóstico. Não obstante, a sua grande maioria terá um carcinoma ductal *in situ* associado. Entre as restantes, aproximadamente 60% das doentes terão achados limitados ao complexo areolo-mamilar (incluindo retração ou espessamento mamilar) e 40% terão uma massa mamária intraparenquimatosa suspeita ou microcalcificações. (12) A sensibilidade da mamografia é relativamente baixa (34%) mas quando positiva representa um preditor relativamente robusto da extensão da doença. Em contraste, mais de 90% das doentes com massas palpáveis no momento de diagnóstico apresentarão mamografias anormais. (12)

A ecografia mamária encontra-se recomendada como complemento à mamografia, mesmo que esta seja negativa. Permite confirmar os achados mamográficos e facilita a realização de biópsia por punção. Pode evidenciar tumores primários da mama em 67% dos casos ou identificar doença multifocal, inclusive em pacientes com mamografia normal. (12) Os achados ecográficos incluem áreas hipoecogénicas e heterogéneas no parênquima mamário, a presença de uma massa discreta ou ductos dilatados. (31)

Tal como referido anteriormente, segundo as guidelines da NCCN, a ressonância magnética encontra-se recomendada quando não se encontram alterações na mamografia e/ou ecografia e a biópsia do CAM é positiva para Paget ou nos casos em que existem alterações nos exames físico e de imagem compatíveis com Paget e a biópsia é negativa para cancro subjacente e positiva para DPM. (15) Pode revelar espessamento e realce do

complexo areolo-mamilar, evidentes em comparação com a mama contralateral. (12) A RM poderá ser extremamente útil na avaliação da extensão de doença, uma vez que permite detetar um carcinoma *in situ* ou invasivo. Em 23 de um total de 51 doentes com DPM, Dominici et al. realizou uma RM que identificou um carcinoma subjacente em 74% dos casos (17 doentes). A RM também pode diferenciar o mamilo normal e o tumor confinado ao tecido retroareolar, do tumor que envolve o CAM. Assim, este exame pode apresentar um papel de destaque na avaliação pré-operatória e na escolha da terapêutica cirúrgica. (10,32,33) Como apresenta elevada sensibilidade na deteção de cancro da mama em oposição à especificidade, podem revelar alterações mamárias que, conseqüentemente, poderão culminar no uso excessivo da mastectomia em vez de uma terapêutica conservadora. Os falsos positivos mais frequentes correspondem ao realce não semelhante a massa. Nestes casos, está recomendada a realização de uma biópsia da lesão guiada por RM.(34) Por outro lado, alguns estudos assumem uma baixa especificidade da RM para carcinomas iniciais como carcinomas *in situ*, levando assim à ausência de deteção ou subestimação da evolução da patologia. (33) Siponen et. al, relatou no seu estudo, a realização de 14 ressonâncias magnéticas com uma sensibilidade de 100% para deteção de cancro invasivo e de 44% para deteção de carcinoma *in situ*. (35)

3.4. Patogénese

Duas teorias foram propostas para explicar a ocorrência da DPM: a teoria epidermotrópica e a teoria da transformação. (12,13)

A primeira, a mais comumente aceite, assume que após a presença de um carcinoma da mama *in situ* ou invasivo subjacente, ocorra uma separação e posterior migração de células neoplásicas através dos galactóforos, ao longo da membrana basal, para o mamilo e aréola. A teoria epidermotrópica encontra-se, então, apoiada na premissa de que a maioria das pacientes com Paget tem um cancro da mama subjacente, bem como no facto de que as células de Paget e o carcinoma associado partilham o mesmo perfil imunohistoquímico e padrões de expressão genética (ex. sobreexpressão de HER2). (27,36)

Na segunda teoria, as células de Paget surgem na epiderme do mamilo por meio de uma transformação maligna *in situ* ou degeneração de células pré-existentes (queratinócitos), independentemente do carcinoma subjacente. Presume, então, que a DPM é um processo independente de um possível processo neoplásico coexistente na mama afetada, compatível

com a baixa percentagem (10%) de casos de DPM sem um cancro subjacente. (27,36) Esta teoria encontra-se parcialmente suportada pelo relato de algumas células intraepidérmicas da DPM serem geneticamente distintas do carcinoma subjacente. Alguns autores acreditam que a DPM tem origem em células de Toker, que tal como as células de Paget, são células epiteliais com citoplasma claro. (13,37) São benignas, de origem desconhecida e localizam-se predominantemente no CAM e podem ser detetadas em 10% dos mamilos sem patologia, através de histologia de rotina. As células Toker apresentam semelhanças imunohistoquímicas com as células de Paget, como positividade para CK7 e CAM 5.2 e negatividade para proteína S100 e HMB-45, e diferenças, como a negatividade para mucina e HER2. São células com expressão negativa para recetores hormonais. As semelhanças entre as duas células sugerem que as células de Toker possam representar a célula de sofre transformação maligna nas fases iniciais da DPM. (12)

Outros autores defendem uma teoria de origem dupla que afirma que dependendo das circunstâncias as células de Paget podem ter origem em células neoplásicas ductais ou na transformação de queratinócitos. (30)

3.5. Estadiamento

A doença de Paget da mama pode ser dividida em três grupos: DPM com carcinoma ductal invasivo, DPM com carcinoma ductal *in situ* e DPM sem cancro da mama subjacente. (38)

