



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**

**“PRONOSTICO Y SOBREVIDA DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE  
ENFERMEDAD DE PAGET PURA EN LA UMAE HOSPITAL DE  
ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, ENERO  
2017 – DICIEMBRE 2021**

## **TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLOGICA**

### **PRESENTA:**

Dra. Alejandra Valdés García  
Médico Residente de Tercer Año de la Especialidad de Cirugía Oncológica  
Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología del  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Teléfono: 8446071688  
Email: [alevaldes0@gmail.com](mailto:alevaldes0@gmail.com)

### **ASESOR CLÍNICO:**

Dra. María Susana Hernández Flores  
Médica Adscrita a la Clínica de Tumores de Mama  
Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología del  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Teléfono: 5520807338  
Email: [co.mshernandez@gmail.com](mailto:co.mshernandez@gmail.com)

Ciudad Universitaria, CDMX, 2023.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Dedicatoria**

A mis padres, porque gracias a ellos he podido lograr todas mis metas. A mis maestros, por su guía durante este largo camino en el estudio de la oncología. A mi hermano, por su apoyo incondicional en cada paso de mi vida.



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**

**“PRONOSTICO Y SOBREVIDA DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE  
ENFERMEDAD DE PAGET PURA EN LA UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, ENERO 2017 – DICIEMBRE  
2021**

**JURADO PARA LA OBTENCIÓN DE GRADO ACADÉMICO**

---

**DR. ALVAR JOSÉ VACIO OLGUÍN  
PRESIDENTE**

---

**DR. ALEJANDRO CRUZ CAMARILLO  
SECRETARIO**

---

**DRA. ERIKA SUMANO ZIGA  
VOCAL**

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	4
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	19
<b>HIPÓTESIS</b>	19
<b>OBJETIVOS</b>	20
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	20
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN</b>	21
<b>VARIABLES</b>	21
<b>PLAN DE ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN</b>	30
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	30
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	30
<b>RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD</b>	32
<b>RESULTADOS</b>	35
<b>ANÁLISIS UNIVARIANTE</b>	35
<b>ANÁLISIS BIVARIADO</b>	40
<b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE</b>	42
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	51
<b>ANEXOS</b>	55
<b>INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>	63

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición operacional de las variables	24
Tabla 2. Cronograma de actividades	34
Tabla 3. Análisis descriptivo de variables	38
Tabla 4. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia.	40
Tabla 5. Resumen de procesamiento de casos	42
Tabla 6. Media y medianas para el tiempo de supervivencia.	43
Tabla 7. Prueba de Log Rank (Mantel - Cox)	43
Tabla 8. Resumen de procesamiento de casos.	44
Tabla 9. Media para el tiempo de supervivencia.	45
Tabla 10. Prueba de Log Rank (Mantel - Cox)	45
Tabla 11. Resumen de procesamiento de casos.	46
Tabla 12. Media para el tiempo de supervivencia.	46
Tabla 13. Prueba de Log Rank (Mantel - Cox)	47
Tabla 14. Resumen de procesamiento de casos.	48
Tabla 15. Media para el tiempo de supervivencia.	48
Tabla 16. Prueba de Log Rank (Mantel - Cox)	49
Tabla 17. Resumen de procesamiento de casos.	49
Tabla 18. Media para el tiempo de supervivencia.	50
Tabla 19. Prueba de Log Rank (Mantel - Cox)	50

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Edad de las pacientes.	35
Gráfico 2. Función de supervivencia de las pacientes	41
Gráfico 3. Función de riesgo de recurrencia de las pacientes.	42
Gráfico 4. Función de supervivencia.	44
Gráfico 5. Funciones de supervivencia.	46
Gráfico 6. Funciones de supervivencia.	47
Gráfico 7. Funciones de supervivencia.	49
Gráfico 8. Funciones de supervivencia.	51

## RESUMEN

“Pronóstico y sobrevida de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Paget pura de la mama en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, enero 2017 – diciembre 2021”

**Antecedentes:** La Enfermedad de Paget es un adenocarcinoma cutáneo raro que afecta principalmente el complejo areola pezón (CAP). La enfermedad pura se presenta en 1.4-13% de todos los casos de EP. El tratamiento de la EP pura tiene un rango amplio de opciones, desde resección del CAP hasta la mastectomía total, clásicamente se ha manejado con mastectomía total; sin embargo, en la actualidad se puede manejar con cirugía conservadora de la mama, pero existe controversia en los estudios realizados. La sobrevida global a 5 años para la enfermedad pura, es excelente siendo mayor al 90%. Dependiendo del tratamiento empleado, ya sea cirugía conservadora o mastectomía, se describe un riesgo de recurrencia del 5 al 15% a 5 años.

**Objetivo:** Determinar el pronóstico y sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Paget pura de la mama en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, enero 2017 – diciembre 2021.

**Material y Métodos:** Tipo de estudio: Observacional, descriptivo, retrospectivo, no experimental que se realizará con información de la base de datos de la consulta externa de tumores de mama, de donde se seleccionará a todas las pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Paget pura, en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI enero 2017 – diciembre 2021.

**Recursos e infraestructura.** No se requieren recursos e infraestructura adicional a los ya destinados para la atención de las pacientes ya que se revisará el expediente clínico ya sea en formato físico o electrónico, la papelería y computadora serán proporcionadas por los investigadores.

**Tiempo para desarrollarse.** En cinco meses a partir de la aprobación del estudio.

**Experiencia del grupo.** Los investigadores tienen amplia experiencia en la evaluación, manejo y seguimiento de pacientes con tumores de mama, entre ellos la Enfermedad de Paget de la mama.

## MARCO TEÓRICO

Sir James Paget, cirujano y fisiólogo británico, describió por primera vez la enfermedad de Paget en 1874. En ese momento, retrató una enfermedad que presentaba picazón, excoiación, eritema y secreción líquida del pezón y que estaba asociada con un cáncer subyacente en la glándula mamaria. Butlin detalló la peculiar histopatología dos años después. (1)

Se trata de una enfermedad rara que corresponde al 1-4,3% de todos los cánceres de mama y se asocia frecuentemente a neoplasias intraductales, in situ o invasivas. Es más prevalente en mujeres posmenopáusicas, generalmente después de la sexta década de la vida, pero también se ha informado en pacientes adolescentes y de edad avanzada. Puede afectar a pacientes masculinos, aunque más raramente. (2-4)

La enfermedad tiene un inicio insidioso, evolucionando durante meses o años en su mayor parte de forma unilateral, aunque se han informado casos raros bilaterales. (5,6)

La enfermedad de Paget (EP) es una lesión mamaria poco común asociada con el cáncer que se caracteriza por características clínicas heterogéneas, como eritema, descamación del pezón, erupción eczematosas y ulceración de la piel. Los síntomas más frecuentes son sangrado, dolor y picazón. (7)

Comienza en el pezón, luego se extiende a la areola, y en casos más avanzados a la piel circundante, como lesiones eczematosas, eritematosas, engrosadas, húmedas o costrosas, de bordes irregulares, con o sin descamación fina, induración, infiltración, secreción, sangrado, ulceración e invaginación del pezón. (8)

En algunos casos el aspecto es psoriasiforme, en otros simula condiciones inflamatorias y eczematosas; Se han informado lesiones hiperpigmentadas

similares al melanoma de extensión superficial. Suele ser asintomática al principio, pero durante la evolución puede presentarse prurito, sensación de ardor y dolor. En estadios muy avanzados se puede observar secreción papilar serosa y/o sanguinolenta, así como destrucción del complejo areola-papilar. En el momento del diagnóstico, los diámetros de las lesiones varían de 0,3 a 15 cm. La enfermedad también puede ocurrir en senos ectópicos y pezones accesorios. (9)

Entre el 93-100% de los casos de MPD están asociados con cáncer de mama subyacente, generalmente tumores centrales y multifocales, principalmente localizados cerca de la areola. En casi la mitad de las pacientes afectadas existe una masa tumoral palpable en la mama, caracterizada como un tumor invasivo. Cuando esta masa no es clínicamente evidente, los cánceres intraductales son *in situ*. (10,11)

Puede afectar a pacientes masculinos y las características clínicas son similares a las que se presentan en mujeres. (12,13)

El pronóstico está determinado por la presencia o ausencia de cáncer invasivo subyacente. Está ampliamente aceptado que las células de Paget intradérmicas se originan a partir de un cáncer ductal subyacente, pero la histogénesis y la patogenia de las células de Paget siguen siendo controvertidas. La teoría actual sostiene que las células epiteliales ductales lactíferas lumbinales dan lugar a las células de Paget, que migran hacia la epidermis. (10)

Microscópicamente, en la capa epidérmica se encuentran células de Paget típicas con citoplasma abundante y pálido y núcleos hipercromáticos. Debido a la rareza de esta patología mamaria, todavía existe un debate sobre el tratamiento más adecuado. En las últimas décadas, varios ensayos aleatorizados han encontrado que la cirugía conservadora de mama (BCS) seguida de radioterapia es una alternativa aceptable o incluso preferible a la mastectomía para pacientes con DP *in situ* o invasiva en estadio temprano (14), con control local y supervivencia, tasas similares a las logradas con la mastectomía. (15,16)

El MPD se caracteriza histopatológicamente por células de Paget epidérmicas, que son células epiteliales glandulares malignas con citoplasma abundante y claro, que generalmente contiene mucina, y núcleo pleomórfico e hiper cromático. Estas células aparecen organizadas en grupos, con patrones similares a nidos o estructuras similares a glándulas, y se localizan preferentemente en la capa basal epidérmica. El número de células varía de unas pocas a grandes cantidades; incluso reemplazando completamente las células epidérmicas. Puede ocurrir invasión de estructuras anexiales. Puede haber orto y paraqueratosis. La dermis presenta características reactivas, con telangiectasias, inflamación crónica y ulceración en casos más avanzados. (17)

La inmunohistoquímica es muy útil en MPD para diagnósticos diferenciales e histogénesis. Se observa sobreexpresión de citoqueratinas de bajo peso molecular, en particular CK7, y falta de expresión de citoqueratinas de alto peso molecular, como CK10, CK14 y CK20. (18)

Las células de Paget tienen el mismo patrón de tinción inmunohistoquímica que las células de cáncer de mama subyacentes. Además, también expresan antígeno carcinoembrionario, antígeno de membrana epitelial y algunas mucinas. Dado que los cánceres de mama asociados a MPD son poco diferenciados, los antígenos de estrógeno y progesterona son frecuentemente negativos. Mori *et al*/ encontraron sobreexpresión de *ras* y p21 oncogénicos en enfermedades mamarias y extramamarias. (19)

Las células de Paget expresan p53, p21, Ki-67, ciclina D1, receptores de andrógenos y oncoproteína Her-2. Estudios recientes han demostrado que la expresión de NY-BR-1, un antígeno de diferenciación de mama, puede tener un papel en la patogénesis de MPD. (20–24)

La histogénesis de MPD es controvertida. Hay dos hipótesis principales que intentan explicarlo y una tercera que representaría la combinación de ellas:

La teoría epidermotrópica establece que las células de Paget serían células del cáncer intraductal subyacente generalmente presente que migró a través de la membrana basal hacia el pezón. Además, estudios recientes han demostrado que, en la mayoría de los casos, existe una similitud considerable en la tinción inmunohistoquímica entre MPD y el cáncer intraductal asociado. (25)

En apoyo de esta teoría, los autores detectaron una sobreexpresión de la proteína Her-2 en las células de Paget, lo que sugiere que los queratinocitos sintetizarían herregulina-alfa, un factor de movilidad que atraería las células de Paget al pezón. (26)

La segunda teoría, la degeneración de células preexistentes, considera que las células de Paget son queratinocitos que han sufrido una transformación maligna y que la enfermedad es un carcinoma *in situ* independientemente del carcinoma intraductal subyacente. (27)

Los defensores de esta teoría argumentan que los estudios ultraestructurales han encontrado microvellosidades y desmosomas entre las células de Paget y los queratinocitos locales. Se necesitan más estudios para llegar a una conclusión definitiva.(28)

Una tercera teoría intenta combinar las dos anteriores, sugiriendo que las células de Paget pueden originarse de las dos formas ya mencionadas, dependiendo de las circunstancias locales. (29)

La expresión frecuente del antígeno de diferenciación mamaria NY-BR-1 se demostró en un estudio reciente en MPD y EMPD, lo que sugiere que puede usarse como marcador para estas enfermedades. (30)

De acuerdo con los estándares actuales, en todos los pacientes afectos de EP sometidos a mastectomía o cirugía conservadora por un carcinoma invasivo, se debe realizar una biopsia del ganglio centinela (BSGC). Todas las lesiones inflamatorias persistentes unilaterales, ubicadas en el pezón y/o la areola, deben impulsar una investigación para MPD. (31)

El diagnóstico es clínico e histopatológico. La biopsia se puede realizar mediante técnicas de "shaving", "punch" o incisional, siendo esta última la más adecuada. Es fundamental que la muestra contenga parte del conducto galactóforo y si la areola está afectada, también debe estar representada en la muestra para confirmar el diagnóstico. A menudo, los exámenes histológicos no son concluyentes y se pueden requerir más biopsias, o incluso la extirpación quirúrgica de todo el pezón. La principal característica histológica es la presencia de células de Paget, que se disponen en grupos sólidos. En ocasiones, forman arreglos glandulares que delimitan la epidermis basal y exhiben migración a la capa granular, de manera similar a los melanocitos. Métodos inmunohistoquímicos, como CK7, oncoproteína Her-2 y antígeno carcinoembrionario, además de los métodos histoquímicos para mucina ácida (hierro coloidal, azul de Alcian y mucicarmín de Mayer) se pueden utilizar para la conclusión diagnóstica, aunque los resultados negativos no excluyen la posibilidad. CK7 y Her-2 se consideran marcadores MPD específicos y sensibles. (32)

