

BOALA PAGET MAMARĂ – PREZENTARE DE CAZ

MAMMARY PAGET'S DISEASE – A CASE PRESENTATION

RĂZVAN CORNIA*, LAURA OANA CRIVĂ*, DIANA IOANA OPREA***, CRISTINA SAFTA****,
MARIA GRIGORE*, ALICE RUSU*, MIRCEA TAMPA**, VASILE BENEĂ*,
SIMONA-ROXANA GEORGESCU*,**

Rezumat

Boala Paget este un adenocarcinom in situ localizat la nivelul complexului mamelon-areolă (boala Paget mamară) sau în alte zone ale corpului cu glande apocrine (boala Paget extramamară). Boala Paget mamară se asociază în 98% din cazuri cu un adenocarcinom intraductal in situ sau invaziv. Clinic se prezintă tipic ca o placă eritematoasă, eczematoidă, unilaterală, acoperită de scuame sau cruste, uneori ulcerată, însoțită de scurgeri seroase, rareori sanguinolente de la nivelul mamelonului; se pot asocia prurit, durere sau usturime. Mamelonul poate fi ulcerat, infiltrat sau retractat. Histopatologic se observă celulele Paget, celule rotunde sau ovoide, de dimensiuni mari, fără tonofilamente, PAS pozitive, cu citoplasma palidă, situate la nivelul stratului bazal al epidermului. Tratamentul de elecție este cel chirurgical, deși recidivele pot fi frecvente. Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 62 ani, care a solicitat un consult dermatologic pentru apariția unei plăci eritemato-scuamoase, pruriginoase, situată la nivelul mamelonului drept, cu suprafața acoperită de scuame, cu margini regulate, policiclice și care evolua de câteva luni. Investigațiile de laborator uzuale au fost în limite normale. Evidențierea celulelor Paget la examenul histopatologic a confirmat suspiciunea clinică de boală Paget mamară. Pacienta a fost îndrumată în serviciul de oncologie pentru investigații și tratament.

Cuvinte cheie: boala Paget mamară, adenocarcinom intraductal.

Intrat în redacție: 30.07.2020

Acceptat: 10.09.2020

Summary

Paget's disease is an in situ adenocarcinoma of the nipple-areola complex (mammary Paget's disease) or in other areas of the body with apocrine glands (extramammary Paget's disease). Mammary Paget's disease is associated in 98% of cases with an in situ or invasive intraductal adenocarcinoma. Clinically it appears as a typical erythematous, eczematoid, unilateral plaque, covered with scales or crusts, sometimes ulcerated, accompanied by serous and/or bloody papillary discharge; it may be associated with itching, pain or burning sensation. The nipple may be ulcerated or retracted. Histopathologically it is characterized by Paget cells, round or ovoid, large-sized cells without tonofilaments, PAS-positive, with pale cytoplasm, located in the basal layer. Surgical excision is the best treatment option although recurrences are frequent.

We present the case of a 62-year-old female patient, who requested a dermatological consultation for the appearance of an erythematous-squamous, itchy plaque, located on the right nipple, with scaly surface and regular, polycyclic borders, evolving for several months. The usual laboratory investigations were within normal limits. The highlighting of Paget's cells at histopathological exam confirm the clinical suspicion of Paget's mammary disease. The patient was referred to the oncology department for further investigations and the appropriate therapeutic management.

Key words: mammary Paget's disease, intraductal adenocarcinoma.

Received: 30.07.2020

Accepted: 10.09.2020

- * Clinica de Dermatovenerologie, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Victor Babeș” București.
Department of Dermatology, „Dr. Victor Babeș” Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases, Bucharest.
- ** Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București.
„Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy Bucharest.
- *** Rosana Medical București.
Rosana Medical Bucharest.
- **** Hyperclinica Medlife Băneasa București.
Medlife Băneasa Hyperclinic, Bucharest.

Prezentare caz

O pacientă în vârstă de 62 de ani s-a prezentat în clinică pentru apariția unei plăci eritemato-scuamoase, pruriginoase, situată la nivelul mamelonului drept și care evolua de câteva luni. Pacienta a urmat tratament topic cu corticosteroizi, dar fără rezultate semnificative. La examenul clinic s-a evidențiat o placă eritematoasă, cu diametrul de aproximativ 2 cm, situată la nivelul areolei mamare drepte, cu suprafața acoperită de scuame, cu margini regulate, policiclice (figura 1); mameloanele erau retractate bilateral din adolescență. La palparea sânelui nu s-a evidențiat nici o formațiune tumorală subiacentă; de asemenea, nu s-au decelat adenopatii loco-regionale.