Se não for identificado um carcinoma invasivo ou *in situ* associado, a doença de Paget é classificada como Tis (Paget). Se for identificado um carcinoma ductal *in situ* a DPM também é classificada como Tis. (11)

3.6. Tratamento

Tradicionalmente, devido a uma enorme preocupação sobre a doente poder ter uma lesão maligna multifocal, multicêntrica ou oculta no tecido mamário, distante do mamilo, a mastectomia radical era oferecida como tratamento cirúrgico padrão da doença de Paget. Acresce que a cirurgia conservadora da mama (CCM) não era oferecida devido a

preocupações estéticas com a mastectomia central e a remoção do CAM. Atualmente devido ao avanço das técnicas imagiológicas, a CCM é uma opção viável, com baixo risco de recorrência local em pacientes selecionadas. As opções cirúrgicas evoluíram no sentido de incluir tumorectomia central (com remoção do CAM) e radioterapia mamária, uma alternativa menos invasiva com resultados de sobrevivência equivalentes, embora com taxas de recorrência local ligeiramente superiores. A seleção das doentes para CCM depende da capacidade do cirurgião para remover o complexo areolo-mamilar, assim como, para excisar o carcinoma subjacente com margens negativas.(12,39–42) Quando realizada CCM, a radioterapia adjuvante é necessária. (15)

Segundo as guidelines da NCCN para a doença de Paget, a decisão terapêutica entre a realização de cirurgia conservadora da mama *versus* mastectomia, deve ser realizada com base na clínica e nos achados imagiológicos, incluindo mamografia e ecografia mamária, e na biópsia da lesão e do CAM. (15) A ressonância magnética desempenha um papel fulcral na obtenção da extensão das lesões. (31) Assim, a elevada sensibilidade da ressonância magnética pode oferecer uma ferramenta adicional para a seleção de pacientes para mastectomia ou CCM. (42)

Após biópsia da lesão e/ou do CAM, a DPM pode subdividir-se em DPM com carcinoma invasivo associado, DPM com carcinoma *in situ* subjacente e DPM sem qualquer tipo de carcinoma associado, os quais vão determinar as orientações terapêuticas. (11,15) Tal como o prognóstico desta patologia, também a decisão terapêutica se baseia nas características do cancro da mama subjacente. (43) O carcinoma associado pode localizar-se centralmente na mama, adjacente ao mamilo, ou na periferia. (11)

A mastectomia total continua a ser uma opção terapêutica para a DPM, independentemente da presença de carcinoma subjacente. (15)

Quando a DPM com cancro da mama subjacente (invasivo ou *in situ*) está presente em associação a uma massa palpável ou alteração mamográfica, a doença tende a ser mais avançada e agressiva (tumores de maiores dimensões, multifocais, metástases axilares). Neste caso, tanto o CAM como o tumor subjacente devem ser excisados. Se a excisão puder ser realizada com um resultado estético aceitável e margens negativas, a cirurgia conservadora da mama seguida de radioterapia pós-operatória é uma opção de tratamento. (43) No entanto, nem todas as doentes com DPM e massa palpável são passíveis de ser submetidas a CCM, devido à distância entre o tumor primário e o complexo areolo-mamilar.

(27) Em adição, se os bons resultados estéticos e as margens cirúrgicas negativas não puderem ser obtidos após excisão, então as doentes requerem mastectomia com ou sem reconstrução mamária. Pacientes com cancro multicêntrico ou calcificações difusas requerem mastectomia com avaliação axilar, por biópsia do gânglio sentinela. (27,44)

No caso da doença de Paget sem cancro simultâneo as opções cirúrgicas também são a mastectomia com biópsia do gânglio sentinela e com ou sem reconstrução mamária ou a CCM com remoção total do CAM, seguida de radioterapia. (15,27) Existe alguma controvérsia quanto à avaliação axilar no caso de se poder realizar uma CCM. Spinonen et al. considera não ser necessária a sua realização, uma vez que a grande maioria das doentes apresenta um carcinoma *in situ* subjacente. (35)

A possibilidade de reconstrução mamária deve ser discutida com todas as doentes em pré-operatório, uma vez que diminui o impacto psicológico na recuperação. A reconstrução do CAM deve ser oferecida a todas as mulheres que necessitam ou optam por realizar mastectomia. Esta pode ser realizada com recurso a implantes (gel de silicone ou prótese salina) inseridos entre os músculos grande e pequeno peitorais. Alternativamente, podem ser usados retalhos autólogos (ex. retalho do músculo reto abdominal transverso-TRAM ou latísimus dorsal) para a reconstrução mamária, com a vantagem de não serem assumidos como corpo estranho. A necessidade de radioterapia pode afetar a reconstrução, uma vez que a radiação pode aumentar a fibrose em volta do implante ou diminuir o volume do retalho. As técnicas atuais para reconstrução do mamilo utilizam retalhos adjacentes da área onde o mamilo deve ser posicionado. A aréola pode ser reconstruída com um enxerto de pele total com posterior tatuagem para se obter correspondência de cor em relação à aréola contralateral. (7) No caso de tumorectomia central (CCM), pode ser considerada a reconstrução do complexo areolo-mamilar, geralmente diferida, apesar de existirem alguns relatos de reconstrução imediata. (32) A reconstrução do complexo areolo-mamilar é parte integrante do processo de reconstrução mamária, sendo a última etapa de tratamento. Oferece uma importante contribuição psicológica para a reconstrução da mama e leva a uma satisfação significativamente maior no que diz respeito à imagem corporal e comportamento sexual. (45)