En cuanto al diagnóstico diferencial podemos encontrar condiciones benignas y malignas; La adenomatosis erosiva del pezón puede simular MPD cuando este último se circunscribe al pezón. La evolución crónica y los resultados histopatológicos hacen el diagnóstico. La extensión cutánea de un carcinoma mamario es rara y debe sospecharse en caso de retracción o adherencia del pezón. Una vez más, los resultados histopatológicos establecieron el diagnóstico. También se deben hacer diagnósticos diferenciales con enfermedades inflamatorias, como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto crónica y ectasia del conducto galactóforo. También se debe considerar la enfermedad de

Bowen, el carcinoma basocelular superficial y pagetoide, el melanoma de extensión superficial (si hay hiperpigmentación) y el papiloma intraductal benigno. Debido al parecido clínico entre la MPD y estas enfermedades, muchas veces el diagnóstico no se realiza o se retrasa, con el consiguiente empeoramiento del pronóstico. (33)

En 2013, Crignis *et al.* realizaron un estudio dermatoscópico de luz polarizada en un caso clásico de MPD (no pigmentado) y encontraron la presencia de estructuras “en forma de crisálida”, característica descrita últimamente en la literatura pero aún no reportada en MPD casos. Recientemente se ha publicado un estudio sobre el uso de microscopia confocal en 10 pacientes con MPD y EMPD, con resultados satisfactorios.(34,35)

La etapificación de la enfermedad de Paget no cambia respecto a la etapificación del cáncer de mama propuesta por la AJCC (Anexo 1), sin embargo tiene 2 aseveraciones, 1) si la EP se encuentra asociada a un carcinoma invasor subyacente se seguirá la etapificación habitual de acuerdo al TNM, 2) si no se encuentra un carcinoma invasor subyacente se clasificara como in situ (Tis). Para hablar del tratamiento y pronóstico de la EP nos basamos en la presencia o ausencia de carcinoma invasor subyacente o alguna alteración en los estudios de imagen ya que esto justificaría realizar tratamiento más extenso y normará el pronóstico. (36)

Históricamente se ha realizado mastectomía total como el tratamiento estándar de la EP; sin embargo, actualmente en la EP se utiliza los mismos principios de la cirugía conservadora de mama para el carcinoma in situ y en etapas tempranas (Anexo 2). Sin embargo, la cirugía conservadora en EP no tiene un uso amplio como en otras histologías debido a que no existen muchos estudios prospectivos al respecto que comparen mastectomía total vs cirugía conservadora en dicha patología. (37)

Para el tratamiento de la EP se siguen los algoritmos del consenso de colima y las guías de la NCCN (Anexos 3 y 4 respectivamente). De donde podemos tener varias opciones de tratamiento dependiendo de si se encuentra un tumor asociado,

alteraciones en los estudios de imagen o si se trata de la enfermedad sin tumor asociado: (38)

1) Enfermedad de Paget con tumor palpable o alteraciones en los estudios de imagen: cuando la EP se presenta con tumor palpable o alteraciones en los estudios de imagen, tiene a encontrarse en una etapa más avanzada (por ejemplo: mayor tamaño, multifocal, asociado a carcinoma invasor, metástasis ganglionares). Se debe tratar el CAP en conjunto con la alteración encontrada, aquí resalta la importancia de seguir los principios de la cirugía conservadora de mama (Anexo 2) ya que si cumple dichos criterios, una opción razonable de tratamiento en la cirugía conservadora acompañada de irradiación a la mama; si la paciente cuenta con una mama grande se puede optar por la resección del CAP más la exéresis de la lesión palpable o alteración en estudio de imagen más la simetrización de la mama contralateral acompañada de radioterapia a la mama afectada.(39)

Las pacientes con enfermedad multicéntrica o calcificaciones sospechosas difusas, deben tratarse con mastectomía total más etapificación de la axila, esta última debe realizarse con biopsia de ganglio centinela. Se describe en la literatura que en muchas ocasiones la distancia entre la lesión del CAP y el tumor asociado es muy lejana y al hacer la resección de ambos la mama residual no guarda una buena relación cosmética por lo que está indicada la mastectomía total con etapificación de la axila y se puede optar por la reconstrucción inmediata. (36–39)

2) Enfermedad de Paget sin tumor palpable y sin alteraciones en estudios de imagen: a pesar de la ausencia de tumor palpable o alteración en estudios de imagen, se puede encontrar un carcinoma subyacente en  $\frac{1}{4}$  a  $\frac{1}{3}$  de los casos. En este escenario se puede realizar, dependiendo de los deseos de la paciente, mastectomía total, resección del CAP acompañado de irradiación más irradiación a la mama; de igual modo se puede realizar reconstrucción inmediata. Se describe un 5-11% de recurrencia a los 5 años en pacientes con Enfermedad de Paget pura. Se describe que las tasas de recurrencia, cirugía de rescate y sobrevida sin

enfermedad a distancia en las pacientes con EP sin tumor palpable y sin alteraciones en imagen son equiparables al carcinoma ductal in situ.(38–44)

El pronóstico de estos pacientes depende principalmente de la presencia de un componente invasivo subyacente. La presencia de un cáncer subyacente, generalmente un carcinoma invasivo, resulta en un peor pronóstico relacionado con el estadio de malignidad. (45)

Está ampliamente aceptado que las células de Paget intradérmicas se originan a partir de un cáncer ductal subyacente, pero la histogénesis y la patogenia de las células de Paget siguen siendo controvertidas. La teoría actual sostiene que las células epiteliales ductales lactíferas lumbinales dan lugar a las células de Paget, que migran hacia la epidermis. Microscópicamente, en la capa epidérmica se encuentran células de Paget típicas con citoplasma abundante y pálido y núcleos hiper cromáticos. (10,27,46)

Algunos factores indican un pronóstico desfavorable, entre ellos: la presencia de un tumor de mama palpable, ganglios linfáticos agrandados, tipo histológico de cáncer de mama y pacientes menores de 60 años. Cuando hay una masa mamaria palpable, casi siempre el carcinoma es invasivo y se asocia con altas tasas de metástasis en los ganglios linfáticos axilares. La afectación de los ganglios linfáticos se correlaciona con la mediana de las tasas de supervivencia, alcanzando el 75-95 % cuando es negativo y el 20-25 % cuando es positivo. En otro estudio, la tasa de supervivencia media a 10 años se estimó en un 47 % en los casos con ganglios linfáticos positivos y en un 93 % en aquellos con ganglios linfáticos negativos. Cuando la enfermedad se presenta en hombres, el pronóstico es malo, con una tasa de supervivencia promedio de 5 años de 20-30%. (47)

El pronóstico de PDB depende de la presentación inicial de la enfermedad y la presencia de un carcinoma ductal invasivo subyacente o metástasis en los ganglios

axilares. Si la EOP se presenta inicialmente con una masa palpable, generalmente se asocia con una enfermedad más avanzada que los casos sin una masa palpable. Cuando la masa mamaria no es palpable, el 92 % de las pacientes sobrevive cinco años después de la escisión; El 82% sobrevive diez años. Cuando la masa mamaria es palpable, el 38% sobrevive cinco años; El 22% sobrevive diez años. El pronóstico es peor cuando hay linfadenopatía. (39)

Casi todos los pacientes diagnosticados con MPD tienen carcinoma invasivo o intraductal subyacente. En pacientes con MPD y sin masa palpable o mamográfica, la mayoría tendrá DCIS subyacente; por lo tanto, los ganglios linfáticos axilares suelen ser negativos y el tratamiento debe limitarse a la mama. En un metanálisis de pacientes con mastectomía, se notificó una tasa de mortalidad específica por carcinoma de mama del 1,7 % a los 8,6 años de seguimiento. De manera similar, la mastectomía para MPD también ha resultado en altas tasas de control local y supervivencia, aunque algunos estudios han informado que han ocurrido recurrencias invasivas después de la cirugía, lo que indica que la mastectomía no necesariamente resulta en una tasa de curación del 100%. El tratamiento conservador del CDIS con BCS ha tenido mucho éxito y ha demostrado una reducción significativa del riesgo de recurrencia local y recurrencia invasiva en pacientes que reciben radioterapia de toda la mama después de una lumpectomía (48)

El estudio de Kothari, et al. de 70 pacientes con MPD encontró que la escisión del pezón en cono da como resultado una escisión incompleta el 75 % de las veces debido a la asociación de MPD con una neoplasia maligna subyacente. <sup>(60)</sup> También se encontró una alta recurrencia de la escisión local en un estudio de Dixon, et al. con una tasa de recurrencia del 40% en pacientes con un componente in situ en la proximidad del pezón. Si el CDIS o el cáncer invasivo se localiza más lejos de la región areola-pezón, se recomienda la resección completa del área y del complejo areola-pezón, en bloque o individualmente, seguida de radioterapia, suponiendo que se obtengan márgenes negativos. La biopsia del ganglio centinela o la disección

del ganglio axilar se pueden realizar en función de la extensión de la afectación de los ganglios linfáticos. (11,47)

En un estudio retrospectivo de 200 mujeres con MPD seguidas durante 25 años, Dalberg, et al. estudió los efectos de diversos tratamientos sobre la supervivencia y la recurrencia. El 20% de las pacientes fueron tratadas con cirugía local y el resto con mastectomía total. Concluyeron que el tipo de cirugía realizada no influyó en el cáncer de mama ni en la supervivencia libre de enfermedad; por lo tanto, la cirugía conservadora del seno puede tener resultados similares a la mastectomía total. Los únicos dos factores de riesgo que encontraron para la recurrencia o la muerte fueron el cáncer invasivo subyacente y la presencia de una masa palpable. De los pacientes con CDIS, el 93 % se trató con escisión en cono del complejo areola-pezones y del tejido mamario subyacente, seguida de radiación en toda la mama. El mismo tratamiento se aplicó al 7% de los pacientes que solo tenían MPD del pezón. Después de una mediana de seguimiento de 75 meses, solo el 7% de los 61 pacientes tuvieron recurrencia local. (49)

En un estudio de Dubar, et al., 36 pacientes con MPD y sin masa palpable subyacente o anomalía mamográfica se sometieron a resección completa o parcial de la areola y radioterapia, de los cuales el 11 % desarrolló una recurrencia local en una mediana de seguimiento de 112 meses. Se detectó recurrencia local en el 14 % (3/22) de los pacientes que se sometieron a una resección completa de la placa areola-pezones combinada con radioterapia de toda la mama seguida de un refuerzo del lecho tumoral. De las seis pacientes que se sometieron a una resección parcial del complejo areola-pezones y radioterapia mamaria completa más refuerzo, dos desarrollaron recurrencias locales, y una de ellas tuvo tanto recurrencia local como a distancia. Las cuatro mujeres con recurrencias locales aisladas se manejaron con éxito con mastectomía y permanecieron libres de enfermedad en la mediana del último seguimiento de 112 meses.(50)

## **Estudios relacionados**

Scardina y cols analizaron retrospectivamente 115 pacientes afectados de EP tratados en su institución entre enero de 2000 y mayo de 2021. La mediana de edad al diagnóstico fue de 60 años y la mediana de seguimiento fue de 82 meses; 69 pacientes fueron tratados con BCS y 46 fueron tratados con mastectomía radical modificada o mastectomía conservadora de piel. Identificaron en el examen histológico, 59 pacientes (59/115, 51,0 %) tenían un carcinoma invasivo subyacente; en 11 pacientes (11/115, 9,0%) solo se encontró DP. En 45 pacientes (45/115, 40,0 %), solo se encontró cáncer no invasivo. Nueve pacientes (9/115, 7,8 %) desarrollaron una recurrencia local, 7 pacientes (7/115, 6,0 %) están vivos con metástasis a distancia y 10 pacientes (10/115, 8,6 %) fallecieron. (51)

Dalberg estudiaron la presentación y los síntomas de la enfermedad de Paget, el control local y la supervivencia corregida del cáncer de mama tras cirugía conservadora de mama o mastectomía. estudio se basa en 223 mujeres con enfermedad de Paget del pezón verificada histológicamente, diagnosticada entre 1976 y 2001 en 13 hospitales suecos. La mediana de seguimiento fue de 12 (4-28) años. En la gran mayoría (98%), el principal síntoma de presentación fue el eccema o ulceración del pezón. El diagnóstico de una neoplasia maligna mamaria subyacente se estableció en el 79 % de las mujeres antes de la cirugía. Se realizó una escisión en cono del complejo areola-pezón en 43 mujeres y 169 mujeres se sometieron a una mastectomía. Once ancianas no fueron operadas. Ciento diecisiete mujeres tenían un Paget no invasivo de las cuales 40 tenían un CDIS subyacente. Se observó cáncer invasivo en 68 mujeres. En 38 casos el informe histopatológico no indicó si el tumor era invasivo o no. Treinta y tres mujeres murieron de cáncer de mama. En mujeres operadas BCS y SLE a los 10 años fueron 87% y 82%, respectivamente. La BCS a 10 años para pacientes no operados (n = 11) fue del 34%. A los 10 años, la tasa de recurrencia local acumulada fue del 9%, 8% entre mujeres sometidas a mastectomía y 16% entre aquellas tratadas con cirugía conservadora de mama. En el análisis univariado, el tipo de cirugía, escisión de cono o mastectomía, no tuvo un impacto estadísticamente significativo en BCS o DFS. Los factores de riesgo de muerte y recurrencia del cáncer de mama fueron

tener un cáncer invasivo subyacente en comparación con un carcinoma in situ y tener un tumor palpable en la mama. (52)