Investigațiile de laborator uzuale s-au situat în limite normale. S-a efectuat biopsia incizională a formațiunii. Examenul histopatologic a evidențiat la nivelul epidermului numeroase celule mari, cu citoplasmă palidă, abundentă și nuclei intens bazofili, organizate în grupuri cu tipar de cuiburi sau de structuri glandulare (figurile 2 și 3), iar în dermul superficial un infiltrat inflamator dens, dispus în bandă, constituit din limfocite. Aceste date confirmă suspiciunea clinică de boală Paget mamară.

Ulterior, pacienta a fost îndrumată în serviciul de oncologie pentru investigații suplimentare și stabilirea conduitei terapeutice adecvate.

Discuții

În 1856 Velpeau evidențiază pentru prima dată leziunile eczematiforme caracteristice bolii Paget[1], iar în 1874, Sir James Paget, chirurg și anatomopatolog britanic, descrie boala Paget mamară drept o eczemă cronică mamelonară asociată unui carcinom intraductal subiacent al glandei mamare.[2] Boala Paget extramamară este descrisă 15 ani mai târziu de către Henry Radcliffe Crocker[3], care observă leziuni similare atât din punct de vedere clinic cât și histopatologic la nivelul scrotului și al penisului. În 1901 William Dubreuilh comunică primul caz de boală Paget extramamară la nivelul vulvei.[4]

Boala Paget mamară este un adenocarcinom intraepidermic localizat la nivelul complexului mamelon-areolă[5,6]. Boala Paget extramamară,

Case presentation

A 62 year-old female patient attended our clinic for the appearance of a pruritic erythematous-squamous plaque, situated on the right nipple, which has been evolving for several months. The patient underwent topical treatment with corticosteroids, but without significant results.

At the clinical examination it was noticed an erythematous plaque with a diameter of approximately 2 cm, located on the right mammary areola, with the surface covered with scales and with regular, polycyclic margins (figure 1); the nipples were bilaterally retracted from adolescence. No palpable underlying tumor was noticed, nor any loco-regional adenopathy was detected.

The usual laboratory investigations were within normal limits. An incisional biopsy was performed. Histopathological examination revealed numerous large cells in the epidermis, with pale, abundant cytoplasm and intensely basophilic nuclei, organized in groups with nests or pseudo-glandular structures (figures 2 and 3), and a dense inflammatory infiltrate in the superficial dermis, arranged in the band, consisting of lymphocytes. These data confirm the clinical suspicion of Paget's mammary disease.

Subsequently, the patient was referred to the oncology department for further investigations and to establish the appropriate therapeutic management.

Discussions

In 1856 Velpeau highlights for the first time the eczematiform lesions characteristic of Paget's disease[1], and in 1874, Sir James Paget, a British surgeon and pathologist, describes Paget's mammary disease as a chronic breast eczema associated with an underlying intraductal carcinoma of the mammary gland.[2] Extramammary Paget's disease was described 15 years later by Henry Radcliffe Crocker[3], who observed both clinically and histopathologically similar lesions in the scrotum and penis area. In 1901 William Dubreuilh reported the first case of vulval extramammary Paget's disease.[4]

Mammary Paget's disease is an intraepidermal adenocarcinoma located in the nipple-

deși similară din punct de vedere clinic și histopatologic cu boala Paget, se diferențiază de aceasta prin localizarea leziunilor (vulvă la femei; scrot și gland la bărbați; perianal, axilar, scalp, auricular, palpebral etc. la ambele sexe – zone bogate în glande apocrine sau glande apocrine

areola complex.[5,6] Extramammary Paget's disease, although clinically and histopathologically similar to Paget's disease, it is differentiated by involved areas (vulva in women; scrotum and glans in men; perianal, axillary, scalp, auricular, eyelid, etc. in both sexes



Figura 1. Boală Paget mamară - aspect clinic.
Figure 1. Paget' mammary disease - clinical aspect.