A probabilidade de metástases axilares em doentes com DPM é superior nos casos em que existe um carcinoma invasivo subjacente ou uma massa palpável. (7) A avaliação e tratamento axilar vai depender do tipo de cancro subjacente. Doentes com carcinoma *in situ* não necessitam de investigação axilar, exceto se a doença for extensiva o suficiente para

requerer mastectomia. Por motivos preventivos, se for planeada a mastectomia, deve ser realizada a biópsia do gânglio sentinela, a fim de evitar a linfadenectomia axilar. Em resumo, a biópsia do gânglio sentinela deve ser realizada em doentes com carcinoma invasivo, no momento da excisão mamária, ou naquelas em que a decisão terapêutica é mastectomia. (12,35,39)

Segundo as guidelines da NCCN, o uso de terapêuticas adjuvantes sistêmicas deve ser recomendado de acordo com as características do carcinoma simultâneo. Incluem-se terapêuticas endócrinas como o tamoxifeno ou inibidores da aromatase ou outras formas de terapêutica sistêmica como a quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante, radioterapia e anticorpos monoclonais. Doentes com cancro invasivo associado devem receber terapêuticas adjuvantes sistêmicas com base no subtipo histológico, estadio, status de recetores hormonais e status de HER2. (15) Atualmente, não existem dados que suportem o uso de terapêuticas endócrinas na redução do risco de recorrência da doença local em doentes com DPM sem um carcinoma invasivo ou *in situ* (negativo para recetores hormonais) subjacente tratadas com CCM. Em contraste, após CCM associado a carcinoma *in situ*, positivo para recetores hormonais deve ser considerado o uso de tamoxifeno para redução do risco de recorrência. (15,27,46)

Estão em curso, atualmente, estudos sobre a utilização da terapia fotodinâmica no tratamento da doença de Paget da mama. Este procedimento envolve o uso de um medicamento fotossensibilizador que é absorvido pelas células afetadas e que é ativado, posteriormente, por uma fonte de luz, que destrói essas mesmas células. A terapia fotodinâmica é uma alternativa menos invasiva à cirurgia, sendo considerada segura e bem tolerada pela doente. No entanto, ainda serão necessários mais estudos para determinar a eficácia e a segurança a longo prazo deste procedimento. (27,47)

3.7. Prognóstico

Um prognóstico desfavorável depende da presença de uma massa mamária palpável, envolvimento de gânglios linfáticos, presença e tipo histológico do cancro da mama subjacente e idade inferior a 60 anos. No entanto, o estadio do tumor concomitante é melhor indicador de prognóstico do que a presença de Doença de Paget *per se*. (19,42)

O prognóstico da patologia é diferente em doentes com massa palpável, comparativamente às doentes sem massa palpável. A existência de massa palpável está geralmente associada à presença de doença mais avançada, com uma elevada frequência de carcinoma invasivo subjacente ou taxa de metástases nos gânglios axilares. A sobrevida global e livre de doença aos 5 anos está correlacionada com o status dos gânglios linfáticos, sendo de 75-95% em doentes com gânglios negativos e de 20-25% nas doentes com gânglios positivos. (19)

Segundo Helme et al., em doentes com DPM e cancro invasivo simultâneo, o carcinoma apresenta características menos favoráveis e pior prognóstico comparativamente ao carcinoma invasivo sem Paget. Uma explicação pode ser dada pelo facto de os cancros invasivos subjacentes à DPM terem maior probabilidade de ser de alto grau, recetores de estrogénio (RE) e de progesterona (RP) negativos e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) positivo do que aqueles em doentes sem DPM associada. (42) Assim testar a lesão para recetores hormonais e HER2, não só ajuda na decisão terapêutica, como também na previsão do prognóstico. (48)

Apesar das semelhanças clínicas e histológicas em ambos os sexos, alguns autores consideram que a doença tem pior prognóstico no sexo masculino, com sobrevida global aos 5 anos entre 20 e 30%. (1,9)

4. Discussão

A doença de Paget da mama é uma doença rara que está associada a um carcinoma *in situ* ou invasivo subjacente em cerca de 80-90% dos casos, muitas vezes sem uma massa associada ou uma alteração imagiológica. Esta patologia é mais frequente no sexo feminino entre a 5ª e a 6ª décadas, sendo clinicamente caracterizada por uma lesão descamativa, eczematosa, vesicular ou ulcerada, persistente envolvendo o complexo areolo-mamilar. A sua marca histológica é a presença de células malignas glandulares ductais intraepiteliais (células de Paget) na epiderme do mamilo. (5,8,13,27)

A maioria dos autores assume a existência de duas teorias explicativas para a DPM: epidermotrópica e transformação, sendo a primeira mais comumente aceite. A observação por microscópio eletrónico e a análise genética demonstram que as células de Paget são células tumorais com grande capacidade de diferenciação. Portanto, não é razoável explicar

a patogénese em todos os casos pela suposição de uma diferenciação unidirecional. Daí surgir a teoria dupla como explicação atribuída por alguns autores. (12,30,48) Por outro lado, Chen et al. demonstrou que apesar da diminuição constante das taxas de incidência de DPM com um cancro subjacente entre 1988 e 2002, as taxas de incidência de DPM sem um cancro associado permaneceram inalteradas. Estes dados sugerem que, embora a maioria dos casos de doença de Paget represente uma teoria epidermotrópica, uma proporção menor sem malignidade subjacente pode surgir da transformação intraepidérmica de células Toker ou queratinócitos. (12)

