



REPORTE DE CASOS

Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Paget del pezón: a propósito de un caso

Dra. Lilian Casas V*, Dra. María T Urdaneta**, Dra. Johannette Pedrique S*

*Servicio de mamografía y ultrasonido, **Servicio de Anatomía Patológica. Centro Médico de Caracas, Caracas

RESUMEN

Objetivo: La enfermedad de Paget del pezón representa 2 % - 3 % de las neoplasias de mama. En este trabajo sobre dicha patología se hace una revisión de la historia, características clínicas, mamográficas, histológicas e inmunohistoquímicas indispensables para su diagnóstico y posterior tratamiento. Métodos: Se revisaron a propósito de un caso, las características clínicas, mamográficas, histológicas e inmunohistoquímicas de la enfermedad de Paget del pezón, incluyendo los diagnósticos diferenciales más frecuentes. Resultados: Los hallazgos al examen físico se pueden confundir con procesos inflamatorios o infecciosos. En la mamografía se reportan de un 30 % -50 % de estudios negativos, un 30 % pueden presentar cambios patológicos en el complejo areola -pezón y un 20 % pueden presentar masas o calcificaciones. El examen histológico incluye el diagnóstico diferencial principalmente con melanoma tipo pagetoide y con la enfermedad de Bowen. El diagnóstico definitivo se hace con una evaluación morfológica cuidadosa y la ayuda de marcadores inmunohistoquímicos. Conclusiones: No hay signos específicos que se correlacionen con los hallazgos del examen físico, para confirmar o excluir la enfermedad de Paget del pezón. La mamografía tiene menor sensibilidad en esta zona que en el resto de la mama. En el diagnóstico histológico puede haber confusión entre la enfermedad de Paget y otras condiciones neoplásicas que afectan la piel, siendo los diagnósticos diferenciales más comunes el Melanoma tipo pagetoide y la enfermedad de Bowen, por lo que la inmunohistoquímica es de gran ayuda.

Palabras clave: Enfermedad de Paget del pezón, neoplasias de la mama, diagnóstico, inmunohistoquímica.

ABSTRACT

The Paget disease of the nipple represents 2 %-3 % of neoplastic conditions of the breast. In this paper a revision of the history, clinical characteristics, mammography, histology and immunohistochemistry required for its diagnosis and treatment, is done. Methods: As a result of a case, the clinical characteristics, mammographics, histologics and immunohistochemistry of the Paget disease of the nipple, including frequent differential diagnosis were revised. Results: The physical exam findings can be confused with infectious or inflammatory pathology. In the revision itself, evidence that approximately 50 % of mammographies do not present findings, 30 % have pathologic changes in the nipple-areola area, and 20 % could present masses and calcification. The histologic exam includes the differential diagnosis with melanoma and Bowen disease. The diagnosis is done with a careful evaluation of the morphology and with the aid of the immunohistochemical markers. Conclusions: There are not specific mammography signs, that be correlated with the findings of the physical exam to confirm or to exclude the Paget disease of the nipple. The mammography has less sensibility in this area (nipple) that in other areas of the breast. In the histological diagnosis there can be confusion between the Paget disease of the nipple and other neoplastic conditions that affect the skin, the differential diagnosis most common are the melanoma and the Bowen disease for which the immunohistochemistry is of great help.

Key words: Paget disease of the nipple, breast neoplasm, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget en mama fue descrita por Sir James Paget en 1874, la describió como una erupción en el complejo areola -pezón, con características de eczema crónico o psoriasis, coexistiendo con cáncer o diagnosticándose dentro de los dos primeros años del comienzo de los cambios en piel⁽¹⁾.

Jacobaeus fue quién describió la enfermedad desde el punto de vista histopatológico en 1904, cuando describió el tumor como células de carcinoma invadiendo la epidermis, desde un adenocarcinoma subyacente, *in situ* o invasivo⁽²⁾.

La enfermedad de Paget extramamaria se describió por primera vez en 1889 por Crocker⁽³⁾, a nivel del escroto, tiene características similares a las que se observan en la mama (macroscópicas y microscópicas) y se puede encontrar en otras regiones del cuerpo.