Han et al evaluaron 406 pacientes diagnosticados con PD con IDC/DCIS en el Centro de Cáncer de la Universidad de Fudan en Shanghai (FUSCC) fueron reclutados como el grupo de PD, 1218 pacientes diagnosticados con IDC/DCIS solo durante el mismo período fueron seleccionados como el grupo no grupo DP, y se compararon los resultados clínico-patológicos de estos dos grupos. El grupo con EP tenía muchas más probabilidades de tener receptores hormonales positivos más grandes ( $\geq 2$  cm: 43,1 % frente a 35,5 %,  $P < 0,001$ ) (68,5 % frente a 26,6 %,  $P < 0,001$ ).  $< 0,001$ ), más tumores positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) (70,7 % frente a 27,5 %,  $P < 0,001$ ) y mayor proporción de Ki-67 (51,5 % frente a 42,5 %,  $P < 0,001$ ). El subtipo de sobreexpresión de HER-2 representó la proporción más grande en el grupo PD-IDC y la proporción más baja en el grupo sin PD-IDC (54 % frente a 8 %,  $P < 0,01$ ). Además, el grupo con DP tuvo una supervivencia sin enfermedad (DFS, por sus siglas en inglés) significativamente peor que el grupo sin PD (DFS a 5 años: 91,8 % frente a 97,3 %,  $P = 0,001$ ), y la base de datos SEER mostró una tendencia similar. Los análisis de regresión de Cox univariados y multivariados demostraron que la EP era un factor independiente de riesgo deficiente. (53)

Marshall y cols mencionan que a los 5 años de seguimiento, las pacientes con enfermedad de Paget de la mama que fueron tratadas con cirugía conservadora de

mama (BCS) y radioterapia (RT) tuvieron excelentes resultados. A través de una revisión colaborativa de pacientes tratados con BCS y RT de siete instituciones, se identificaron 38 casos de enfermedad de Paget de la mama sin una masa palpable o densidad mamográfica. Todos los pacientes tenían confirmación patológica de células de Paget típicas en el momento del diagnóstico. Treinta y seis de 38 pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de más de 12 meses y constituyen la cohorte del estudio. El noventa y cuatro por ciento de las pacientes se sometieron a una escisión completa o parcial del complejo areola-pezones y todas las pacientes recibieron una dosis mediana de irradiación de haz externo de 50 Gy (rango, 45-54 Gy) en toda la mama. El noventa y siete por ciento de los pacientes también recibieron un refuerzo en el pezón restante o en el lecho tumoral, una dosis total mediana de 61,5 Gy (rango, 50,4-70 Gy). Con una mediana de seguimiento de 113 meses (rango, 18-257 meses), 4 de 36 pacientes (11 %) desarrollaron una primera recurrencia de la enfermedad solo en la mama tratada. Dos de las cuatro recurrencias en la mama fueron solo carcinoma ductal in situ (DCIS) y dos fueron invasivas con DCIS. Dos pacientes adicionales tuvieron una recurrencia en la mama como componente del primer fracaso. Las tasas actuariales de control local para la mama como único sitio de la primera recurrencia fueron del 91 % a los 5 años (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 80-100 %) y del 87 % (IC del 95 %, 75-99 %) en ambos 10 y 15 años. Las tasas actuariales de control local para la recidiva mamaria, como componente de la primera falla, fueron del 91 % (IC del 95 %, 80-100 %), del 83 % (IC del 95 %, 69-97 %) y del 76 % (IC del 95 %, 58-94%) a los 5, 10 y 15 años, respectivamente. No se identificaron factores clínicos como predictores significativos de recurrencia mamaria. (48)

## **JUSTIFICACIÓN**

La Enfermedad de Paget tiene una incidencia del 1 – 3%, se describe dos posibilidades de presentación: pacientes con Enfermedad de Paget pura y la asociada a carcinoma invasor. El hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un hospital de concentración donde se trata a pacientes con dicha patología, sin embargo no se conoce cuál es el estándar de tratamiento; en la literatura se describe que las pacientes con EP pura pueden manejarse con cirugía conservadora de la mama, mastectomía o tratamiento con radioterapia. Se desconoce el tratamiento empleado, así como el pronóstico y la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia de las pacientes tratadas en el Hospital de Oncología; aunado a ello no se cuenta con estudios previos sobre el tema, debido a esto, se considera importante la realización del presente estudio con el objetivo de determinar el tratamiento empleado y el pronóstico de las pacientes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de presentación, las características clínicas y el pronóstico en base a la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia de la enfermedad de Paget Pura de la mama en el Servicio de Tumores de mama del Hospital de oncología CMN SXXI durante el periodo comprendido entre enero 2017 a diciembre 2021?

## **HIPÓTESIS**

Nuestra hipótesis estima que el pronóstico en base a sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia en pacientes con enfermedad de paget pura de la mama en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI es menor en relación a los datos obtenidos de la literatura, debido a la etapa clínica al diagnóstico de la enfermedad, que es menor a 10% a 5 años.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Determinar el pronóstico y sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Paget pura de la mama en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, enero 2017 – diciembre 2021.

### **Objetivos secundarios**

1. Determinar la frecuencia de presentación y las características clínicas de la Enfermedad de Paget pura .
2. Determinar la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia de la Enfermedad de Paget pura.
3. Describir los tipos de tratamiento que se realizó a las pacientes.
4. Explorar la relación entre el tratamiento y la recurrencia local.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Tipo de estudio: Observacional, descriptivo, retrospectivo, no experimental

Diseño del estudio: serie de casos.

### **Lugar de estudio**

Departamento de Tumores de mama de la UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Universo de estudio**

Se incluirá todas las pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Paget Pura registradas en la base de datos de la consulta externa del servicio de tumores de mama de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 2017 a diciembre de 2021

## **Tamaño de la muestra**

Muestreo no probabilístico, de casos consecutivos que incluirá la totalidad de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Paget, registradas en la base de datos de la consulta externa en el departamento de tumores de mama de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 2017 a diciembre de 2021.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión**

1. Todas las pacientes con Enfermedad de Paget registradas en la base de datos de la consulta externa del departamento de tumores de mama de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 2017 a diciembre de 2021, que cuenten con diagnóstico confirmado por histopatología.

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con diagnóstico inicial de Enfermedad de Paget y en cuyo resultado definitivo de pieza quirúrgica haya evidencia de carcinoma in situ asociado a carcinoma ductal infiltrante

## **VARIABLES**

### **Definición nominal de las variables**

Variable Independiente: Enfermedad de Paget pura

Variable dependiente: Sobrevida, recurrencia

Edad: es el tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta el cálculo en un determinado periodo o hasta su fallecimiento, generalmente se mide en años pero también puede medirse en meses.

Etapa clínica de la enfermedad: presencia de signos y síntomas característicos, dependiendo del tamaño tumoral, presencia o no de adenopatías y presencia o ausencia de enfermedad a distancia se realiza una clasificación numérica en la que se basa el manejo inicial y el pronóstico. Por definición enfermedad de paget pura se etapifica como Tis (paget).

Tumor: alteración en el crecimiento celular que se caracteriza por aumento de volumen en los tejidos, puede ser de comportamiento benigno o maligno.

Mastografía: estudio de la mama que se basa en la aplicación de rayos x para la determinación de alteraciones en el parénquima mamario, se utiliza dos proyecciones básicas, cráneo caudal y oblicuo medio lateral. Sensibilidad de 96% y especificidad de 74%.

Ultrasonido mamario: estudio que se basa en la aplicación de ondas sonoras al seno dichas ondas se procesan para reproducir imágenes del área estudiada; su utilización en mama es diagnóstico, diferenciación de lesiones sólidas o quísticas o como medio para realización de biopsias. Sensibilidad 84%, especificidad 76%.

Imagen por resonancia magnética de la mama: método imagenológico que utiliza imanes, ondas de radio para crear imágenes de la mama y del tejido circundante, no utiliza rayos x, tiene la ventaja de que al detectar el tumor se puede determinar qué tipo de curva tiene y de esta manera sugerir si se trata de patología benigna o maligna, ayuda a diferenciar la invasión a estructuras adyacentes.

Cirugía conservadora de la mama: tipo de procedimiento que consiste en la resección parcial de la mama, ya sea de un cuadrante o de un segmento mamario.

Mastectomía: consiste en la exéresis de la glándula mamaria sin la disección axilar, la mastectomía radical modificada incluye la exéresis de los ganglios axilares.

Biopsia de ganglio centinela: técnica utilizada para la etapificación axilar que requiere la inyección periareolar o peritumoral de un colorante (azul patente, verde indocianina), un radiofármaco o de ambos. Se realiza la exéresis del ganglio o los ganglios marcados.

Dissección radical de axila: técnica de etapificación axilar que consiste en la exéresis de los ganglios de los niveles I y II, en ocasiones muy específicas se realiza la dissección del nivel III, se requiere al menos 10 ganglios para una adecuada dissección axilar.

Tratamiento sistémico: en el ámbito del cáncer de mama se puede utilizar por medio intravenoso u oral, existe una amplia gama de medicamentos a utilizar pero dependiendo de la etapa clínica, la expresión o no de receptores hormonales, tamaño tumoral, edad de la paciente es como se determina que esquema se seguirá.

Radioterapia: tratamiento utilizado en cáncer de mama que consiste en la aplicación de altas dosis de radiación ionizante con el objetivo de destrucción tumoral, existe varias modalidades, teleterapia, braquiterapia, irradiación parcial, irradiación acelerada; dependiendo de las características del tumor, la etapa y la edad de la paciente se determina la dosis y las fracciones a emplear.

Recurrencia: hace referencia a la reaparición del tumor, por lo general se habla de recurrencia cuando se tiene evidencia de la enfermedad posterior a 6 meses de la eliminación del tumor primario.

Receptores de estrógenos: estructura que se localiza en el núcleo celular, cuyo estímulo produce el crecimiento celular, existe dos subtipos alfa y beta, existe una correlación entre la expresión de receptores alfa y la sobreexpresión de receptores de progesterona.

Receptores de progesterona: estructura que se localiza en el núcleo celular, cuyo estímulo produce el crecimiento celular, tiene implicación en cuanto a que su

expresión se relaciona con mejor pronóstico y mayor sobrevida global en cáncer de mama.

Her 2 neu: protooncogen que hace referencia al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico, su sobreexpresión le confiere a las células tumorales la capacidad de invasión, angiogénesis y evasión de la apoptosis.

Sobrevida global: Porcentaje de pacientes que siguen vivos después de 5 años de haber iniciado el tratamiento primario.

Sobrevida libre de enfermedad: Tiempo en el que un paciente permanece sin signos de la enfermedad posterior al tratamiento primario.

*Tabla 1. Definición operacional de las variables*

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable y escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la medición o la muerte.	Edad al momento del diagnóstico. (20-30, 31-39, 40-49, 50-59, 60-69, >70)	Cuantitativa discreta. Años
Tipo de presentación clínica.	Signos y síntomas que la paciente manifiesta al momento de la presentación	Presencia de evidencia clínica sugerentes de enfermedad de Paget.	Cualitativa 1.eritema 2.descamación 3.Prurito 4.Tumor palpable
Etapa clínica	Clasificación numérica basada en los criterios de la AJCC 8ª Ed	Por definición la Enfermedad de Paget se etapifica como Tis	Cuantitativa discreta
Mastografía (BIRADS)	Estudio de la mama que se basa en la aplicación de rayos x para la determinación de	De acuerdo a la clasificación BIRADS asignada en el estudio de imagen. 0, 1, 2, 3, 4 A, 4 B, 4 C, 5, 6	Cualitativa 1. BIRADS 1 2. BIRADS 2 3. BIRADS 3 4. BIRADS 4 5. BIRADS 5

alteraciones en el parénquima mamario, se utiliza dos proyecciones básicas, cráneo caudal y oblicuo medio lateral. Sensibilidad de 96% y especificidad de 74%

6. BIRDAS 6  
7. BIRADS 0

Ultrasonido mamario (BIRADS) Estudio que se basa en la aplicación de ondas sonoras al seno dichas ondas se procesan para reproducir imágenes del área estudiada; Sensibilidad 84%, especificidad 76%

De acuerdo a la clasificación BIRADS asignada en el estudio de imagen. 0, 1, 2, 3, 4 A, 4 B, 4 C, 5, 6

Cualitativa

1. BIRADS 1  
2. BIRADS 2  
3. BIRADS 3  
4. BIRADS 4  
5. BIRADS 5  
6. BIRDAS 6  
7. BIRADS 0

Imagen por resonancia magnética (BIRADS) Método imagenológico que utiliza imanes, ondas de radio para crear imágenes de la mama y del tejido circundante

De acuerdo a la clasificación BIRADS asignada en el estudio de imagen. 0, 1, 2, 3, 4 A, 4 B, 4 C, 5, 6

Cualitativa

1. BIRADS 1  
2. BIRADS 2  
3. BIRADS 3  
4. BIRADS 4  
5. BIRADS 5  
6. BIRADS 6  
7. BIRADS 0

Cirugía conservadora tipo de procedimiento que consiste en la resección parcial de la mama, ya sea de un cuadrante o de un segmento mamario

Presencia o ausencia de dicho procedimiento, se recolectará del récord quirúrgico en el expediente ya sea en formato físico o electrónico.

Cualitativa nominal

1. Cirugía Conservadora

Mastectomía Consiste en la exéresis de la glándula mamaria sin la disección

Presencia o ausencia de dicho procedimiento, se recolectará del récord

Cualitativa nominal

2. Mastectomia

axilar, la mastectomía radical modificada incluye la exéresis de los ganglios axilares. quirúrgico en el expediente ya sea en formato físico o electrónico.