Conforme supracitado, o diagnóstico precoce da DPM é fundamental para a diminuição da morbidade e para o aumento da sobrevivência livre de doença, possibilitando uma abordagem terapêutica mais individualizada e menos mutilante. (17,49) Cerca de 20% das doentes têm sinais e/ou sintomas há mais de um ano antes de procurarem atendimento médico.(12) Numa etapa inicial a colaboração das doentes é crucial ao nível da inspeção mamária na procura de lesões e posterior procura de cuidados primários de saúde. Para tal, as mulheres devem reconhecer o aspeto normal da mama para poderem identificar possíveis alterações. Daí que uma realização regular do auto-exame mamário seja imprescindível. Neste contexto, um diagnóstico precoce vai depender de dois fatores: inspeção mamária realizada pela doente e pelo médico e pelo elevado índice de suspeição médica. Sabe-se que intervenções de consciencialização sobre o cancro da mama aumentam a aceitação de comportamentos de auto-exame e a probabilidade de procura de cuidados médicos assim como de campanhas de rastreio. (50,51) No entanto, algumas mulheres enfrentam barreiras complexas à deteção precoce, incluindo fatores sociais (ex. baixo nível de escolaridade), económicos, geográficos, entre outros, que podem limitar o seu acesso a serviços de saúde oportunos, acessíveis e eficazes. (49) Por outro lado, o conhecimento médico sobre diagnósticos diferenciais assume grande relevância na suspeição clínica da DPM. (52)

O diagnóstico da doença de Paget deve ser suspeito na presença de alterações areolo-mamílares eczematosas, uma vez que esta é a sua forma de apresentação mais comum, sendo o eczema ou dermatite o diagnóstico diferencial mais relevante. Na maioria dos casos, quando se procede à avaliação de um mamilo pruriginoso sem outras alterações, a hipótese de diagnóstico de uma doença de Paget não é frequentemente tida em consideração. Na sua grande maioria, tais alterações são erradamente associadas a eczema e tratadas com fármacos tópicos. (1,52) Tendo em conta a grande semelhança da DPM com outras lesões benignas e malignas que ocorrem na mama, o diagnóstico pode ser, muitas vezes, tardio ou em muitos casos negligenciado. (19) Tal como referido anteriormente, a

dermatoscopia pode contribuir para o reconhecimento precoce de muitas patologias cutâneas benignas e malignas, incluindo a DPM, revelando critérios morfológicos clinicamente invisíveis, podendo distingui-la de outras patologias, tais como o eczema ou a psoríase. Considerando a raridade da DPM, as suas características dermatoscópicas ainda não se encontram totalmente definidas na literatura. No entanto o perfil dermatoscópico mais frequentemente encontrado traduz-se por áreas rosa sem estrutura, escamas finas brancas e vasos pontilhados e alguns vasos lineares curtos. (6)

A variante pigmentada da DPM (DPMP), apesar de rara, traduz um verdadeiro desafio na sua diferenciação com melanoma, por meios clínicos, dermatoscópicos e histológicos. Um melanoma primário do mamilo também é extremamente raro. A aparência geral da DPMP é variável. Existem relatos da sua apresentação sob a forma de manchas pigmentadas, máculas castanhas bem definidas, placas pigmentadas irregulares e placas castanhas escuras com mamilo ulcerado. Através da dermatoscopia, foi descrita uma pigmentação difusa irregular, pontos castanhos irregulares e estruturas de regressão, todas indistinguíveis do melanoma. A única alteração encontrada que pode diagnosticar DPMP é uma pigmentação reticular composta por anéis circulares ou poligonais ao longo da superfície do mamilo. Em termos histológicos a DPMP apresenta células atípicas com citoplasma claro e melanócitos dendríticos reativos, com abundantes melanossomas citoplasmáticos a envolver células tumorais na epiderme. Para a distinguir do melanoma é essencial corar a peça com hematoxilina-eosina e observar a camada epidérmica em que existe proliferação de células tumorais. No melanoma *in situ*, os melanócitos estão presentes ao longo da junção dermo-epidérmica e espalhados por toda a epiderme, enquanto que as células neoplásicas da DPMP proliferam principalmente nas camadas suprabasais. A imuno-histoquímica é útil no diagnóstico diferencial, uma vez que, as células de Paget expressam citoqueratinas, HER2, CEA e EMA, mas não expressam marcadores melanocíticos, como o S100, HMB45 e Melan-A. (25)

A investigação diagnóstica de todas as pacientes com DPM deve incluir um cuidadoso exame físico de ambas as mamas, mamografia e ecografia mamária e biópsia da lesão e do CAM. Tal como referido anteriormente, segundo as guidelines da NCCN, a ressonância magnética está indicada quando não se encontram alterações em exames prévios e a biópsia do CAM é positiva para Paget ou nos casos em que existem alterações nos exames físico e de imagem e a biópsia é negativa para cancro subjacente e positiva para DPM. (15) Sabe-se que nem todas as alterações observadas na ressonância magnética são neoplásicas, sendo sempre necessária confirmação por biópsia. O diagnóstico definitivo da DPM é então

estabelecido através de citologia com raspagem, punção ou biópsia em cunha do mamilo. A biópsia de uma massa subjacente ou uma alteração imagiológica são necessárias para auxiliar nas decisões sobre o tratamento local da mama e a necessidade de avaliação axilar. (12,48)