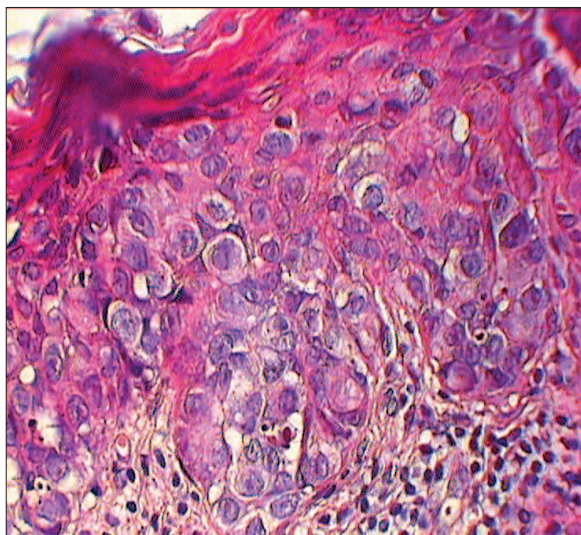


Figura 2. Boală Paget mamară - aspect histopatologic.
Figure 2. Paget' mammary disease - histopathological findings.

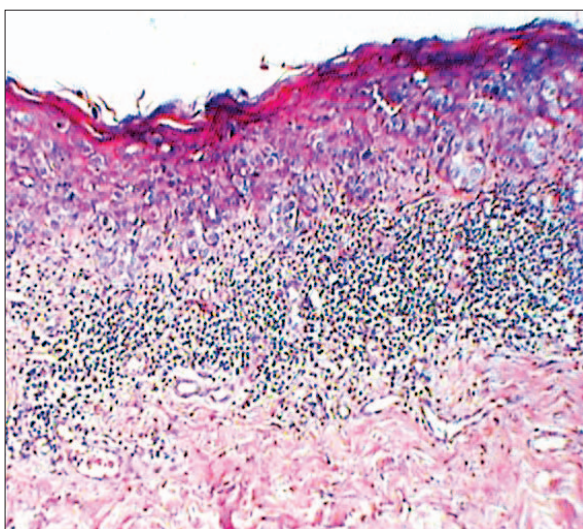


Figura 3. Boală Paget mamară - aspect histopatologic; detaliu.
Figure 3. Paget' mammary disease - histopathological findings; detailed depiction.

modificate); în 10-30% din cazuri se asociază cu un carcinom cutanat de tip apocrin sau cu un neoplasm visceral (de vezică urinară, rect, col uterin, prostată etc.).

Boala Paget mamară este o formă rară de neoplasm de sân, reprezentând aproximativ 1-4,3% dintre toate formele de cancer de sân.[7] Este întâlnită mai ales la femei, dar poate apărea și la bărbați, mult mai rar și având un prognostic mai rezervat.[8,9,10] Incidența maximă este atinsă între 50 și 60 de ani, însă au fost raportate cazuri având vârsta cuprinsă între 26 și 88 de ani.[9,11]

Clinic se prezintă în mod tipic ca o placă eritematoasă infiltrativă, bine delimitată, acoperită de scuame fine sau cruste, uneori zemuindă, erodată sau ulcerată, care începe de obicei de la nivelul mamelonului și se extinde spre zona areolară, cu evoluție centrifugală lentă, de luni sau chiar ani. În cazurile avansate poate afecta și zonele adiacente. Boala Paget este de obicei unilaterală, însă au fost descrise și cazuri când au fost afectați ambii săni.[12,13] Uneori este însoțită de scurgeri sero-sanguinolente, rareori sanguinolente de la nivelul mamelonului. Se pot asocia frecvent prurit, durere sau usturime, care pot preceda apariția manifestărilor clinice. Retractiva, ulcerarea sau indurarea mamelonului sunt rare, putând apărea îndeosebi în stadiile avansate.[14] Se descrie și o variantă pigmentată de boală Paget mamară ce poate pune probleme de diagnostic diferențial cu melanomul extensiv în suprafață sau cu carcinomul bazocelular pigmentar superficial.[15] Leziunile se pot dezvolta și la nivelul țesutului mamar ectopic, a mameloanelor supranumerare și chiar la pacienții cu mamelon absent congenital.[16] De asemenea, a fost comunicat și un caz de boală Paget mamară apărut după mastectomie.[17]

În 98% (93-100%) din cazuri, boala Paget se asociază cu un adenocarcinom intraductal sau invaziv, central și/sau multifocal, de obicei localizat în apropierea areolei; există similitudini între aspectele imunohistochimice de la nivelul adenocarcinomului intraductal și celulele Paget. De aici tumora se extinde la mamelon sau areolă de-a lungul canalului lactifer prin intermediul membranei bazale. Se pare că migrarea celulelor neoplazice se produce sub influența heregulin- α , un factor de motilitate eliberat de keratinocitele

– regions rich in apocrine or modified apocrine glands); in 10-30% of cases it is associated with apocrine skin carcinoma or visceral neoplasm (bladder, rectum, cervix, prostate, etc.).