Biopsia de ganglio centinela	Técnica utilizada para la etapificación axilar que requiere la inyección periareolar o peritumoral de un colorante (azul patente, verde indocianina), un radiofármaco o de ambos. Se realiza la exéresis del ganglio o los ganglios marcados.	Presencia o ausencia de dicho procedimiento, se recolectará del récord quirúrgico en el expediente ya sea en formato físico o electrónico.	Cualitativa dicotomica 0. No 1. Si
Disección radical de axila	Técnica de etapificación axilar que consiste en la exéresis de los ganglios de los niveles I y II, en ocasiones muy específicas se realiza la disección del nivel III	Presencia o ausencia de dicho procedimiento, se recolectará del récord quirúrgico en el expediente ya sea en formato físico o electrónico.	Cualitativa dicotómica 0. No 1. Si
Tratamiento sistémico	En el ámbito del cáncer de mama se puede utilizar por medio intravenoso u oral, dependiendo de la etapa clínica y la expresión o no de receptores hormonales	Presencia o ausencia de dicho tratamiento, en caso de haberse aplicado se documentará el esquema aplicado. Se recolectará de la hoja de aplicación de quimioterapia en el expediente ya sea en	Cualitativa dicotómica 0. No 1. Si

Radioterapia	Tratamiento utilizado en cáncer de mama que consiste en la aplicación de altas dosis de radiación ionizante con el objetivo de destrucción tumoral	formato físico o electrónico Presencia o ausencia de dicho tratamiento, en caso de haberse aplicado se documentará la dosis y fracciones aplicadas. Se recolectará de la hoja de aplicación de radioterapia en el expediente ya sea en formato físico o electrónico	Cualitativa dicotómica 0. No 1. Si
Receptores de estrógeno	Estructura que se localiza en el núcleo celular, cuyo estímulo produce el crecimiento celular, existe dos subtipos alfa y beta, existe una correlación entre la expresión de receptores alfa y la sobreexpresión de receptores de progesterona.	Presencia o ausencia de la expresión del receptor en la inmunohistoquímica, Se recolectará de la hoja de patología en el expediente ya sea en formato físico o electrónico	Cualitativa dicotómica 0. No 1. Si
Receptores de progesterona	Estructura que se localiza en el núcleo celular, cuyo estímulo produce el crecimiento celular, tiene implicación en cuanto a que su expresión se relaciona con mejor pronóstico y mayor sobrevida global en cáncer de mama.	Presencia o ausencia de la expresión del receptor en la inmunohistoquímica, Se recolectará de la hoja de patología en el expediente ya sea en formato físico o electrónico	Cualitativa dicotómica 0. No 1. Si

Her 2 neu	Protooncogen que hace referencia al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico, su sobreexpresión le confiere a las células tumorales la capacidad de invasión, angiogénesis y evasión de la apoptosis.	Presencia o ausencia de la expresión del receptor en la inmunohistoquímica, Se recolectará de la hoja de patología en el expediente ya sea en formato físico o electrónico	Cualitativa dicotómica 0. No 1. Si
Sobrevida global	Porcentaje de pacientes que siguen vivos después de 5 años de haber iniciado el tratamiento primario	Se recolectará del expediente clínico los datos, considerándose la presencia de al menos una consulta por año durante el periodo de estudio.	Cualitativa dicotomica 1) 1-2, 2) 3-4, 3) >5 (años)
Sobrevida libre de enfermedad	Tiempo en el que un paciente permanece sin signos de la enfermedad posterior al tratamiento primario.	Se recolectará del expediente clínico los datos, considerándose la presencia de la reaparición de la enfermedad.	Cualitativa dicotomica 1) 1-2, 2) 3-4, 3) >5 (años)
Recurrencia	Reaparición del tumor, por lo general se habla de recurrencia cuando se tiene evidencia de la enfermedad posterior a 6 meses de la eliminación del tumor primario.	Se recolectará del expediente clínico en formato físico o electrónico si las pacientes tuvieron reaparición del tumor, presencia del mismo a distancia.	Cualitativa dicotomía 0.No 1. Si
Imagen que se presentó con	Presencia en los estudios de imagen, de	Se recolectará del reporte de los estudios de imagen	Cualitativa 1. Nódulo. 2. Microcalcificaciones

mayor  
frecuencia

alteración en el  
parénquima  
mamario.

(Ultrasonido,  
mastografía o  
resonancia  
magnética).

---

3. Alteración de la  
densidad.

## **PLAN DE ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**

Se recolectó la información de la base de datos de la consulta externa de todas las pacientes con diagnóstico histopatológico de Enfermedad de Paget de enero 2017 a diciembre de 2021 de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, se realizó recolección de datos en una hoja electrónica previamente establecida creando una base de datos que contemple todas las variables en estudio, se procederá a realizar el análisis de datos y se establecerán los resultados, continuaremos con el análisis descriptivo de los resultados para que posteriormente se elabore el reporte final de los resultados obtenidos y se emitirá conclusiones y recomendaciones al respecto.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizará el análisis estadístico de acuerdo a estadística descriptiva (razones, proporciones y frecuencias) con medidas de tendencia central para variables cualitativas (mediana, media, moda) y medidas de dispersión para variables cuantitativas continuas (desviación estándar); para determinar la sobrevida global y sobrevida libre de progresión se realizará curvas de Kaplan – Meier y para determinar si existe relación entre el tratamiento y la recurrencia se utilizará longrank test. El análisis estadístico se realizará en el programa SPSS v.23

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio se apegará a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014).

Además, esta investigación se llevará a cabo de acuerdo con el marco jurídico de la Ley General en Salud en particular por los artículos 13 respecto al respeto, dignidad y protección de los derechos del paciente; 20 y 21 regulando el consentimiento informado, así como la Norma Oficial Mexicana NOM 012-SS3-2012

para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Este estudio según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud está catalogado como sin riesgo. Aunado al artículo 23 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el comité de ética estará informado del mismo. Al tratarse de un estudio retrospectivo no se requiere de consentimiento informado. La identidad de los pacientes cuyos datos sean recolectados se mantendrá en el anonimato mediante la exclusión del nombre y número de seguridad social de los pacientes y únicamente se asignará un folio a cada uno de los instrumentos de recolección de datos. Se hará uso correcto de los datos. Se mantendrá el carácter anónimo y confidencial de la información. La información únicamente se utilizará para los fines descritos en este proyecto, con el fin de demostrar la incidencia real en nuestro medio, la sobrevida global y el tiempo estimado de sobrevida libre de enfermedad, así como mejorar la sospecha clínica y las actualizaciones en el manejo de dichos pacientes. Dado que se trata de un estudio retrospectivo y observacional, no supone de riesgos físicos, psicológicos, ni de exposición de datos personales para los pacientes. Se maximizará el beneficio de los pacientes al máximo de manera indirecta mediante la obtención de la información estadística, pues al tratarse de un estudio retrospectivo, los pacientes no se beneficiarán de manera directa con este estudio, únicamente hasta que logremos la obtención de resultados lograremos observar el comportamiento de la enfermedad de Paget pura de la mama y de esta manera intervenir en su tratamiento, prevención y rehabilitación. El balance riesgo-beneficio de este estudio se inclina más hacia el beneficio, como hemos mencionado previamente, no supone de riesgos físicos, psicológicos ni de exposición de datos personales; por el contrario, al obtener importantes datos estadísticos-epidemiológicos, podremos intervenir de manera positiva en nuestro medio para así contribuir a la recuperación de la salud de la población mexicana.

El protocolo será sometido para su evaluación y aprobación al Comité Local de Investigación y Ética en Investigación.

## RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

### Recursos materiales

Se requerirá de Impresiones, copias, empastados, plumas, lápices y computadora portátil, proporcionados por el investigador.

### Recursos humanos

#### *Asesor clínico y metodológico:*

Nombre: Dra. María Susana Hernández Flores  
Área de adscripción: Departamento de Tumores de mama. Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Domicilio: Av. Cuauhtémoc N. 330, Colonia Doctores, Del. Cuauhtémoc. C.P. 06720  
Teléfono: 5520807338  
Correo electrónico: [co.mshernandez@gmail.com](mailto:co.mshernandez@gmail.com)  
Área de Especialidad: Médico Especialista en Cirugía Oncológica, Adscrita al departamento de Tumores de mama. Matrícula: 11187565

#### Alumno:

Nombre: Dra. Alejandra Valdés García  
Área de adscripción: Departamento de Tumores de mama. Hospital de Oncología del centro Médico Nacional Siglo XXI  
Domicilio: Av. Cuauhtémoc N. 330, Colonia Doctores. Del. Cuauhtémoc. C.P. 06720  
Teléfono: 8446071688  
Correo electrónico: [alevaldes0@gmail.com](mailto:alevaldes0@gmail.com)  
Área de Especialidad: Médico Residente en Ginecología Oncológica. Con opción a obtener el diploma universitario con la realización del actual proyecto de investigación. Matrícula: 99349275

### Recursos financieros

1. Recursos propios de la Institución previamente destinados a la atención de pacientes.
2. El material de papelería, la laptop y el software serán proporcionados por los investigadores.

## **Factibilidad**

El presente estudio es factible, se cuenta con el suficiente número de pacientes que cumplen los criterios de selección; la inversión requerida es mínima y se cuenta con la capacidad técnica para llevarlo a cabo.

Tabla 2. Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	ENERO 2023	FEB RER O 2023	MA RZO 202 3	AB RIL 202 3	MA YO 202 3	JUN IO 202 3	JULIO 2023	AGOSTO 2023	SEPTIE MBRE 2023
DELIMITACION DEL TEMA A ESTUDIAR	R	R							
INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA		R							
ELABORACION DEL PROTOCOLO HASTA PRESENTACION AL COMITÉ		R	R						
REVISIÓN DEL PROTOCOLO POR EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN				R					
REGISTRO DEL NÚMERO DE PROTOCOLO				R	R				
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN					R	R			
ANÁLISIS DE RESULTADOS							R	R	
PRESENTACIÓN FINAL DEL TRABAJO									R

P= PROGRAMADO. R= REALIZADO.

# RESULTADOS

## ANÁLISIS UNIVARIANTE

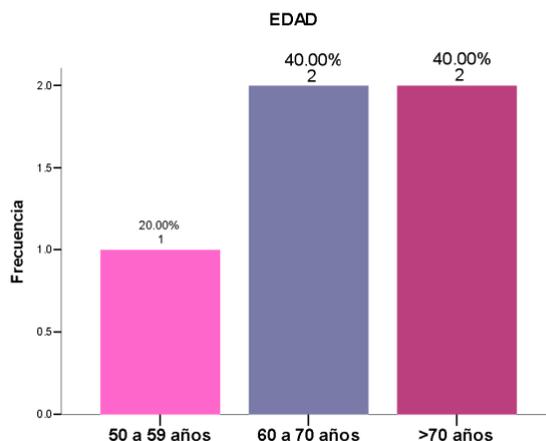
### Estadística descriptiva

#### Características sociodemográficas

Para el presente estudio, se han incluido 5 pacientes que han sido atendidas por Enfermedad de Paget, las cuales en su totalidad fueron registradas en la base de datos de la consulta externa del departamento de tumores de mama de la UMAE, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, de enero de 2017 a diciembre de 2021, contando con un diagnóstico confirmado por histopatología.

En el siguiente gráfico se observan las edades correspondientes a dicha muestra, el cual señala que el 80% de la muestra es representada con edades mayores a 60 años; 40% (2/5) indica tener de 60 a 70 años, mientras que el otro 40% (2/5) indica ser mayor a 70 años, por otro lado, el 20% (1) menciona pertenecer al rango de edad de 50 a 59 años.

Gráfico 1. Edad de las pacientes.



En la **tabla 3**, se señalan los porcentajes y frecuencias, respecto al rango de edad y la relación que mantienen con las variables del instrumento, esto con el objetivo de visualizar de una mejor manera la representación de cada categoría seleccionada por las pacientes del presente estudio.

De acuerdo a la variable diagnóstico, se puede observar que el mayor porcentaje de pacientes ha sido diagnosticada con *Carcinoma in situ de mama asociado a enfermedad de paget* con el 60% (3) de la muestra. El 80% (4) se encuentra en la etapa de EC0 (TIS PAGET N0 M0, presentando el mayor porcentaje en los pacientes mayores de 70 años; 40% (2).

No obstante, para la *presentación* el mayor porcentaje que se indica es el *Prurito* con el 40% (2) de la muestra, mientras que en la Alteración de Imagen la más mencionada es la *Alteración de la densidad* con el 80% (4) de la muestra, siendo el mayor porcentaje 40% (2), en las pacientes mayores de 70 años. Para la Mastografía, se puede observar que la categoría de Breast Imaging-Reporting and Data System (Bi-rads) son las categorías 4 y 0, con los porcentajes de 40% (2) para mayores de 70 años y de igual manera para las pacientes de 60 a 70 años, correspondientemente.

Para la variable de Ultrasonido, el Bi-rads mayormente indicado es el Birads 0 con el 40% (2) de los pacientes, los cuales son pertenecientes al rango de 60 a 70 años. Por otro lado, solo el 60% (3) de las pacientes **han sido intervenidas** por una resonancia magnética, siendo las pacientes mayores de 70 años no asistidas por este tipo de método 40% (2).

Respecto al tamaño de la lesión, se puede observar que no existe una relación con el tamaño de la misma y la edad de la paciente. Para los receptores de estrógenos, el 60% (3) indica no ser receptora de esta hormona, mientras que el 20% (1) señala sí serlo y el otro 20% (1) indica que no se aplicó la prueba inmunohistoquímica (IHQ). Por otro lado, en la recepción de progesterona el 80% (4) de las pacientes participantes a la investigación menciona ser receptoras, de la misma manera el 20% (1) indica serlo, señalando que no le han realizado la aplicación de la prueba inmunohistoquímica (IHQ).