Na maioria dos casos, a DPM surge sem alterações na mamografia e/ou sem nódulos mamários palpáveis, sendo a única alteração presente a presença de lesões cutâneas. Daí a importância de um diagnóstico precoce, ou seja, pré-nodular. A premissa de que as doentes com massas palpáveis em associação à DPM têm maior probabilidade de ter um cancro da mama invasivo subjacente e ainda envolvimento ganglionar axilar, em oposição aquelas sem massas palpáveis, vem corroborar a necessidade da palpação mamária na avaliação da extensão das lesões. Em contraste, doentes sem essa associação ou alterações imagiológicas têm menor probabilidade de ter um carcinoma invasivo; a maioria apresenta um carcinoma *in situ* subjacente, com melhores taxas de sobrevida. (7,12,19)

O grande dilema no tratamento dos tumores centrais tal como a DPM centra-se no facto de tanto a mastectomia como a cirurgia conservadora da mama seguida de radioterapia serem opções terapêuticas viáveis. Autores defendem a realização de radioterapia da mama ipsilateral em todas as doentes com DPM que se submetem a CCM, uma vez que diminui consideravelmente as taxas de recorrência. (42)

Embora a mastectomia tenha sido considerada a cirurgia padrão no tratamento da DPM, o uso de cirurgia conservadora da mama associada a radioterapia é considerada atualmente como oncológica segura no cancro da mama associado ou não a doença de Paget da mama. Esta associação só deve ser exercida quando a remoção da lesão e a excisão do cancro subjacente possam ser executadas por forma a obter resultados estéticos aceitáveis e margens negativas. (40,43) A maioria dos estudos descreve a técnica da CCM como excisão do complexo areolo-mamilar associada a uma excisão em cone central do tecido mamário subjacente. No entanto, não existem dados suficientes que indiquem a distância máxima a que o cancro subjacente deve estar do mamilo para atingir o sucesso da CCM. Com o surgimento de técnicas cirúrgicas oncoplásticas, como a mamoplastia de redução terapêutica, a conservação da mama pode ser possível para pacientes com DPM e um foco de cancro à distância. Por outro lado, em doentes com mamas de menores dimensões, a excisão central pode resultar em resultados estéticos pouco favoráveis, portanto, a melhor opção será a realização de mastectomia com reconstrução da mama e mamilo. (42)

Na DPM, devemos assumir a presença de uma neoplasia da mama subjacente em todos os casos, até prova em contrário. A ausência de detecção da neoplasia subjacente ou a subestimação da sua extensão podem ser fatores de risco para um cancro da mama residual após execução de uma CCM. A mamografia apesar de essencial para o diagnóstico da patologia, tem uma menor sensibilidade do que a RM, para a avaliação da multifocalidade e detecção de cancro da mama associado à DPM. Desta forma, sempre que a CCM estiver em consideração, deve ser executada uma RM em pré-operatório para avaliação da extensão de lesão e identificação de neoplasia subjacente. (42)

A biópsia do gânglio sentinela tem-se demonstrado uma técnica de sucesso na DPM e tem um papel importante em doentes submetidas a mastectomia e em doentes com diagnóstico pré-operatório de cancro invasivo. A sua utilização é controversa, no entanto, diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) não encorajam a avaliação axilar no contexto da doença de Paget com um cancro da mama *in situ* subjacente, em pacientes submetidas a CCM. (40,42)

A grande associação da DPM a um carcinoma subjacente demonstra a necessidade de um diagnóstico precoce. Nesse sentido, algumas medidas poderiam ser implementadas para melhorar a detecção e orientação posterior da patologia. Em primeiro lugar, deveriam existir uma maior cooperação entre a medicina geral e familiar e a dermatologia e ginecologia. Uma vez que a maioria das doentes recorre a centros de saúde numa primeira linha, seria importante que os profissionais de saúde desses estabelecimentos conseguissem estabelecer diagnósticos diferenciais de lesões semelhantes à DPM, diagnosticar e orientar. Para tal, também deveria existir formação médica sobre o tema, principalmente nas áreas médicas às quais estas doentes podem recorrer. Tal como em qualquer área da medicina, as doentes necessitam de sentir confiança, sentido de abertura e empatia nos seus médicos para exporem os seus problemas. Neste contexto, uma relação médico-doente com estas características está na base da exposição de problemas por parte da doente, sem complexos, sendo um dos passos essenciais na detecção precoce da DPM.

5. Conclusão

Da elaboração deste trabalho final, é possível verificar que a doença de Paget é uma patologia pouco frequente da mama, sem etiopatogenia definida, em que as características clínicas assumem, muitas vezes, o único sinal neoplásico inicial. Esta deve ser equacionada aquando da presença de alterações areolo-mamílares, sendo muitas vezes, negligenciada em detrimento de outras patologias com semelhantes apresentações. O diagnóstico definitivo é histológico obtido por biópsia.

O diagnóstico precoce é essencial e vai depender da inspeção mamária (doente e médico) e do alto nível de suspeição por parte do médico, resultando numa maior taxa de sucesso terapêutica, mais individualizada e menos agressiva.