Mammary Paget's disease is a rare form of breast cancer, accounting for about 1-4.3% of all breast cancers.[7] It is found especially in women, but it can also rarely occur in men, with a more reserved prognosis.[8,9,10] The maximum incidence is reached between 50 and 60 years, however cases ranging from 26 to 88 years have been reported.[11]

Clinically, mammary Paget's disease presents as a well-demarcated, round, ovoid or polycyclic erythematous or eczema-like plaque, infiltrating, covered with fine scales or crusts, sometimes weeping, bleeding, eroded or ulcerated, which usually starts from the nipple and extends to the areola, with slow centrifugal evolution, for months or even years. In advanced cases it may affect surrounding skin. Paget's disease is usually unilateral, but there have also been cases when both breasts have been affected.[12,13] Sometimes it is accompanied by sero-sanguineous, rarely bloody nipple discharge. Frequent itching, pain or burning sensation may occur, which may precede the occurrence of clinical manifestations. The retraction, ulceration or invagination of the nipple are rare, and may occur especially in advanced stages.[14] There is also described a pigmented variant of mammary Paget's disease that may cause differential diagnosis problems with superficial spreading melanoma or superficial pigmented basal cell carcinoma.[15] The lesions may develop in the ectopic breast tissue, in the accessory nipples and even in patients with congenitally absent nipples.[16] Also, a case of mammary Paget's disease was reported after mastectomy.[17]

In 98% (93-100%) of cases, mammary Paget's disease is associated with an underlying intraductal or invasive adenocarcinoma, usually central or multifocal, located near the areola; there are similarities between the immunohistochemical aspects of intraductal adenocarcinoma and Paget's cells. From here the tumor extends to the nipple or areola along the lactiferous ducts through the basal membrane. It seems that the migration of neoplastic cells occurs under the

de la nivelul mamelonului[18]; nivelul proteinei HER-2 este crescut la nivelul celulelor Paget, fapt ce vine în sprijinul acestei teorii[18]. În jumătate din cazuri formațiunea tumorală este palpabilă, indicând prezența unui carcinom invaziv.[19] În cazurile în care adenocarcinomul intraductal nu se poate evidenția se presupune că boala Paget apare prin transformarea neoplazică a celulelor multipotente situate în stratul bazal al epidermului [20] sau a celulelor Toker, celule benigne (HER-2 negative), cu citoplasma palidă situate predominant la nivelul stratului bazal al epidermului normal al mamelonului, în jurul orificiului ductelor lactifere.

Diagnosticul diferențial clinic se efectuează cu alte afecțiuni benigne (eczemă cronică, dermatită de contact, dermatită atopică, lichenificare, psoriazis, radiodermită, adenomatoza mamelonară erozivă, papilom intraductal, ectazia ductelor lactifere, *tinea*, morfee, *acanthosis nigricans* etc.) [21,22] sau maligne (boală Bowen, carcinom bazocelular superficial pagetoid sau eritematoid, melanom *in situ* sau extensiv în suprafață, limfom etc.).[21,22]

De obicei *diagnosticul* se bazează pe aspectul clinic și este confirmat de examenul histopatologic.

La *examenul histopatologic* se observă în mod caracteristic celulele Paget care sunt celule glandulare maligne, rotunde sau ovoide, de dimensiuni mari, fără tonofilamente, cu citoplasmă abundentă, palidă, ce poate conține mucină (în această situație celulele Paget sunt PAS pozitive), localizate preferențial în stratul bazal, dar putându-se răspândi până în stratul cornos; au nucleul ovoid, hiperchromatic, pleomorf, cu 1-2 nucleoli.[7,16,23] Aceste celule par organizate în grupuri cu tipar de cuiburi sau de structuri pseudo-glandulare; numărul lor poate varia, putând ajunge să înlocuiască celulele epidermului. În derm se observă modificări reactive, cu telangiectazii și inflamație cronică. Din punct de vedere histologic, boala Paget poate simula melanomul din cauza celulelor care au încorporată melanină de la nivelul epidermului adiacent.[7,16,23]

Imunohistochimia are un rol important în cazurile dificile. Boala Paget se diferențiază de melanom prin antigenul carcinoembrionar (CEA) pozitiv și proteina S100 negativă; însă, în unele

influențe de heregulin- α , a motility factor released by the keratinocytes in the nipple area[18]; the level of HER-2 protein is increased in Paget cells, which is in support of this theory.[18]

In half of the cases, a tumor mass in the breast is palpable, characterized as an invasive carcinoma.[19] In cases where intraductal adenocarcinoma cannot be detected (mammary Paget's disease stage 0) it is assumed that Paget's disease occurs by neoplastic transformation of pluripotent cells located in the basal layer of the epidermis [20] or of Toker cells, benign cells (HER-2 negative) with clear cytoplasm sited predominantly in the basal epidermis of normal nipples around the orifices of lactiferous ducts.