De acuerdo al HER2NEU, el 40% (2) **señala mantener niveles negativos**, mientras que el otro 40% (2) señala si **ser positivo para este receptor**, de este porcentaje el 20% (1) de pacientes con edades de 60 a 70 años y el otro 20% (1) para las pacientes mayores a 70 años, mientras que el porcentaje restante; 20% (1) indica que no le han realizado la aplicación de la prueba inmunohistoquímica (IHQ).

No obstante, otras de las variables a estudiar es el *tratamiento quirúrgico*, en la siguiente tabla se puede visualizar cuál ha sido el tratamiento mayormente aplicado en las pacientes, se puede exponer que el porcentaje más alto lo recibe el *tratamiento de mastectomía total derecha* 60% (3), esto compuesto entre los tres rangos de edad; 20% (1) pacientes de 50 a 59 años, 20% (1) pacientes de 60 a 70 años y 20% (1) pacientes mayores a 70 años.

Respecto a la *Etapificación de la axila BGC*, el mayor porcentaje; 40% (2) pacientes de 60 a 70 años **indica no haberse aplicado este método**, sin embargo otro 40% (2) indica **sí presentarlo**. Por otro lado, en la *Etapificación de la axila DRA*, el 80% (4) señala no haber sido partícipe de este método, el otro 20% (1) se muestra como dato perdido (no ha contestado).

Otro tipo de **método**, es el *tratamiento sistémico*, el mayor porcentaje señala no haber aplicado este tipo de **método** 60% (3), mientras que el otro 40% (2) indicó si aplicarlo, haciendo uso del **fármaco** de Tamoxifeno **como método**.

Para la aplicación de la *radioterapia*, el 80% (4) indica no haber utilizado este **tipo de tratamiento**, no obstante el 20% (1) mencionó si aplicarlo teniendo como dosis y fracciones de 4256 CGY/ 16 FX, este porcentaje se encuentra dentro del rango de edad de 60 a 70 años.

Respecto a la *recurrencia de la enfermedad*, el 100% de las pacientes indican no presentar *recurrencia* alguna hasta el momento, los índices de sobrevida global se presentan como mayor rango el sobrevida de 3 a 4 años, representando el 80% (4) de las participantes, el rango mayor a 5 años de sobrevida global es pronunciado por la paciente con edad de 60 a 70 años, de igual manera la *sobrevida libre de enfermedad*.

Tabla 3. Análisis descriptivo de variables

Variables	De 50 a 59 años	De 60 a 70 años	Mayores de 70 años
<b>DIAGNÓSTICO</b>			
Carcinoma in situ de mama asociado a enfermedad de paget	20% (1)	20% (1)	20% (1)
Enfermedad de paget del pezón asociado a carcinoma intraductal			20% (1)
Enfermedad de paget del pezón de mama derecha		20% (1)	
<b>ETAPA</b>			
EC0 (TIS PAGET N0 M0)	20% (1)	20% (1)	40% (2)
EC0 (TIS N0 M0) CDIS GRADO III mama derecha asociado a enfermedad de paget		20% (1)	
<b>PRESENTACIÓN</b>			
Eritema		20% (1)	
Prurito	20% (1)	20% (1)	
Eritema, Descamación y Tumor palpable			20% (1)
Eritema, Descamación y Prurito			20% (1)
<b>ALTERACIÓN DE IMAGEN</b>			
Nódulo		20% (1)	
Alteración de la densidad	20% (1)	20% (1)	40% (2)
<b>MASTOGRAFÍA</b>			
Birads 4	20% (1)		40% (2)
Birads 5			
Birads 0		40% (2)	
<b>ULTRASONIDO</b>			
Birads 4	20% (1)		20% (1)
Birads 5			20% (1)
Birads 0		40% (2)	
<b>RESONANCIA MAGNÉTICA</b>			
Birads 4		20% (1)	
Birads 5	20% (1)		
Birads 0		20% (1)	
Perdidos			40% (2)
<b>TAMAÑO DE LESIÓN</b>			
13.3 mm			20% (1)
20 x 17 (Asociado a CDIS GR)		20% (1)	
65 x 53 mm (Asociado a CARCI)			20% (1)
Enfermedad de Paget 60 mm	20% (1)		
Enfermedad de Paget de 15 mm		20% (1)	

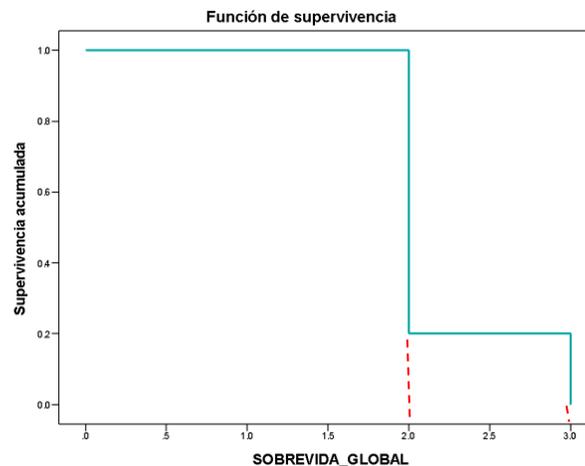
RECEPTORES DE ESTROGÉENOS			
No	20% (1)	40% (2)	
Si		20% (1)	
Sin IHQ			20% (1)
RECEPTORES DE PROGESTERONA			
No	20% (1)	40% (2)	20% (1)
Si			
Sin IHQ			20% (1)
HER 2 NEU			
No	20% (1)	20% (1)	
Si		20% (1)	20% (1)
Sin IHQ			20% (1)
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO			
Cirugía conservadora		20% (1)	
Mastectomía total izquierda			20% (1)
Mastectomía total derecha	20% (1)	20% (1)	20% (1)
ETAPIFICACIÓN DE LA AXILA BGC			
No		40% (2)	20% (1)
Si	20% (1)		20% (1)
ETAPIFICACIÓN DE LA AXILA DRA			
No	20% (1)	40% (2)	40% (2)
Si			
TRATAMIENTO SISTÉMICO			
No	20% (1)	40% (2)	
Si TAMOXIFENO			40% (2)
RADIOTERAPIA DOSIS Y FRACCIONES			
No	20% (1)	40% (2)	20% (1)
Si (4256 CGY/ 16 FX)		20% (1)	
RECURRENCIA			
No	20% (1)	40% (2)	40% (2)
Si			
SOBREVIDA GLOBAL			
3-4 años	20% (1)	20% (1)	40% (2)
>5 años		20% (1)	
SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD			
3-4 años	20% (1)	20% (1)	40% (2)
>5 años		20% (1)	

## ANÁLISIS BIVARIADO

Se realizó un análisis de supervivencia aplicando el método estadístico de Kaplan Meier, este método estima la curva de supervivencia global de las pacientes con diagnóstico de enfermedad de paget pura en la umae hospital de oncología del centro médico nacional siglo XXI.

En el **gráfico 2**, se representa la probabilidad de supervivencia (donde 1, es no recurrencia de enfermedad) en el eje de ordenadas, frente al tiempo en años (eje x). Asimismo, se puede observar la presentación de dos cortes, uno en el índice 2; representando el valor categorizado de “2” es decir de 3 a 4 años y el otro corte tiene como valor categorizado de “3” es decir de >5 años la sobrevida global. Este análisis a comparación de otros de supervivencia, señala como corte final la sobrevida global de 3 a 4 años, sin embargo al no presentarse recurrencias de la enfermedad este se toma como sobrevida global hasta el momento para los pacientes ya que no existen más valores para hacer una comparativa a largo plazo.

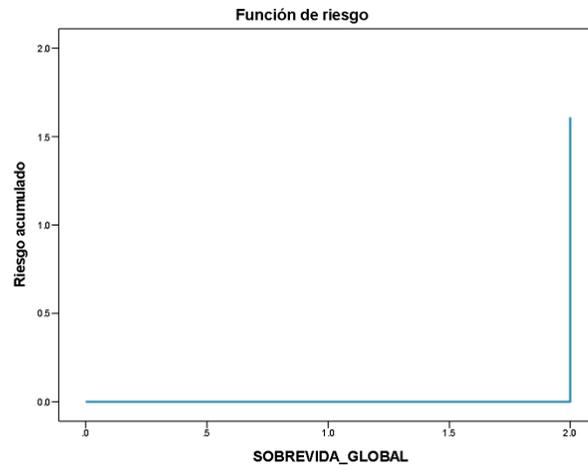
*Gráfico 2. Función de supervivencia de las pacientes*



Para el gráfico 3, se visualiza la función de riesgo, esta técnica mide la probabilidad de que a las pacientes se les presente una recurrencia de la enfermedad a lo largo de los rangos de tiempo ya antes mencionados. Para este caso, al inicio se observa una función de riesgo nula en las pacientes de tener una recurrencia, sin embargo a medida que avanzan los años el riesgo se incrementa hasta el fin del cierre del

estudio, esto es probable a la acotación de rango de años de supervivencia de la muestra representada.

Gráfico 3. Función de riesgo de recurrencia de las pacientes.



## ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para el análisis multivariante, se sometieron tres variables, supervivencia global, recurrencia de enfermedad y los diferentes tipos de tratamientos aplicados para cada paciente, esto con el objetivo de si existe alguna relación de por medio entre el tipo de tratamiento que fue aplicado para el enfrentar el cáncer de mama y la recurrencia local existente.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se realizó un análisis de supervivencia con el test de Kaplan Meyer y el log Rank de Mantel-Haensze, para así conocer la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad de las pacientes según el tipo de tratamiento aplicado quirúrgico frente al cáncer de mama.

En la **tabla 6**, se puede observar que el tratamiento quirúrgico mayormente aplicado ha sido la mastectomía total derecha representando al 60% (3) de la muestra, sin presentar ningún caso censurado.

*Tabla 5. Resumen de procesamiento de casos*

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	N TOTAL	N Eventos	Censurado	
Cirugía conservadora	20% (1)	1	N	Porcentaje
Mastectomía total izquierda	20% (1)	1	0	0%
Mastectomía total derecha	60% (3)	3	0	0%
Global	5	5	0	0%

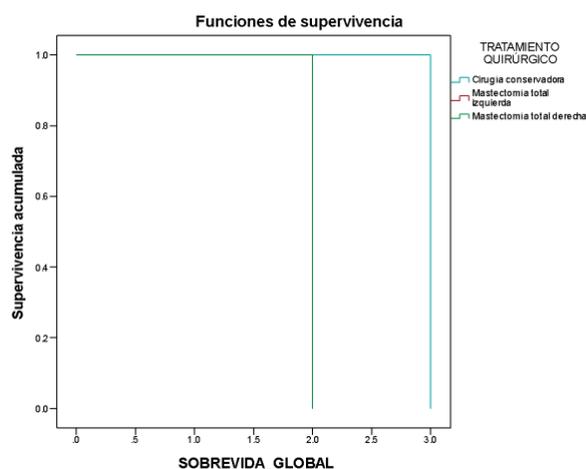
En la siguiente tabla se muestra el promedio del tiempo de supervivencia de acuerdo al tratamiento aplicado, como se había mencionado anteriormente, el tratamiento de mastectomía total derecha fue el tratamiento más aplicado en las pacientes, sin embargo este no es el tratamiento que denota una mayor relación de sobrevida global, indicando así, que el porcentaje que señala una sobrevida promedio > a 5 años, es la cirugía conservadora.

*Tabla 6. Media y medianas para el tiempo de supervivencia.*

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	Media			
	Estimación	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
Cirugía conservadora	3.000	.000	3.000	3.000
Mastectomía total izquierda	2.000	.000	2.000	2.000
Mastectomía total derecha	2.000	.000	2.000	2.000
Global	2.200	.200	1.808	2.592

Para contrastar lo anterior, sobre la relación de sobrevida promedio a > de 5 años con el tratamiento de cirugía conservadora, se refleja en el siguiente gráfico, en dónde se puede ver claramente que el grupo de cirugía conservadora, tiene una supervivencia mínima superior a los otros grupos frente al tratamiento.

Gráfico 4. Función de supervivencia.



### ETAPIFICACIÓN DE AXILA (BGC Y DRA)

Se realizó un análisis de supervivencia con el test de Kaplan Meyer y el log Rank de Mantel-Haensze, con el objetivo de conocer la supervivencia global (SG), la libre enfermedad de las pacientes, según el tipo de tratamiento aplicando la Etapificación de axila BGC frente al cáncer de mama.

En la **tabla 8**, se puede observar que la mayor parte de la muestra, no recibió como tratamiento la etapificación de axila BGC, representando al 60% (3) de la muestra, sin presentar ningún caso censurado.

Tabla 8. Resumen de procesamiento de casos.

ETAPIFICACIÓN AXILA BGC	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
No	3	3	0	0%
Si	2	2	0	0%
Global	5	5	0	0%

En la siguiente tabla se muestra el promedio del tiempo de supervivencia de acuerdo al tratamiento aplicado, como se había mencionado anteriormente, a la mayoría de las pacientes no se les aplicó la etapificación de axila BGC, se puede observar una mínima diferencia que denota una mayor relación de sobrevida global, indicando así, que el porcentaje que señala una sobrevida promedio de 3 a 4 años, no se le ha aplicado este método.