A decisão terapêutica depende da avaliação da extensão das lesões por imagiologia. O tratamento é cirúrgico sendo a mastectomia ou a CCM seguida de radioterapia as opções terapêuticas viáveis. Podemos concluir que a mastectomia se encontra recomendada nos casos de grande extensão do carcinoma, nos casos em que não se conseguem obter margens negativas ou resultados estéticos favoráveis com a CCM ou no caso de multifocalidade.

Futuramente, a abordagem à doença de Paget deveria ser mais sistematizada de forma a corrigir variações nas fases de diagnóstico e terapêutica. Até que haja uma melhor compreensão da patologia, o médico deverá estar ciente dos riscos associados ao uso de terapêuticas excessivas ou insuficientes.

Apesar deste trabalho final ter sido baseado em artigos dos últimos 10 anos, a quantidade de estudos alargados, como meta-análises e revisões sistemáticas, encontrados foi muito reduzida. Estudos dessa dimensão são mais frequentes num espaço temporal superior.

6. Agradecimentos

Agradeço à Professora Dra. Margarida Figueiredo Dias e à Dra. Teresa Rebelo pelo incentivo e apoio incansável na realização deste trabalho.

À Dra. Sandra Ferreira por ter sido uma verdadeira ajuda na fase inicial deste trabalho.

À minha família, mas sobretudo, aos meus pais Pedro e Romi por acreditarem sempre na realização dos meus sonhos, mas também por me trazerem a terra quando necessário. Por todo o apoio, pelo carinho e sobretudo pela presença incondicional em todos os momentos mais importantes da minha vida. Um obrigada especial à minha mãe por ter sido uma fonte de inspiração na escolha do tema e por ter sido uma força de viver.

Ao meu irmão Pedro, que sempre acreditou que eu poderia dar mais e melhor de mim. À pessoa que acredita em segundas oportunidades e as agarra. Por todo o apoio.

Ao meu avô Pedro, por ter sido a fonte de alegria e imaginação da minha infância, por me ter inculcido a paixão por viajar e por estar sempre presente mesmo na sua ausência. Ao orgulho que ele tinha em mim e no meu futuro.

Ao João, agradeço todos os momentos partilhados. À pessoa que sempre acreditou mais em mim do que eu própria. Aquele que me ajudou a superar as dificuldades. Recordarei sempre com carinho os km percorridos, as saudades e os reencontros. Coimbra dos amores.

A Coimbra e a Ponta Delgada, às cidades que mudaram o rumo da minha vida, aquelas que me viram apaixonar, partir e regressar. Aos meus amigos e colegas com quem partilhei os melhores e também os piores momentos da minha vida académica, os sempre presentes Simão, Ana Paulo, Raquel Rodrigues, Raquel Magalhães, Maria, Inês Moura, Inês Pinto, Rúben, Ana Ralho, Mariana e Pedro. Irei sempre recordá-los com carinho e saudade.

À amiga de todas as horas, aquela que me viu crescer e me ensinou a pensar positivo nos momentos mais sombrios, Sandrina.

À família do João por terem sido sempre uma segunda casa e me terem acolhido da forma mais carinhosa nos últimos e mais difíceis anos da faculdade.

Uma vez Coimbra, para sempre Saudade!

7. Referências bibliográficas

1. Adams SJ, Kanthan R. Paget's disease of the male breast in the 21st century: A systematic review. *Breast* [Internet]. 2016;29:14–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2016.06.015>
2. Solinas A, Mahar A, Cooper WA, Thompson JF, Spillane AJ, Scolyer RA. Pigmented Paget's disease of the nipple mistaken for melanoma in situ: a diagnostic pitfall for the unwary. *Pathology*. 2018;50(3):364–7.
3. Wong SM, Freedman RA, Sagara Y, Stamell EF, Desantis SD, Barry WT, et al. The effect of Paget disease on axillary lymph node metastases and survival in invasive ductal carcinoma. *Cancer*. 2015;121(24):4333–40.
4. Gangi A, Laronga C. Breast-conserving surgery in patients with Paget's disease. *Breast Dis* [Internet]. 2016;27(1):68–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breastdis.2016.01.033>
5. Schwartz RA. Mammary Paget Disease: Background, Pathophysiology and Etiology, Epidemiology [Internet]. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1101235-overview>
6. Apalla Z, Errichetti E, Kyrgidis A, Stolz W, Puig S, Malvehy J, et al. Dermoscopic features of mammary Paget's disease: a retrospective case-control study by the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(10):1892–8.
7. Doherty G. *CURRENT: Diagnosis & Treatment Surgery*. 14th ed. Porto Alegre: AMGH; 2017. 1408 p.
8. American Cancer Society. Understanding a Breast Cancer Diagnosis, Types of Breast Cancer. American Cancer Society. *Underst a Breast Cancer Diagnosis* [Internet]. 2016;1–42. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer.html#references>
9. Lopes S, Vide J, Moreira E, Pinheiro J, Azevedo F. Paget disease of the male breast. *Dermatol Online J*. 2016;23(4):0–4.
10. Gaurav A, Gupta V, Koul R, Dabas S, Sareen R, Geeta K, et al. Practical consensus recommendatons for Paget's disease in breast cancer. *South Asian J Cancer*. 2018;7(2):83–6.
11. Devita JVT, Rosenberg SA, Lawrence TS. *Devita, Hellman, And Rosenberg'S Cancer: Principles & Practice Of Oncology*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. 4360 p.
12. Jimenez RE, Hieken TJ, Peters MS, Visscher DW. Paget disease of the breast [Internet]. Fifth Edit. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Elsevier Inc.; 2018. 169-176.e3 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-35955-9.00012-X>
13. Sandoval-Leon AC, Drews-Elger K, Gomez-Fernandez CR, Yepes MM, Lippman ME. Paget's disease of the nipple. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(1):1–12.
14. Tan AR. Cutaneous manifestations of breast cancer. *Semin Oncol* [Internet]. 2016;43(3):331–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.02.030>
15. Abraham J, Afet R, Agnese D, Alisson KH, Blair SL. *Breast Cancer, Version 6.2020*,