El diagnóstico se hace generalmente por el examen clínico, no obstante la mamografía presenta hallazgos importantes para el diagnóstico en aproximadamente

el 50 % de los casos⁽⁴⁾, siendo el diagnóstico definitivo por anatomía patológica, utilizando inmunohistoquímica.

Sus características macroscópicas y microscópicas semejan una variedad de patologías de piel, desde procesos inflamatorios, hasta melanoma y enfermedad de Bowen tipo pagetoide (carcinoma de células escamosas)^(2,3).

Revisaremos esta enfermedad y sus diagnósticos diferenciales desde el punto de vista clínico y anatomopatológico.

CASO CLÍNICO

Paciente de 45 años, madre fallecida por cáncer de mama, consulta por lesión en areola y pezón izquierdo, con prurito y aumento de tamaño de un año de evolución. Al examen físico; lesión de aproximadamente 2 cm, que ocupa el 70% del complejo areola pezón, con cambios eczematosos, ulceración e induración subareolar. Resto del examen negativo incluyendo la axila. La mamografía reporta en mama izquierda área de mayor densidad, retroareolar mal delimitada de más o menos dos centímetros de diámetro con microcalcificaciones y engrosamiento de la piel, Birads IV. (Figura 1).

Dirección: Dra. Lilian Casas Vázquez.

Av. Los Erasos, Plaza El Estanque, Centro Médico de Caracas, PB.
San Bernardino. Caracas 1050 - Venezuela
Email: lcv51@hotmail.com

Centro Médico 2006;51(1-2):8-12

Se le realizó biopsia preoperatoria del complejo areola pezón, fragmento de piel de 0,5 x 0,3 cm, Diagnóstico: melanoma, variedad de diseminación superficial nivel Clark II (Figura 2A). Se practicó mastectomía centromamaria, ganglio centinela y vaciamiento axilar (Figura 2B).

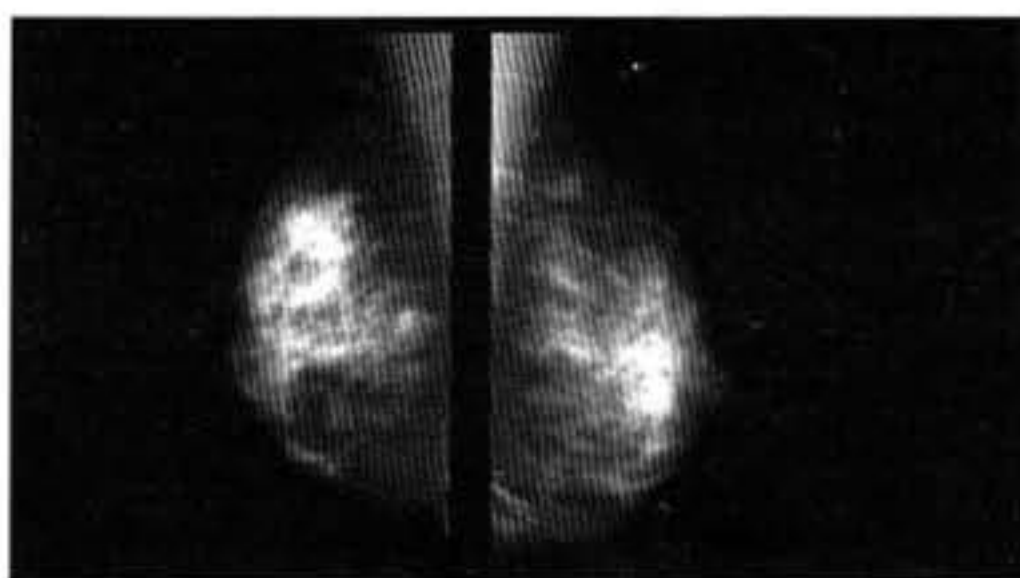
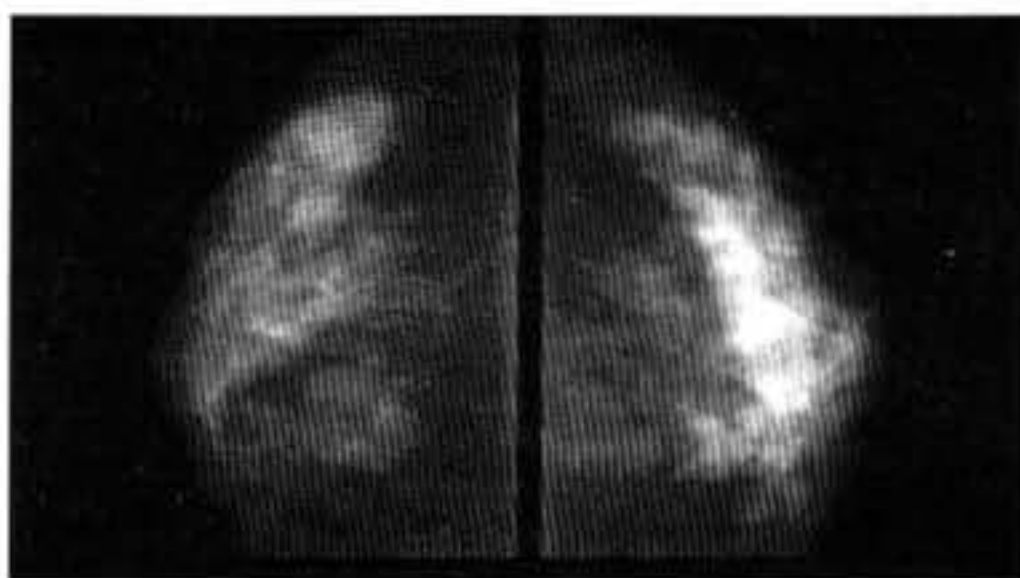