Differential clinical diagnosis is performed with other benign conditions (chronic eczema, contact dermatitis, atopic dermatitis, lichen simplex chronicum, psoriasis, radiodermatitis, erosive adenomatosis of the nipple, intraductal papilloma, , *tinea*, morphea, *acanthosis nigricans* etc.) [21,22] or malignant (Bowen's disease, superficial basal cell carcinoma, *lentigo maligna*, *lentigo maligna melanoma*, , lymphoma, etc.) [21,22]

Usually the *diagnosis* is based on the clinical aspect and is confirmed by the histopathological examination.

On *histopathological* examination, Paget's cells, malignant glandular epithelial cells, are characteristic. Paget's cells are large cells with abundant basophilic or amphophilic, finely granular cytoplasm and have eccentric, ovoid, hyperchromatic, pleomorphic nucleus, with 1-2 nucleoli. They tend to stand out in contrast to the surrounding epithelial cells and may contain mucin (in this case Paget's cells are PAS positive). Preferentially, Paget's cells are located in the epidermal basal layer, but are able to spread to the stratum corneum.[7,16,23] These cells appear to be organized in groups, with nest-like patterns or gland-like structures, their number may vary, and may eventually replace epidermal cells. Reactive changes are observed in the dermis, with telangiectasia and chronic inflammation. Histopathologically, Paget's disease may mimic malignant melanoma due to cells that have melanin embedded in the adjacent epidermis. [7,16,23]

Immunohistochemistry plays an important role in difficult cases. Paget's disease differs from

cazuri proteina S100 poate fi pozitivă, iar CEA neconcludentă. MART-1 (*Melanoma Antigen Recognized by T cells-1*) sau HMB-45 (*Human Melanoma Black-45*) sunt mult mai specifici pentru confirmarea melanomului malign decât S100. Celulele Paget sunt pozitive pentru citokeratine cu greutate moleculară mică, o trăsătură care poate face diferența dintre boala Paget și boala Bowen în care sunt prezente citokeratinele cu greutate moleculară mare.[23] În peste 80% din cazuri de boală Paget mamară se găsește în exces markerul HER-2 (*Human Epidermal growth factor Receptor-2*, receptor al factorului de creștere epidermal uman-2) care se asociază cu un prognostic negativ.[22,24]

Prezența CK7 (*cytokeratin 7*), a CEA și a oncoproteinei HER-2, precum și evidențierea mucinei prin metode de histochimie (Albastru Alcian, fier coloidal, mucicarmin, periodic acid Schiff etc.) sunt argumente pentru diagnosticul histopatologic de boală Paget.[24]

Mamografia și ecografia sunt foarte importante în toate cazurile în care se suspectează diagnosticul de boală Paget; totuși, în 15-65% din cazuri pot fi negative.[25,26] Mamografia poate detecta mase tumorale (în special atunci când aceste formațiuni sunt palpabile) sau calcificări (care pot sugera prezența de carcinoame ductale *in situ* sau invazive). Ecografia este utilă în cazurile în care mamografia este negativă; modificările sunt nespecifice, putându-se observa zone hipoecogene, mase discrete, tegumente îngroșate sau dilatații ductale. RMN (*rezonanță magnetică nucleară*) este o investigație cu sensibilitate înaltă, dar nu și specifică; poate evidenția mai multe modificări (îngroșarea complexului papilar-areolar, creșterea în dimensiuni a mameelonului, leziuni ductale *in situ* sau tumori invazive etc.), dar nespecifice, care pot determina însă o creștere a numărului de mastectomii necesare în loc de alegerea unei terapii de conservare a sânului. RMN este utilă în special pentru aprecierea extinderii tumorii subiacente. Chiar dacă aceste investigații sunt negative, ele nu pot exclude prezența unei tumori la nivelul sânului.[19]