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. JNCCN. 2020 [cited 2021 Jan 12]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
16. Kim HS, Seok JH, Cha ES, Kang BJ, Kim HH, Seo YJ. Significance of nipple enhancement of Paget's disease in contrast enhanced breast MRI. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282(2):157–62.
 17. Lage D, Sasserone G. Paget's disease : the importance of the specialist. *An Bras Dermatol.* 2010;85(3):365–7.
 18. Merrill AY, White A, Howard-McNatt M. Paget's disease of the breast: An institutional review and surgical management. *Am Surg.* 2017;83(3):E96–8.
 19. Karakas C. Paget's disease of the breast. *J Carcinog [Internet].* 2011;10:31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263015/?report=classic>
 20. Habif TP. *Clinical Dermatology: A color guide to diagnosis and therapy [Internet].* 6th editio. Elsevier; 2015. 1064 p. Available from: https://books.google.pt/books?hl=pt-PT&lr=&id=N_D5CQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=dermatology+paget+disease&ots=e2hwUB5HDu&sig=zn82qpNaS4ZIIvqCsbRYctUU9EA&redir_esc=y#v=onepage&q=paget&f=false
 21. Burke MJ, Middleton TO. Mammary Paget disease. *J Am Osteopath Assoc.* 2013;113(9):712.
 22. Lopes Filho LL, Lopes IMRS, Lopes LRS, Enokihara MMSS, Michalany AO, Matsunaga N. Mammary and extramammary Paget's disease. *An Bras Dermatol.* 2015;90(2):219–31.
 23. Stanganelli I, Mazzoni L, Magi S, Medri M, Ragionieri I, Gaddoni G, et al. Atypical pigmented lesion of the nipple. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2014;71(5):e183–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.906>
 24. Oliveira A, Zalaudek I, Arzberger E, Massone C, Hofmann-Wellenhof R. Reflectance confocal microscopy for diagnosis of mammary paget's disease. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(7):980–2.
 25. Hida T, Yoneta A, Nishizaka T, Ohmura T, Suzuki Y, Kameshima H, et al. Pigmented mammary paget's disease mimicking melanoma: Report of three cases. *Eur J Dermatology.* 2012;22(1):121–4.
 26. Lallas A, Zalaudek I, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Di Lernia V, et al. Dermoscopy in General Dermatology. *Dermatol Clin [Internet].* 2013;31(4):679–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2013.06.008>
 27. Yasir M, Loftollahzadeh S. Mammary Paget Disease [Updated 2020 Dec 1]. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563228/>
 28. Hoda S, Cheng E. Mimics of Mammary Paget Disease: A Rogues Gallery. *Int J Surg Pathol.* 2016;24(6):532–3.
 29. Arain SA, Arafah M, Said Raddaoui EM, Tulba A, Alkhawaja FH, Al Shedoukhy A. Immunohistochemistry of mammary Paget's disease. Cytokeratin 7, GATA3, and HER2 are sensitive markers. *Saudi Med J.* 2020;41(3):232–7.
 30. Sek P, Zawrocki A, Biernat W, Piekarski JH. HER2 molecular subtype is a dominant subtype of mammary Paget's cells. An immunohistochemical study. *Histopathology.* 2010;57(4):564–71.