Figura 1. Mamografía. (a y b) Proyecciones cráneo-caudales y oblicuas de ambas mamas. Área de asimetría en región retroareolar izquierda, de mayor densidad, mal delimitada de aproximadamente 2 cm, que coexiste con microcalcificaciones puntiformes de diferentes densidades dispersas en la zona. Discreto engrosamiento de la piel adyacente a la areola. Bi rads 4.

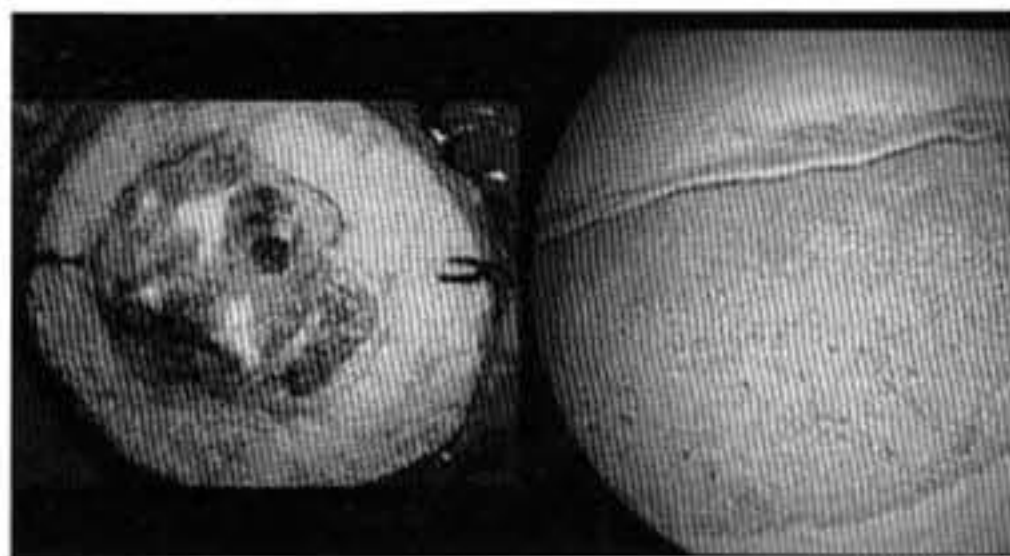


Figura 2. a) Piel del pezón. biopsia preoperatoria con diagnóstico de melanoma maligno. Coloración: hematoxilina-eosina. Lente 10/025. b) Espécimen quirúrgico de mastectomía parcial centro mamaria. Compromiso de pezón y areola por lesión ulcerada de aspecto tumoral enfermedad de Paget del complejo areola-pezón. Lesión ulcerada, con formación de costras de aspecto tumoral.