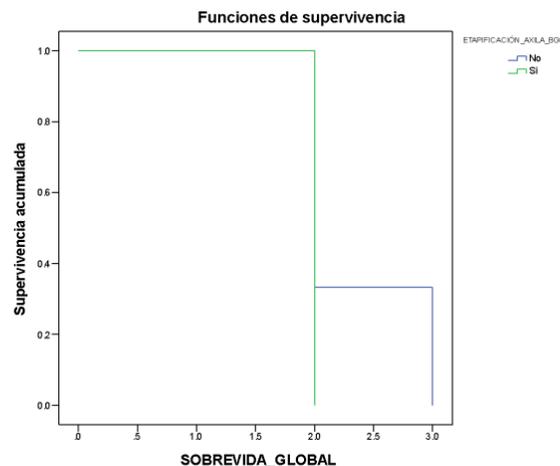
Tabla 9. Media para el tiempo de supervivencia.

ETAPIFICACIÓN AXILA BGC	Media		Intervalo de confianza de 95%	
	Estimación	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
No	2.333	.333	1.680	2.987
Si	2.000	.000	2.000	2.000
Global	2.200	.2000	1.808	2.592

Es importante verificar si las diferencias de **la tabla 9** son significativas, para ello se analiza el p-valor para la prueba de hipótesis, verificando que el nivel de significancia se presenta por un nivel abajo del 5% del valor nominal, siendo el p-valor para este caso .414, se puede señalar que hay igualdad de grupos, es decir que no hay una diferencia significativa de al menos el 95%.

Para contrastar lo anterior, sobre la relación de sobrevida promedio de 3 a 4 años con la etapificación de axila BGC, se refleja en el siguiente gráfico, en dónde se puede ver claramente que el grupo que no le fue aplicado este método, tiene una supervivencia mínima superior a los otros grupos frente al tratamiento.

Gráfico 5. Funciones de supervivencia.



De igual manera, se realizó un análisis de supervivencia con el test de Kaplan Meyer y el log Rank de Mantel-Haensze, con el objetivo de conocer la supervivencia global (SG), la libre enfermedad de las pacientes, según el tipo de tratamiento pero ahora con la Etapificación de axila DRA frente al cáncer de mama.

### TRATAMIENTO SISTÉMICO

Se realizó un análisis de supervivencia con el test de Kaplan Meyer y el log Rank de Mantel-Haensze, con el objetivo de conocer la supervivencia global (SG), la libre enfermedad de las pacientes, según el tipo de tratamiento, aplicando tratamiento sistémico frente al cáncer de mama.

En la **tabla 14**, se puede observar que la mayor parte de la muestra, no recibió como tratamiento sistémico, representando al 60% (3) de la muestra, sin presentar ningún caso censurado.

*Tabla 14. Resumen de procesamiento de casos.*

TRATAMIENTO SISTÉMICO	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
No	60% (3)	3	0	0%
Si	40% (2)	2	0	0%
Global	5	5	0	0%

En la siguiente tabla se muestra el promedio del tiempo de supervivencia de acuerdo al tratamiento aplicado, como se había mencionado anteriormente, a la mayoría de las pacientes no se les aplicó un tratamiento sistémico, se puede observar una mínima diferencia que denota una mayor relación de sobrevida global, indicando así, que el porcentaje que señala una sobrevida promedio de 3 a 4 años, no se le ha aplicado este método.

*Tabla 15. Media para el tiempo de supervivencia.*

TRATAMIENTO SISTÉMICO	Media		Intervalo de confianza de 95%	
	Estimación	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
No	2.333	.333	1.680	2.987

Si	2.000	.000	2.000	2.000
Global	2.200	.2000	1.808	2.592

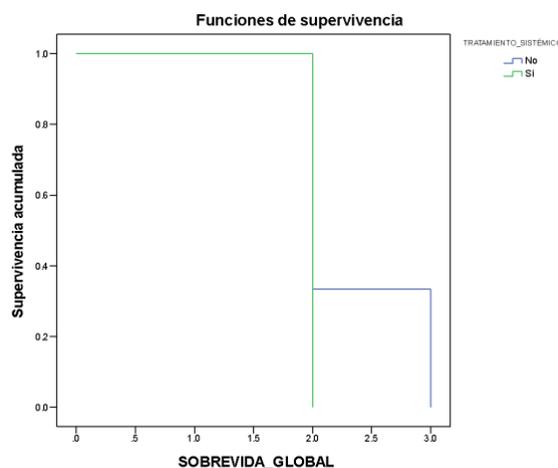
Es importante verificar si las diferencias de **la tabla 15** son significativas, para ello se analiza el p-valor para la prueba de hipótesis, verificando que el nivel de significancia se presenta por un nivel abajo del 5% del valor nominal, siendo el p-valor para este caso .414, se puede señalar que hay igualdad de grupos, es decir que no hay una diferencia significativa de al menos el 95%.

*Tabla 16. Prueba de Log Rank (Mantel - Cox)*

	X <sup>2</sup>	gl	Sig.
Log Rank (Mantel -Cox)	4.000	2	.414

Para contrastar lo anterior, sobre la relación de supervivencia promedio de 3 a 4 años con el tratamiento sistémico, se refleja en el siguiente gráfico, en dónde se puede ver claramente que el grupo que no le fue aplicado este método, tiene una supervivencia mínima superior a los otros grupos frente al tratamiento.

*Gráfico 7. Funciones de supervivencia.*



### **RADIOTERAPIA**

Finalmente, como último método de tratamiento, se realizó un análisis de supervivencia con el test de Kaplan Meyer y el log Rank de Mantel-Haensze, con el objetivo de conocer la supervivencia global (SG), la libre enfermedad de las

pacientes, según el tipo de tratamiento pero ahora con la Radioterapia frente al cáncer de mama.

En la **tabla 17**, se puede observar que la mayor parte de la muestra, no recibió como tratamiento de radioterapia, representando al 80% (4) de la muestra.

*Tabla 17. Resumen de procesamiento de casos.*

RADIOTERAPIA	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
No	80% (4)	4	0	0%
Sí	20% (1)	1	0	0%
Global	5	5	0	0%

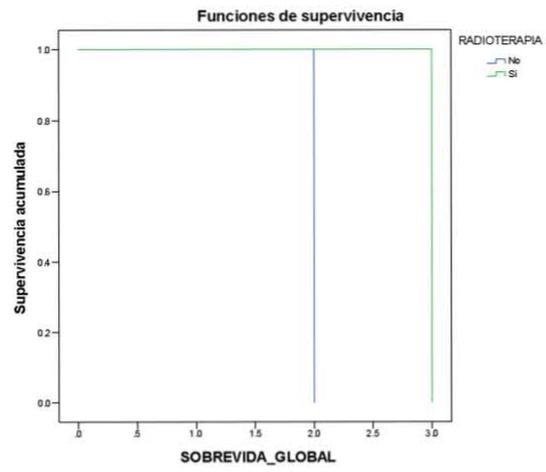
En la siguiente tabla se muestra el promedio del tiempo de supervivencia de acuerdo al tratamiento aplicado, como se había mencionado anteriormente, a la mayoría de las pacientes no se les aplicó la radioterapia, se puede observar una mínima diferencia que denota una mayor relación de sobrevida global, indicando así, que el porcentaje que señala una sobrevida promedio de 3 a 4 años, no se le ha aplicado este método. Sin embargo, se puede observar que al 20% (1) que si se le aplicó este tipo de método señala una mayor sobrevida global que aquellos que no les aplicó este tipo de método; mayor a 5 años.

*Tabla 18. Media para el tiempo de supervivencia.*

RADIOTERAPIA	Media		Intervalo de confianza de 95%	
	Estimación	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
No	2.000	.000	2.000	2.000
Si	3.000	.000	3.000	3.000
Global	2.200	.2000	1.808	2.592

Para contrastar lo anterior, sobre la relación de sobrevida promedio de 3 a 4 años con la radioterapia, se refleja en el siguiente gráfico, en dónde se puede ver claramente que el grupo que sí le fue aplicado este método, tiene una supervivencia mínima superior a los otros grupos frente al tratamiento.

Gráfico 8. Funciones de supervivencia.



## CONCLUSIÓN

De acuerdo a los resultados de las diferentes técnicas estadísticas aplicadas, se ha observado que el 80% de las pacientes oscilan dentro del rango de edades de mayores de 60 años, por otro lado, el Carcinoma in situ de mama asociado a enfermedad de page, se presenta como la mayor enfermedad diagnosticada en las pacientes, siendo representada por el 80% (4) del grupo de estudio, otro de los ítems, es la etapa de la enfermedad, más de la mitad de las pacientes; 80% (4), pertenecen a la etapa de EC0 (TIS PAGET N0 M0).

Asimismo, se puede destacar que el rango de tiempo de las pacientes sin recurrencias es de 3 a 4 años con el 80% de la muestra participante. No obstante, se percibe que las pacientes que han sido tratadas mediante el tratamiento quirúrgico de cirugía conservadora, denotan una sobrevida global mayor al resto de aquellas pacientes que han sido tratadas con otro tipo de tratamiento.

Desde otro punto de vista, desde los análisis de supervivencia de KM, se distingue que aquellas pacientes que no se les había aplicado tratamientos como lo son, etapificación de las axilas BCG – DRA y tratamiento sistémico, señalan un mayor rango de sobrevida global, sin embargo, no existen valores significativos para poder defender, esta relación, por lo que se expone el seguir aumentando la base de datos de estudios para así crear una comparativa más solvente para las correlaciones entre dichas variables.

Mientras que el tratamiento de radioterapia, sí señala una diferencia significativa con la recurrencia, sobrevida global y el tipo de tratamiento, al inferir que este tipo de tratamiento aumenta el periodo libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de mama.

## DISCUSIÓN

Al realizar una recapitulación de los resultados y objetivos planteados de la investigación, se afirma que el tipo de tratamiento quirúrgico de cirugía conservadora, no afecta la sobrevida global de las pacientes dado el punto de vista a partir de los resultados bivariantes y multivariantes, se podría indicar un apoyo por la aplicación de radioterapia como método de tratamiento.

En comparación con los demás tratamientos, en los que se puede visualizar una relación con un mayor índice de sobrevida, se ha demostrado que el único tratamiento arrojado con una justificación estadística es el tratamiento por radioterapia, dado que se ha encontrado índices de significancia entre los índices de sobrevida Global (SG).

Se ha observado en otras investigaciones, que la aplicación de ciertos tratamientos no actúa de manera negativa, tal como lo es un estudio retrospectivo de 31 pacientes con enfermedad de Paget mamaria, durante el periodo 2005-2012, en el Institut Català d'Oncologia del Hospital Universitario de Bellvitge, de Barcelona, en dicho estudio los resultados arrojaron que el tratamiento quirúrgico conservador de pacientes con enfermedad de Paget mamaria no empeora la supervivencia libre de enfermedad ni la global, al igual que la invasión dérmica, podría ser un factor pronóstico a tomar en cuenta en futuros estudios, para ver este tipo de relaciones de estos indicadores (Fiores, 2015).

Sería de gran importancia para futuras investigaciones, estudiar de igual manera la correlación existente entre los tipos de tratamiento y la sobrevida global de las pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Paget pura de la mama, con rangos más prolongados de la toma de la muestra y asimismo, observar el tiempo de recurrencia de la enfermedad o relaciones positivas entre índices y tratamientos, así como la etapificación de la axila, puesto que se ha demostrado la supervivencia del 100% de las pacientes hasta el momento del corte de nuestro estudio, y valorar si se estaría realizando sobretratamiento de la axila dada la adecuada supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global de las pacientes.

Otro de los puntos importantes a valorar en nuestro estudio es que el 80% de nuestras pacientes fue tratada mediante mastectomía total. En la literatura,

podemos observar que no existe diferencia significativa en sobrevida global y libre de recurrencia entre pacientes tratadas mediante mastectomía total y pacientes tratadas mediante cirugía conservadora de mama, por lo que podría valorarse la posibilidad de realizar un estudio a mayor plazo para determinar si es reproducible en nuestro medio la cirugía conservadora.

Se deberá prestar especial atención en el reporte de histopatología, para descartar que se esté infravalorando el diagnóstico de Enfermedad de Paget asociado a carcinoma in situ o invasor, dado a que el tratamiento está enfocado al tumor de mayor grado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paget J. Sobre la enfermedad de la areola mamaria que precede al cáncer de la glándula mamaria. *St Bartholomew's Hosp Rep* . 1874;10:87–9.
2. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. Vol. 21, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007. p. 581–90.
3. Martin VG, Pellettiere E v., Gress D, Miller AW. Paget's disease in an adolescent arising in a supernumerary nipple. *J Cutan Pathol*. 1994 Jun;21(3):283–6.
4. Ascensõ A, Marques M, Capitão-Mor M. Enfermedad del pezón de Paget. Revisión clínica y patológica de 109 pacientes de sexo femenino. *Dermatologica*. 1985;170–9.
5. Franceschini G, Masetti R, D'Ugo D, Palumbo F, D'Alba P, Mule A, et al. Synchronous Bilateral Paget's Disease of the Nipple Associated with Bilateral Breast Carcinoma. *Breast J*. 2005 Sep;11(5):355–6.
6. Tavassoli FA. *Pathology of the breast*. 2nd ed. Stamford: Appleton & Lange; 1999. 731–760 p.
7. Scardina L, di Leone A, Magno S, Franco A, Biondi E, Sanchez AM, et al. Paget's disease of the breast: Our 20 years' experience. *Front Oncol*. 2022 Nov 22;12.
8. Karakas C. Paget's disease of the breast. *J Carcinog*. 2011;10(1):31.
9. Kao GF, Graham JH, Helwig EB. Paget's disease of the ectopic breast with an underlying intraductal carcinoma: report of a case. *J Cutan Pathol*. 1986 Feb;13(1):59–66.
10. Yim JH, Wick MR, Philpott GW, Norton JA, Doherty GM. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol*. 1997 Jun;4(4):287–92.
11. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, et al. Paget disease of the nipple. *Cancer*. 2002 Jul 1;95(1):1–7.
12. Ho TCN, st. Jacques M, Schopfloch P. Pigmented Paget's disease of the male breast. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Aug;23(2):338–41.
13. Desai DC, Brennan EJ, Carp NZ. Paget's disease of the male breast. *Am Surg*. 1996 Dec;62(12):1068–72.
14. 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 Dec 15;121(24):4333–40.
15. SCARDINA L, di LEONE A, SANCHEZ AM, D'ARCHI S, BIONDI E, FRANCO A, et al. Nipple sparing mastectomy with prepectoral immediate prosthetic reconstruction without acellular dermal matrices: a single center experience. *Minerva Surgery*. 2021 Dec;76(6).
16. Sanchez AM, Franceschini G, D'Archi S, de Lauretis F, Scardina L, di Giorgio D, et al. Results obtained with level II oncoplastic surgery spanning 20 years of breast cancer treatment: Do we really need further demonstration of reliability? *Breast J*. 2020 Feb 27;26(2):125–32.
17. Yao DX, Hoda SA, Chiu A, Ying L, Rosen PP. Intraepidermal cytokeratin 7 immunoreactive cells in the non-neoplastic nipple may represent interepithelial extension of lactiferous duct cells. *Histopathology*. 2002 Mar;40(3):230–6.
18. Smith KJ, Tuur S, Corvette D, Lupton GP, Skelton HG. Cytokeratin 7 staining in mammary and extramammary Paget's disease. *Mod Pathol*. 1997 Nov;10(11):1069–74.