Ca metode suplimentare se pot utiliza dermatoscopia sau *microscopia confocală*. [27] *Dermatoscopic* se observă zone de culoare roz, astructurale, cu scuame fine, albe și vase punctate

malignant melanoma by carcinoembryonic antigen (CEA) positive and S100 protein negative; however, in some cases the S100 protein may be positive and the CEA inconclusive. MART-1 (*Melanoma Antigen Recognized by T cells-1*) or HMB-45 (*Human Melanoma Black-45*) are more specific for confirming malignant melanoma than S100. Paget's cells are positive for low molecular weight cytokeratins, a feature that can make the difference between Paget's disease and Bowen's disease in which compatibility is expressed for cytokeratins with high molecular weight.[23] In over 80% of cases of Paget's disease, the HER-2 (*Human Epidermal growth factor Receptor-2*) marker is overexpressed, which is associated with a negative prognosis. [22,24]

Presence of CK7 (*cytokeratin 7*), CEA and HER-2 oncoprotein, as well as highlighting mucin by histochemical methods (Alcian blue, colloidal iron, mucicarmin, periodic acid Schiff acid) are arguments for the histopathological diagnosis of Paget's disease. [24]

Mammography and *mammary ultrasonography* are very important in all cases where Paget's disease diagnosis is suspected; however, in 15-65% of cases they can be negative or not specific. [25,26] Mammography can detect tumoral masses (especially when these lesions are palpable) or calcifications (which may suggest the presence of *in situ* or invasive ductal carcinomas). Ultrasonography examination is particularly useful in cases with negative mammography; however the changes are non-specific, showing hypoechoic areas, discrete masses, skin thickening or ductal dilations. MRI (*magnetic resonance imaging*) is a high sensitivity but not specific investigation; can highlight several changes (thickening of the papillary-areolar complex, enlargement of the nipple, ductal lesions *in situ* or invasive tumors, etc.). However, these non-specific changes can lead to an increase in the number of unnecessary mastectomies instead of choosing a breast conservation therapy. MRI is very useful to assess the extent of underlying tumors. Even if these investigations are negative, they cannot rule out the presence of a tumor in the breast.[19]

As additional methods, dermatoscopy or *confocal microscopy* may be used. [27] *Dermatoscopically* there can be observed pink

sau liniare mici; în formele pigmentate sunt prezente zone de culoare brună, astructurale, ca și puncte sau granule pigmentate.[27]

Tratamentul bolii Paget este ghidat de stadiul adenocarcinomului subiacent (mărime, aspect radiologic, grad de invazie, tip histologic etc.), precum și de gradul de afectare a ganglionilor limfatici loco-regionali.

Mastectomia cu sau fără evidare ganglionară reprezintă tratamentul de elecție al bolii Paget mamare. Riscul metastazelor mamare este mai mare la femeile cu cancer invaziv și mase tumorale palpabile. Evoluția și prognosticul depind de tipul de cancer de sân. La pacienții cu tip invaziv se practică *biopsia ganglionului santinelă* împreună cu mastectomia cu margine largă de excizie, iar la cei cu carcinom ductal *in situ*, biopsia ganglionului santinelă se efectuează doar ca măsură de prevenție în cazul în care se identifică o componentă invazivă.[28]

În prezent există tendința pentru un *tratament conservator* (lumpectomie, mastectomie parțială sau segmentară) prin care se încearcă îndepărtarea țesutului neoplazic împreună cu o zonă mică de țesut normal din jur și excizia complexului mamelon/areolă, fără a îndepărta sânul în totalitate. Frecvent, după intervenția chirurgicală conservatoare a sânelui se recomandă radioterapia în scopul distrugerii celulelor canceroase restante. Nu sunt candidați pentru tratamentul conservator pacienții cu tumori mamare multiple care ocupă mai multe cadrane; cei cu istoric de lumpectomie cu iradiere; cei cu istoric de radioterapie pentru alte tipuri de tumori; cei care refuză radioterapia după lumpectomie.[29]

Terapia adjuvantă se efectuează specific în funcție de tipul formațiunii de bază. *Radioterapia* este utilă la pacienții care sunt neoperabili sau au riscuri postoperatorii mari; de asemenea, este benefică pentru recidivele locale, la pacienții cu risc mare de recidivă sau ca tratament conservator. *Chimioterapie sistemică* este indicată la pacienții cu adenocarcinom invaziv și metastaze multiple, atunci când chirurgia și radioterapia sunt contraindicate.[28]

Deoarece, din cauza numărului mic de cazuri, nu există o schemă terapeutică unanim acceptată se recomandă urmărirea cu atenție post-terapeutică a pacienților.

structureless areas, with white fine scales and small dotted or linear vessels; in pigmented forms brown structureless areas are present, like as pigmented dots or granules. [27]

The *treatment* of Paget's disease is guided by the stage of the underlying adenocarcinoma (size, radiological appearance, degree of invasion, histological type, etc.), as well as the condition of the loco-regional lymph nodes.