La evaluación por anatomía patológica determinó enfermedad de Paget del complejo areola-pezón, carcinoma ductal infiltrante, poco diferenciado con moderada reacción desmoplásica y foco de carcinoma ductal *in situ* de tipo comedocarcinoma, grado III, según la clasificación Nottingham: (formación tubular 3 puntos, pleomorfismo nuclear 3 puntos, conteo mitótico 3 puntos) para un total de 9 puntos^(5,6) (Figura 3A, B, C).

Presencia de células tumorales en la luz de vasos linfáticos. Bordes quirúrgicos de resección libres. La disección axilar izquierda demostró carcinoma ductal infiltrante en uno de los ocho ganglios examinados (Figura 3D).

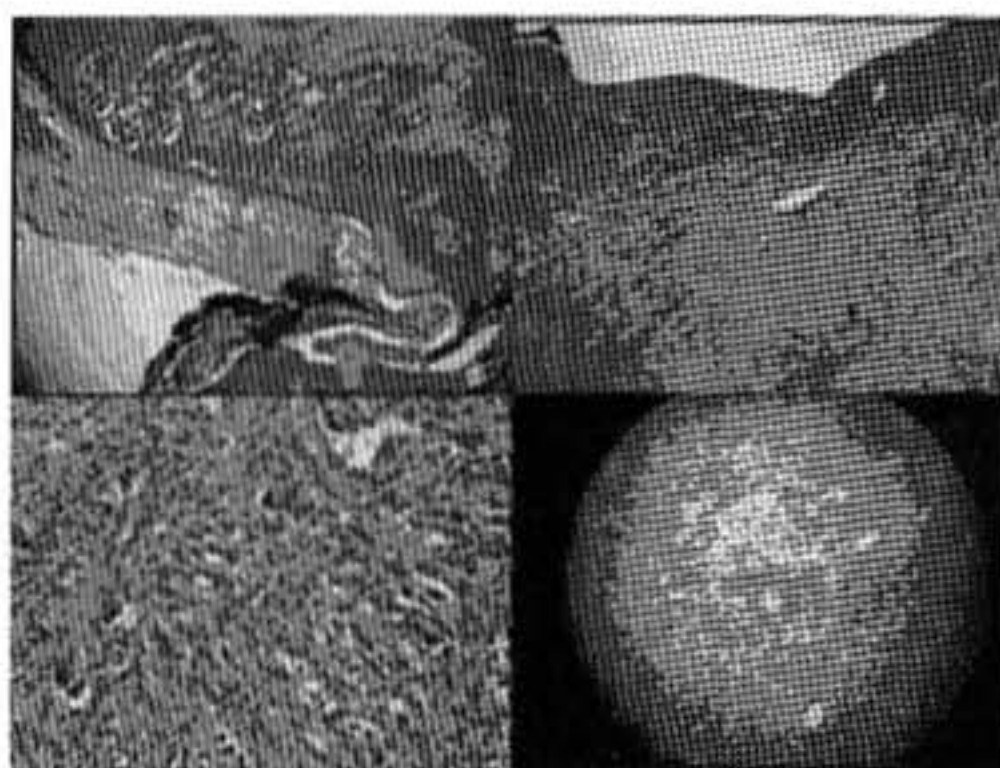


Figura 3. a) Piel del pezón, biopsia posoperatoria. Células de Paget dispuesta predominantemente en la capa basal y aisladas en la epidermis superior: Hematoxilina-eosina. Lente 10/025. b) Piel del pezón ulcerada con exudado fibrino-leucocitario. Había un carcinoma subyacente. Coloración Hematoxilina-eosina. Lente:2,5/0,08. c) Carcinoma ductal invasivo. Numerosas células neoplásicas con marcado pleomorfismo, dispuestas difusamente Coloración: Hematoxilina-eosina. Lente 10/025. d) Ganglio linfático axilar comprometido en forma difusa por lesión metastásica de carcinoma ductal de mama. Coloración Hematoxilina-eosina. Lente 10/25.