19. Mori O, Hachisuka H, Nakano S, Sasai Y, Shiku H. Expression of ras p21 in mammary and extramammary Paget's disease. *Arch Pathol Lab Med.* 1990 Aug;114(8):858–61.
20. Kanitakis J, Thivolet J, Claudy A. p53 protein expression in mammary and extramammary Paget's disease. *Anticancer Res.* 1993;13(6B):2429–33.
21. Fu W, Loboeki CA, Silberberg BK, Chelladurai M, Young SC. Molecular markers in Paget disease of the breast. *J Surg Oncol.* 2001 Jul;77(3):171–8.
22. 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 Oct;57(4):564–71.
23. Giger O, Caduff R, O'Meara A, Diener PA, Knuth A, Jäger D, et al. Frequent expression of the breast differentiation antigen NY-BR-1 in mammary and extramammary Paget's disease. *Pathol Int.* 2010 Nov;60(11):726–34.
24. Ellis PE, Wong Te Fong LF, Rolfe KJ, Crow JC, Reid WMN, Davidson T, et al. The Role of p53 and Ki67 in Paget's Disease of the Vulva and the Breast. *Gynecol Oncol.* 2002 Aug;86(2):150–6.
25. Cohen C, Guarner J, DeRose PB. Mammary Paget's disease and associated carcinoma. An immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med.* 1993 Mar;117(3):291–4.
26. Schelfhout VRJ, Coene ED, Delaey B, Thys S, Page DL, de Potter CR. Pathogenesis of Paget's Disease: Epidermal Heregulin- , Motility Factor, and the HER Receptor Family. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2000 Apr 19;92(8):622–8.
27. Lagios MD, Westdahl PR, Rose MR, Concannon S. Paget's disease of the nipple. Alternative management in cases without or with minimal extent of underlying breast carcinoma. *Cancer.* 1984 Aug 1;54(3):545–51.
28. JAHN H, OSTER PJ, NIELSEN EH, RASMUSSEN G, ANDERSEN J. An electron microscopic study of clinical Paget's disease of the nipple. *APMIS.* 1995 Mar;103(7–8):628–34.
29. Lloyd J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol.* 2000 Oct 1;53(10):742–9.
30. Cohen PR, Schulze KE, Tschen JA, Hetherington GW, Nelson BR. Treatment of Extramammary Paget Disease with Topical Imiquimod Cream: Case Report and Literature Review. *South Med J.* 2006 Apr;99(4):396–402.
31. Brown HM, Wilkinson EJ. Uroplakin-III to distinguish primary vulvar Paget disease from Paget disease secondary to urothelial carcinoma. *Hum Pathol.* 2002 May;33(5):545–8.
32. 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 Sep;17(3):243–7.
33. Gabbi TVB, Valente NYS, Castro LGM. Doença de Paget pigmentada do mamilo simulando melanoma cutâneo: importância da imuno-histoquímica na diferenciação dessas doenças. *An Bras Dermatol.* 2006 Oct;81(5):457–60.
34. Crignis GSN de, Abreu L de, Buçard AM, Barcaui CB. Polarized dermoscopy of mammary Paget disease. *An Bras Dermatol.* 2013 Apr;88(2):290–2.
35. Kawase K, DiMaio DJ, Tucker SL, Buchholz TA, Ross MI, Feig BW, et al. Paget's Disease of the Breast: There Is a Role for Breast-Conserving Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2005 May 29;12(5):391–7.

36. Decaussin M, Laville M, Mathevet P, Frappart L. Paget's disease versus Toker cell hyperplasia in a supernumerary nipple. *Virchows Archiv*. 1998 Mar 4;432(3):289–91.
37. Sukumvanich P, Bentrem DJ, III HSC, Brogi E, Fey J v., Borgen PI, et al. The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Paget's Disease of the Breast. *Ann Surg Oncol*. 2007 Mar 31;14(3):1020–3.
38. Fourquet A, Campana F, Vielh P, Schlienger P, Jullien D, Vilcoq JR. Paget's disease of the nipple without detectable breast tumor: Conservative management with radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 1987 Oct;13(10):1463–5.
39. Paone JF, Baker RR. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer*. 1981 Aug 1;48(3):825–9.
40. Bulens P, Vanuytsel L, Rijnders A, van der Schueren E. Breast conserving treatment of Paget's disease. *Radiotherapy and Oncology*. 1990 Apr;17(4):305–9.
41. Stockdale AD, White WF, Brierley JD, Folkes A, Rostom AY. RADIOTHERAPY FOR PAGET'S DISEASE OF THE NIPPLE: A CONSERVATIVE ALTERNATIVE. *The Lancet*. 1989 Sep;334(8664):664–6.
42. Rissanen PM, Holsti P. Paget's Disease of the Breast: The Influence of the Presence or Absence of an Underlying Palpable Tumor on the Prognosis and on the Choice of Treatment. *Oncology*. 1969;23(3):209–16.
43. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Bornstein BA, et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of Clinical Oncology*. 1996 Mar;14(3):754–63.
44. Helme S, Harvey K, Agrawal A. Breast-conserving surgery in patients with Paget's disease. *British Journal of Surgery*. 2015 Aug 12;102(10):1167–74.
45. Zakaria S, Pantvaidya G, Ghosh K, Degnim AC. Paget's disease of the breast: accuracy of preoperative assessment. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Mar 20;102(2):137–42.
46. Inglis K. Paget's Disease of the Nipple: With Special Reference to the Changes in the Ducts. *Am J Pathol*. 1946 Jan;22(1):1–33.
47. Dixon AR, Galea MH, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Paget's disease of the nipple. *British Journal of Surgery*. 2005 Dec 8;78(6):722–3.
48. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, Solin LJ, Vicini FA, McCormick B, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy. *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2142–9.
49. Trebska-McGowan K, Terracina KP, Takabe K. Update on the surgical management of Paget's disease. *Gland Surg*. 2013 Aug 1;2(3):137–42.
50. Dubar S, Boukrid M, Bouquet de Joliniere J, Guillou L, Vo QD, Major A, et al. Paget's Breast Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Front Surg*. 2017 Oct 23;4.
51. Scardina L, di Leone A, Magno S, Franco A, Biondi E, Sanchez AM, et al. Paget's disease of the breast: Our 20 years' experience. *Front Oncol*. 2022 Nov 22;12.
52. Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Sep 19;111(2):313–9.
53. Han BY, Xu XL, Zhu XZ, Han XC, Hu X, Ling H. Clinicopathological Characteristics and Survival Outcomes of Mammary Paget's Disease: A Retrospective Study Based on a Chinese Population. *Cancer Manag Res*. 2022 Jan;Volume 14:237–47.

# ANEXOS

## ANEXO 1. AJCC ETAPIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

### American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System For Breast Cancer

**Primary Tumor (T)** The T category of the primary tumor is defined by the same criteria regardless of whether it is based on clinical or pathological criteria, or both. The T category is based primarily on the size of the invasive component of the cancer. The maximum size of a tumor focus is used as an estimate of disease volume. The largest contiguous dimension of a tumor focus is used, and small satellite foci of noncontiguous tumor are not added to the size. The cellular fibrous reaction to invasive tumor cells is generally included in the measurement of a tumor prior to treatment; however, the dense fibrosis observed following neoadjuvant treatment is generally not included in the pathological measurement because its extent may overestimate the residual tumor volume. The clinical size of a primary tumor (T) can be measured based on clinical findings (physical examination and imaging modalities, such as mammography, ultrasound, and MR imaging) and pathological findings (gross and microscopic measurements). Clinical tumor size (cT) should be based on the clinical findings that are judged to be most accurate for a particular case, although it may still be somewhat inaccurate because the extent of some breast cancers is not always apparent with current imaging techniques and because tumors are composed of varying proportions of noninvasive and invasive disease, which these techniques are currently unable to distinguish. Size should be measured to the nearest millimeter. If the tumor size is slightly less than or greater than a cutoff for a given T classification the size should be rounded to the millimeter reading that is closest to the cutoff. For example, a reported size of 4.9 mm is reported as 5 mm, or a size of 2.04 cm is reported as 2.0 cm (20 mm). The exception to this rounding rule is for a breast tumor sized between 1.0 and 1.4 mm. These sizes are rounded up to 2 mm, because rounding down would result in the cancer's being categorized as microinvasive carcinoma (T1mi) defined as a size of 1.0 mm or less.

**Table 1. Definitions for T, N, M**

<b>TX</b>	Primary tumor cannot be assessed	<b>T2</b>	Tumor >20 mm but ≤50 mm in greatest dimension
<b>T0</b>	No evidence of primary tumor	<b>T3</b>	Tumor >50 mm in greatest dimension
<b>Tis</b> (DCIS)*	Ductal carcinoma <i>in situ</i>	<b>T4</b>	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
<b>Tis</b> (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted	<b>T4a</b>	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
<b>T1</b>	Tumor ≤20 mm in greatest dimension	<b>T4b</b>	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
<b>T1mi</b>	Tumor ≤1 mm in greatest dimension	<b>T4c</b>	Both T4a and T4b are present
<b>T1a</b>	Tumor >1 mm but ≤5 mm in greatest dimension (round any measurement >1.0–1.9 mm to 2 mm)	<b>T4d</b>	Inflammatory carcinoma
<b>T1b</b>	Tumor >5 mm but ≤10 mm in greatest dimension		
<b>T1c</b>	Tumor >10 mm but ≤20 mm in greatest dimension		

\*Note: Lobular carcinoma *in situ* (LCIS) is a benign entity and is removed from TNM staging in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition.

**Table 1. Definitions for T, N, M (continued)**

#### Regional Lymph Nodes (N) Clinical (cN)

<b>cNX*</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
<b>cN0</b>	No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)
<b>cN1</b>	Metastases to movable ipsilateral level I, II axillary lymph node(s)
<b>cN1mi**</b>	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
<b>cN2</b>	Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; or in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
<b>cN2a</b>	Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
<b>cN2b</b>	Metastases only in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
<b>cN3</b>	Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I, II axillary lymph node involvement; or in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with level I, II axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
<b>cN3a</b>	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
<b>cN3b</b>	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
<b>cN3c</b>	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

Note: (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or fine needle aspiration/core needle biopsy respectively.

\*The cNX category is used sparingly in cases where regional lymph nodes have previously been surgically removed or where there is no documentation of physical examination of the axilla.

\*\*cN1mi is rarely used but may be appropriate in cases where sentinel node biopsy is performed before tumor resection, most likely to occur in cases treated with neoadjuvant therapy.

#### Pathologic (pN)

<b>pNX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)
<b>pN0</b>	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
<b>pN0(i+)</b>	ITCs only (malignant cells clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
<b>pN0(mol+)</b>	Positive molecular findings by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
<b>pN1</b>	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or in clinically negative internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
<b>pN1mi</b>	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
<b>pN1a</b>	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
<b>pN1b</b>	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs
<b>pN1c</b>	pN1a and pN1b combined.
<b>pN2</b>	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
<b>pN2a</b>	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)
<b>pN2b</b>	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary nodes

[Continued](#)

## CONTINUA ANEXO 1. AJCC ETAPIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

**Table 1. Definitions for T, N, M (continued)**

**Pathologic (pN)**

<b>pN3</b>	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
<b>pN3a</b>	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes
<b>pN3b</b>	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary nodes by imaging); or pN2a in the presence of pN1b
<b>pN3c</b>	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

Note: (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or FNA/core needle biopsy respectively, with NO further resection of nodes

**Distant Metastasis (M)**

<b>M0</b>	No clinical or radiographic evidence of distant metastases <sup>a</sup>
<b>cM0(i+)</b>	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or deposits no larger than 0.2 mm detected microscopically or by molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
<b>cM1</b>	Distant metastases detected by clinical and radiographic means
<b>pM1</b>	Any histologically proven metastases in distant organs; or if in non-regional nodes, metastases greater than 0.2 mm

**Table 2. AJCC Anatomic Stage Groups**

The Anatomic Stage Group table should only be used in global regions where biomarker tests are not routinely available. Cancer registries in the U.S. must use the Clinical and Pathological Prognostic Stage Group tables for case reporting.