Mastectomy with or without axillary lymph node dissection is the treatment of choice for breast Paget's disease. The risk of breast metastases is higher in women with invasive cancer and palpable mass. The evolution and prognosis depend on the type of breast cancer. In patients with invasive type, the sentinel node biopsy is performed together with the large margin excision mastectomy, and in those with ductal carcinoma *in situ*, sentinel lymph node biopsy is performed only as a preventive measure if an invasive component is identified. [28]

Currently there is a tendency for *conservative treatment* (lumpectomy, partial or segmental mastectomy) which attempts to remove cancerous tissue along with a small area of normal surrounding tissue and excision of the nipple/areola complex, without completely removing the breast. Frequently, after conservative breast surgery, radiation therapy is recommended to destroy the remaining cancer cells. Patients who are not candidates for conservative treatment are those with multiple mammary tumors occupying multiple quadrants; those with a history of lumpectomy with irradiation; those with a history of radiotherapy for other types of tumors; or those who refuse radiotherapy after lumpectomy.[29]

Adjuvant therapy is recommended specifically according to the type of the main tumor. *Radiotherapy* is used in patients who are inoperable or have high postoperative risks; it is also beneficial for local relapses, in patients at high risk of relapse or as a conservative treatment. *Systemic chemotherapy* is indicated in patients with invasive adenocarcinoma and multiple metastases, when surgery and radiotherapy are contraindicated. [28]

Factorii de *prognostic* nefavorabil includ prezența și tipul carcinomului ductal invaziv, adenopatia axilară și vârsta sub 50 de ani. Clasificarea tumorală este un indicator de prognostic mai bun decât prezența bolii Paget. Pacienții cu o masă tumorală palpabilă se încadrează într-un stadiu avansat al bolii, având o rată de supraviețuire la 5 ani mai mică ($\approx 75\%$) decât cei fără o formațiune palpabilă ($\approx 100\%$). [6,9]. De asemenea, rata de supraviețuire la 10 ani este estimată la 47% la cei cu afectare ganglionară față de 93% la cei fără afectare. [7]

Concluzii

Boala Paget mamară este clinic caracterizată printr-o placă eritematoasă eczematiformă persistentă acoperită de cruste sau ulcerată care afectează complexul mamelon-areolă și care este rezistentă la tratament.

Se asociază cu un cancer de sân (*in situ* sau invaziv) în proporție de 98% din cazuri; în jumătate din cazuri se poate palpa și formațiunea tumorală. Biopsia cutanată are un rol important în precizarea diagnosticului; markerul histopatologic definitor este reprezentat de celulele Paget, celule glandulare maligne. Investigațiile paraclinice (mamografia, ultrasonografia, RMN etc.) trebuie să includă atât o examinare atentă a ambilor sâni, cât și a ganglionilor sentinelă. Tratamentul de elecție este cel chirurgical; în funcție de tipul formațiunii de bază se asociază terapia adjuvantă.

Bibliografie/Bibliography

1. Velpeau A, editor. On Disease of the Mammary Areola Preceding Cancer of the Mammary Region. London: Sydenham Society; 1856.
2. Paget, J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St. Bartholomew's Hosp Rep* 1874; 10:87.
3. Crocker HR. Paget's disease affecting the scrotum and penis. *Transactions of the pathological Society of London* 1888-1889;40:187-91.
4. Dubreuilh, W. Paget's disease of the vulva. *Br. J. Dermatol.* 1901 13 (11), 407-13.
5. Ascenso A, Marques M, Capitaomor M. Paget's disease of the nipple. Clinical and pathologic review of 109 female patients. *Dermatologica* 1985; 170: 170-9.
6. Chaudhary M, Millis R, Lane E, Miller N. Paget's disease of the nipple: a ten years review including clinical, pathological and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 8: 139-46.
7. Filho LLL, Lopes IMRS, Lopes LRS, Enokihara MMSS, Michalany AO, Nobuo Matsunaga. Mammary and extramammary Paget's disease. *An Bras Dermatol.* 2015; 90(2):225-31.

Since there are not yet established therapies, patients should be followed closely, even with regular mammograms.

Poor prognostic factors include the presence and type of invasive ductal carcinoma, axillary metastases, and age below 50 years. Tumor classification is a better prognostic indicator than the presence of Paget's disease. Patients with a palpable tumor mass are at an advanced stage of the disease, having a 5-year survival rate lower (75%) than those without a palpable formation ($\approx 100\%$). [6,9] Also, the survival rate at 10 years is estimated at 47% in those with adenopathy compared to 93% in those without adenopathy. [7]

Conclusions

Mammary Paget's disease is clinically characterized by a persistent erythematous, eczematoid plaque covered by crusts or ulcers that affects the nipple-areola complex and is resistant to treatment.