31. Sripathi S, Ayachit A, Kadavigere R, Kumar S, Eleti A, Sraj A. Spectrum of Imaging Findings in Paget's Disease of the Breast—A Pictorial Review. *Insights Imaging*. 2015;6(4):419–29.
32. Dominici LS, Lester S, Liao GS, Guo L, Specht M, Smith BL, et al. Current surgical approach to Paget's disease. *Am J Surg* [Internet]. 2012;204(1):18–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.07.010>
33. Moon JY, Chang YW, Lee EH, Seo DY. Malignant invasion of the nipple-Areolar complex of the breast: Usefulness of breast MRI. *Am J Roentgenol*. 2013;201(2):448–55.
34. Peters. Breast MRI as a Problem Solving Tool in Paget's Disease of the Nipple. *J Curr Surg*. 2012;2(3):113–5.
35. Siponen E, Hukkinen K, Heikkil P, Joensuu H, Leidenius M. Surgical treatment in Paget's disease of the breast. *Am J Surg* [Internet]. 2010;200(2):241–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.07.044>
36. 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.
37. Kurokawa I, Furukawa S, Kishimoto M, Kakuno A, Tsubura A. Keratin expression in mammary Paget's disease in situ with intraductal invasion. *Case Rep Oncol*. 2012;5(2):400–3.
38. Chen S, Chen H, Yi Y, Jiang X, Lei H, Luo X, et al. Comparative study of breast cancer with or without concomitant Paget disease: An analysis of the SEER database. *Cancer Med*. 2019;8(8):4043–54.
39. Wu Q, Ding X, Li J, Sun S, Zhu S, Wu J, et al. Surgical treatment in Paget's disease with invasive ductal carcinoma: An observational study based on SEER. *Sci Rep*. 2017;7(February):1–9.
40. Wong SM, Freedman RA, Stamell E, Sagara Y, Brock JE, Desantis SD, et al. Modern Trends in the Surgical Management of Paget's Disease. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3308–16.
41. Li YJ, Huang XE, Zhou XD. Local breast cancer recurrence after mastectomy and breast-conserving surgery for Paget's disease: A meta-analysis. *Breast Care*. 2014;9(6):431–4.
42. Helme S, Harvey K, Agrawal A. Breast-conserving surgery in patients with Paget's disease. *Br J Surg*. 2015;102(10):1167–74.
43. Gilmore R, Prasath V, Habibi M. Paget disease of the breast in pregnancy and lactation. Vol. 1252, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020. 133–136 p.
44. Goethals A, Rose J. Mastectomy [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019. Available from: <http://europepmc.org/books/NBK538212>
45. Sisti A, Grimaldi L, Tassinari J, Cuomo R, Fortezza L, Bocchiotti MA, et al. Nipple-areola complex reconstruction techniques: A literature review. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2016;42(4):441–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.01.003>
46. Yao Y, Sun L, Meng Y, Zhuang Y, Zhao L, Yu Q, et al. Breast-Conserving Surgery in Patients With Mammary Paget's Disease. *J Surg Res* [Internet]. 2019;241:178–87.

Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.03.025>

47. Nardelli AA, Stafinski T, Menon D. Effectiveness of photodynamic therapy for mammary and extra-mammary Paget's disease: A state of the science review. *BMC Dermatol.* 2011;11.
48. Song Q, Jin Y, Huang T, Zhang JH. Diagnosis and treatment of paget's disease of the breast: An analysis of 72 cases. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):19616–20.
49. Ginsburg O, Yip C, Brooks A, Cabanes A, Caleffi M, Dunstan Yataco JA, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer.* 2020;126(S10):2379–93.
50. Anastasi N, Lusher J. The impact of breast cancer awareness interventions on breast screening uptake among women in the United Kingdom: A systematic review. *J Health Psychol.* 2019;24(1):113–24.
51. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017;1–23.
52. Liu J, Zhao Z, Zhou J, Zhang J. An unusual presentation of paget's disease of the nipple in a young woman: A case report. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(3):4694–6.

8. Anexos

Autorização para a utilização das figuras

Figuras 1 e 3:

Journal List > J Carcinog > v.10, 2011 > PMC3263015



Home
Browse articles
Instructions
Submit articles

J. Carcinog. 2011; 10: 31.
Published online 2011 Dec 8. doi: [10.4103/1477-3163.90676](https://doi.org/10.4103/1477-3163.90676)
PMCID: PMC3263015
PMID: [2279416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2279416/)

Paget's disease of the breast

[Cansu Karakas*](#)

► Author information ► Article notes ► Copyright and License information [Disclaimer](#)

Copyright © 2011 Karakas

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial-Share Alike 3.0 Unported, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

Abstract

Go to: 

Paget's disease of the breast is a rare type of cancer of the nipple–areola complex and that is often associated with an underlying *in situ* or invasive carcinoma. This article provides an overview and we review the main clinicopathological and therapeutic features of mammary Paget's disease.

Keywords: Breast, nipple, Paget's disease

INTRODUCTION

Go to: 

Formats:
Article | [PubReader](#) | [ePub \(beta\)](#) | [Printer Friendly](#) | [Citation](#)

Share
 Facebook  Twitter  Google+

Save items
 Add to Favorites

Similar articles in PubMed

Paget's disease of the breast. [Cancer Treat Rev. 2001]

Paget's disease of the breast: a clinical perspective. [Langenbecks Arch Surg. 2001]

Paget's disease of the nipple in a population based cohort. [Breast Cancer Res Treat. 2008]

Mammary and extramammary Paget's disease. [J Eur Acad Dermatol Venereol. ...]

Paget's Disease of the Breast Mimicking a Chronic Wound. [Wounds. 2008]

See reviews...
See all...

Cited by other articles in PMC

Biased Sampling and Causal Estimation of Health Related

Figura 2:

 **Rita Ribeiro** <rsfr22@gmail.com> 23/09/2020, 18:15   

para zoimd ▾

Dear Dr. Apalla,

My name is Rita Ribeiro and I'm a medical student from Medical School of the University of Coimbra (Portugal). I am developing a master's thesis on mammary paget disease.

After consulting your article "Dermoscopic features of mammary Paget's disease: a retrospective case-control study by the International Dermoscopy Society" published in 2019, I would like to request an authorization to be able to use the images present in it in my thesis.

Thank you for your attention and cooperation.

With the best regards,

Rita Ribeiro.

 **zoimd** <zoimd@yahoo.gr> 27/09/2020, 21:47   

para mim ▾

 inglês ▾ > português ▾ [Traduzir mensagem](#) [Desativar para mensagens em: inglês](#) x

Dear Rita,

Please feel free to use the figures in your PhD thesis.

Good luck!

Zoe Apalla

...