<b>Stage 0</b>	Tis	N0	M0	<b>Stage IIIA</b>	T0	N2	M0
<b>Stage IA</b>	T1	N0	M0		T1	N2	M0
<b>Stage IB</b>	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1	N1mi	M0		T3	N1	M0
<b>Stage IIA</b>	T0	N1	M0		T3	N2	M0
	T1	N1	M0	<b>Stage IIIB</b>	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
<b>Stage IIB</b>	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	<b>Stage IIIC</b>	Any T	N3	M0
				<b>Stage IV</b>	Any T	Any N	M1

**Notes:**

- T1 includes T1mi.
- T0 and T1 tumors with nodal micrometastases (N1mi) are staged as Stage IB.
- T2, T3, and T4 tumors with nodal micrometastases (N1mi) are staged using the N1 category.
- M0 includes M0(i+).
- The designation pM0 is not valid; any M0 is clinical.
- If a patient presents with M1 disease prior to neoadjuvant systemic therapy, the stage is considered Stage IV and remains Stage IV regardless of response to neoadjuvant therapy.
- Stage designation may be changed if postsurgical imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided the studies are performed within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression, and provided the patient has not received neoadjuvant therapy.
- Staging following neoadjuvant therapy is designated with "yc" or "yp" prefix to the T and N classification. There is no anatomic stage group assigned if there is a complete pathological response (pCR) to neoadjuvant therapy, for example, ypT0ypN0cM0.

[Continued](#)

## ANEXO 2. CONTRAINDICACIONES PARA CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA

### SPECIAL CONSIDERATIONS TO BREAST-CONSERVATION THERAPY REQUIRING RT

Contraindications for breast-conservation therapy requiring RT include:

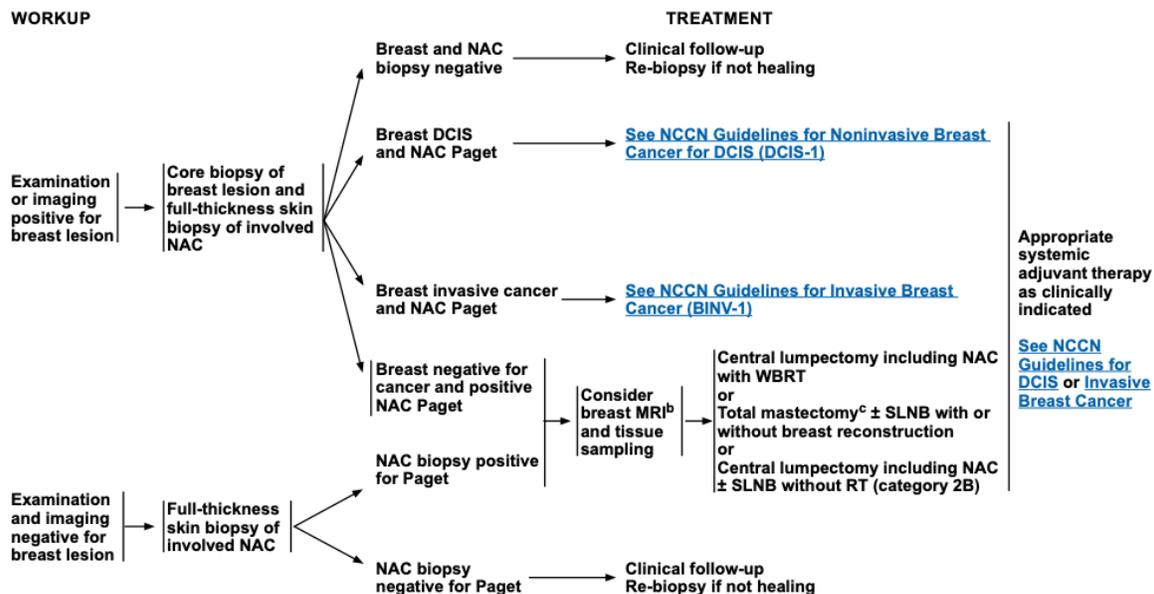
**Absolute**

- RT during pregnancy
- Diffuse suspicious or malignant-appearing microcalcifications
- Widespread disease that cannot be incorporated by local excision of a single region or segment of breast tissue that achieves negative margins with a satisfactory cosmetic result
- Diffusely positive pathologic margins<sup>a</sup>
- Homozygous (biallelic inactivation) for *ATM* mutation (category 2B)

**Relative**

- Prior RT to the chest wall or breast; knowledge of doses and volumes prescribed is essential
- Active connective tissue disease involving the skin (especially scleroderma and lupus)
- Persistently positive pathologic margin<sup>a</sup>
- Patients with a known or suspected genetic predisposition to breast cancer:
  - ▶ May have an increased risk of ipsilateral breast recurrence or contralateral breast cancer with breast-conservation therapy
  - ▶ May be considered for prophylactic bilateral mastectomy for risk reduction ([See NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#))
  - ▶ May have known or suspected Li-Fraumeni syndrome (category 2B)

### ANEXO 3. ALGORITMO DE LA NCCN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PAGET



### ANEXO 4

#### Tratamiento de la Enfermedad de Paget de la mama con cirugía

Estudio	N	Presentación	Tratamiento	Recurrencia Local	Mediana F/U (meses)
Polgar C; 2002	33	Sin Tumor (30)	Escisión en cono	11 (33 por ciento)	72
		Tumor (3)			
Dixon AR; 1991	37	Sin Tumor	Mastectomía simple	2 (5 por ciento)	40
		10 Sin Tumor Calcificaciones adyacentes al pezón o por imagen	Resección del complejo areola-pezón (CAP) + resección de tejido mamario subyacente y/o calcificaciones	4 (40 por ciento)	56
Lagios MD; 1984	5	Sin tumor	Resección del CAP (n = 4)	0 (0 por ciento)	50
		Mastografía normal	Resección parcial del CAP (n = 1)	1 (100 por ciento)	
Paone JF; 1981	5	Sin Tumor	Resección del CAP	0 (0 por ciento)	NR

## **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

En virtud de ser una revisión retrospectiva, no habrá contacto con el paciente y que la información será manejada de manera anónima y confidencial, no requiere del proceso de consentimiento informado, sin embargo se anexa el formato institucional de consentimiento informado.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN  
AVISO DE PRIVACIDAD**

Aviso de Privacidad: Documento físico, electrónico o en cualquier otro formato generado por el responsable que es puesto a disposición del titular, previo al tratamiento de sus datos personales, de conformidad con el artículo 15 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. "El responsable en este caso es el investigador (a) responsable y el Titular el (la) participante".

**Título del Proyecto:** PRONOSTICO Y SOBREVIDA DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE PAGET PURA EN LA UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, ENERO 2017 – DICIEMBRE 2021

**Registro:** \_\_\_\_\_

**Investigador(a) Responsable de recabar sus datos personales, del uso que se le dé a los mismos y de su protección:**

**Nombre:** Dra. María Susana Hernández Flores

**Domicilio:** Av. Cuauhtémoc N. 330, Colonia Doctores, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06720

**Teléfono:** 5520807338

**Correo electrónico:** [co.mshernandez@gmail.com](mailto:co.mshernandez@gmail.com)

**Tipo de información que se solicitará:**

Su información personal será utilizada con la finalidad de conocer el pronóstico de la enfermedad de Paget pura de la mama en pacientes que son tratadas en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como la supervivencia de dichos pacientes, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: diagnóstico, etapa clínica al diagnóstico, edad de los pacientes, si existe alteración de los estudios de imagen y qué tipo, tamaño de la lesión patológica en milímetros, inmunohistoquímica de la lesión, tipo de tratamiento quirúrgico, si recibió o no radioterapia, qué dosis y bajo cuál esquema, la estropectación axilar, si recibió o no tratamiento sistémico y qué esquema, si presenta o no recurrencia y el tratamiento empleado para la misma, así como otros datos considerado como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted sean tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que

se tomarán para ello serán: anonimización de las encuestas, así como del instrumento de recolección de datos personales.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/la Investigador(a) Responsable Dra. María Susana Hernández Flores, con domicilio en Av. Cuauhtémoc N. 330, Colonia Doctores, Del. Cuauhtémoc. C.P. 06720, teléfono 5520807338, correo electrónico co.mshernandez@gmail.com, o a la oficina del Presidente del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Dra. María Teresa de Jesús Cervantes Díaz, ubicado en Avenida Cuauhtémoc Núm. 330, Col. Doctores, CP 06720, Correo electrónico: comite.eticaonco@gmail.com

Asimismo, le aclaramos que la información de sus datos personales puede ser compartida y manejada por personas distintas a esta institución. En este caso se compartiría con la Sociedad Mexicana de Oncología SmeO, con dirección en Petén 501, Vértiz Narvarte, Benito Juárez, 03600, Ciudad de México. Teléfonos 5555741454, 5555740706, correo electrónico directiva@smeo.org.mx, con la finalidad de publicaciones y/o ponencias para dar a conocer nuestros resultados.

#### **Declaración de conformidad**

Si usted no manifiesta oposición para que sus datos personales se compartan con las instancias mencionadas, se entenderá que ha otorgado su consentimiento para ello.

En caso de no estar de acuerdo favor de marcar el siguiente cuadro.

No consiento que mis datos personales sean transferidos en los términos que señala el presente aviso de privacidad.

Nombre y firma autógrafa del (la) titular (sujeto que participará en el estudio):

FECHA: 16/02/2023

- Sí aplica firma del sujeto de estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio prospectivo.  
 No aplica firma del sujeto del estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio retrospectivo y no se tendrá contacto con él.

Firma y nombre del investigador principal Dra. María Susana Hernández Flores

Firma y nombre del alumno Dra. Alejandra Valdés García

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN

**CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-  
INVESTIGADORES/AS**

Ciudad de México, a 16 de febrero \_\_\_\_\_ de 2023 \_\_\_\_\_

Yo Dra. María Susana Hernández Flores, investigador/a del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación al protocolo No. \_\_\_\_\_ titulado: "PRONOSTICO Y SOBREVIDA DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE PAGET PURA EN LA UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, ENERO 2017 – DICIEMBRE 2021" que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

**Atentamente**

Firma y nombre del investigador principal Dra. María Susana Hernández Flores

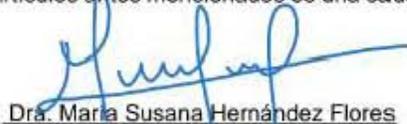
Firma y nombre del alumno Dra. Alejandra Valdés García

**CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES  
COMO: Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)**

Yo, Dra. María Susana Hernández Flores, en mi carácter de REVISOR(A) DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: "PRONOSTICO Y SOBREVIDA DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE PAGET PURA EN LA UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, ENERO 2017 – DICIEMBRE 2021" y cuyo(a) investigador(a) responsable es Dra. María Susana Hernández Flores.

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

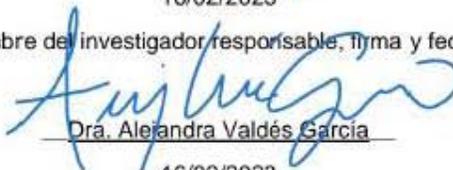
Por lo anterior, **me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación**, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.



Dra. María Susana Hernández Flores

16/02/2023

Nombre del investigador responsable, firma y fecha



Dra. Alejandra Valdés García

16/02/2023

Nombre del alumno o investigador revisor, firma y fecha

<sup>1</sup> "El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica"

## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio: Edad en años: 20-30 ( ), 31-39 ( ), 40-49 ( ), 50-59 ( ), 60-60 ( ) >70 ( ).

Diagnóstico: Etapa Clínica:

Presentación

2. Eritema ( )
3. Descamación ( )
4. Prurito ( )
5. Tumor palpable ( )

Alteración en estudio de imagen	Mastografía	Ultrasonido	Resonancia Magnética
6. Nódulo ( )	1.Birads 1	1.Birads 1	1.Birads 1
7. Microcalcificaciones ( )	2.Birads 2	2.Birads 2	2.Birads 2
8. Alteración de la densidad ( )	3.Birads 3	3.Birads 3	3.Birads 3
	4.Birads 4	4.Birads 4	4.Birads 4
	5.Birads 5	5.Birads 5	5.Birads 5
	6.Birads 6	6.Birads 6	6.Birads 6
	7.Birads 0	7.Birads 0	7.Birads 0

Tamaño de la lesión (patológica, en milímetros):

INMUNOHISTOQUÍMICA			
Receptores de Estrógeno	Receptores de Progesterona	Her 2 neu	
9. No ( )	11. No ( )	13. No ( )	
10. Si ( )	12. Si ( )	14. Si ( )	

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO		Etapificación de la axila	
1. Cirugía conservadora ( )			
15. Mastectomía ( )		BGC	DRA
		0. NO ( )	0. NO ( )
		1. Si ( )	1.Si ( )

TRATAMIENTO SISTÉMICO	
16. NO ( )	17. SI ( ) (ESQUEMA)

RADIOTERAPIA		FRACCIONES	
18. NO ( )	1. SI ( )	DOSIS	

RECURRENCIA	
19. NO ( )	20. SI (TRATAMIENTO EMPLEADO)

**SOBREVIDA GLOBAL: TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL TRATAMIENTO PRIMARIO:**

- 1) 1-2 AÑOS
- 2) 3-4 AÑOS
- 3) >5 AÑOS

**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD:**

TIEMPO EN EL QUE UN PACIENTE PERMANECE SIN SIGNOS DE ENFERMEDAD POSTERIOR AL TRATAMIENTO PRIMARIO:

- 1) 1-2 AÑOS
- 2) 3-4 AÑOS
- 3) >5 AÑOS