It is associated with breast cancer (*in situ* or invasive) in 98% of cases; in half of cases the tumor formation may be palpated. Skin biopsy plays an important role in specifying the diagnosis; the defining histopathological marker is the malignant glandular Paget's cell. Paraclinical investigations (mammography, ultrasonography, MRI, etc.) should include careful examination of both breasts and sentinel lymph nodes. The treatment of choice is the surgical one; depending on the type of the basic formation, adjuvant therapy is associated.

8. Ashikari R, Park K, Huvos A *et al.* Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970; 26: 680-5.
9. Kawase K, DiMaio D, Tucker S *et al.* Paget's disease of the breast: there is a role for breastconserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 1-7.
10. Desai D, Brennan E, Carp N. Paget's disease of the male breast. *Am Surg* 1996; 62: 1068-72.
11. Salvadori B, Fariselli G, Saccozzi R. Analysis of 100 cases of Paget's disease of the breast. *Tumori* 1976; 62: 529-55.
12. Franceschini G, Masetti R, D'Ugo D, Palumbo F, D'Alba P, Mulè A, *et al.* Synchronous bilateral Paget's disease of the nipple associated with bilateral breast carcinoma. *Breast J.* 2005;11:355-6.
13. Babu D, Mohanapriya T, Sai Shalini CN. Bilateral mammary Paget disease in a young adult female. *Radiology Case Reports.* 2018; 135:86-91.
14. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, *et al.* Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):513-21.
15. Ho TC, St Jacques M, Schopflocher P. Pigmented Paget's disease of the male breast. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:338-41.
16. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. *JEADV.*2007; 21: 581-90.
17. Giovannini M, D'Atri C, Piubello Q, Molino A. Mammary Paget's disease occurring after mastectomy. *World Journal of Surgical Oncology.* 2006; 4:51 doi:10.1186/1477-7819-4-51.
18. 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;92:622-8.
19. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, *et al.* Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg.*1998;187(2):171-7.
20. 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.
21. Cinotti E, Galluccio D, Ardigò M *et al.* Nipple and areola lesions: dermoscopy and reflectance confocal microscopy features. *J Am Acad Dermatol* 2018.
22. Adams SJ, Kanthan R. Paget's disease of the male breast in the 21st century: a systematic review. *Breast* 2016; 29:14-23.
23. Lloyd J, Flanagan AM. Mammary and Extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol.* 2000; 53:742-9. [PMCID: PMC1731095] [PubMed: 11064666]
24. Keatings L, Sinclair J, Wright C, Corbett IP, Watchorn C, Hennessy C, *et al.* C-erbB-2 oncoprotein expression in mammary and extramammary Paget's disease: an immunohistochemical study. *Histopathology.* 1990;17:243-7.
25. Günhan-Bilgen I, Oktay A. Paget's disease of the breast: clinical, mammographic, sonographic and pathologic findings in 52 cases. *Eur J Radiol.* 2006;60:256-63.
26. Gaspari E, Ricci A, Liberto V, Scarano AL, Fornari M, Simonetti G. An unusual case of mammary Paget's disease diagnosed using dynamic contrast-enhanced MRI. *Case Rep Radiol.* 2013; 2013:20635. doi:10.1155/2013/206235.
27. Apalla Z, Errichetti E, Kyrgidis A, Stolz W, Puig S, Malvey J, Zalaudek I, Moscarella E, Longo C, Blum A, Lanssens S, Savoia F, Tschandl P, Kittler H, Sinz C, Stinco G, Argenziano G, Lazaridou E, Lallas A. Dermoscopic features of mammary Paget's disease: a retrospective case control study by the International Dermoscopy Society. *JEADV.* 2019, 33:1892-8.
28. Trebska-McGowan K, Terracina KP, Takabe K. Update on the surgical management of Paget's disease. *Gland Surg.* 2013;2(3):137-42. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.08.03.
29. Paone JF, Baker RR. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer.*1981;48:825-9. [PubMed: 6265059].

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Vasile Benea
Clinica de Dermatovenerologie, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Victor Babeș” București.
E-mail: beneav@yahoo.com

Correspondance address: Vasile Benea
Department of Dermatology, „Dr. Victor Babeș” Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases,
Bucharest.
E-mail: beneav@yahoo.com