La determinación inmunohistoquímica de receptores hormonales estrógeno - progesterona fue negativa. Expresión de oncoproteína c-erB2 (3/+). Ki-67 en un 49 % en el núcleo (Figura 4A). Expresión de oncoproteína c-erB2 en piel (Figura 4B). Tratamiento con quimioterapia, clasificación TNM, II B, pT2, pN1a, Mo. AC cada tres semanas, cuatro dosis, Paclitaxel cada tres semanas, cuatro dosis.

Actualmente recibe radioterapia (50 Gy con boost 16Gy). Posteriormente recibirá: Herceptin.

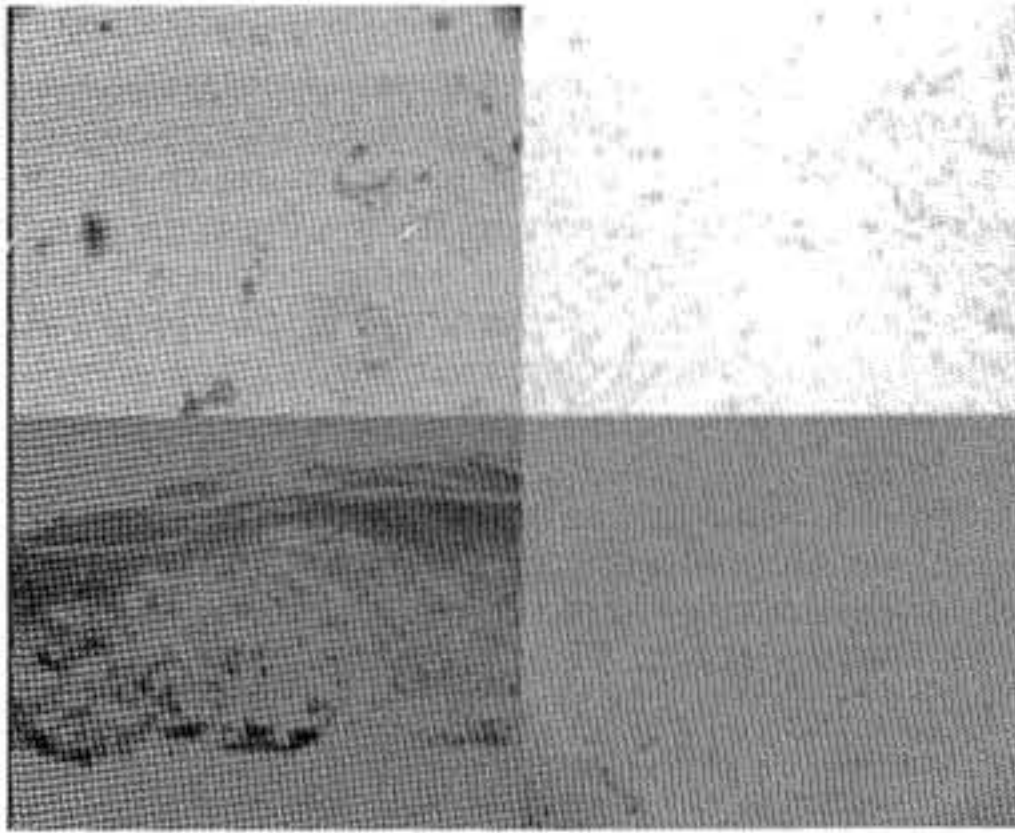


Figura 4. Inmunohistoquímica. De la mama: a) CerB2: Positiva en el citoplasma de la célula +++/+++ b) Ki-67: Positiva en el núcleo de la célula en un 49% de la piel del pezón; c) Que (queratina): Mostró reactividad en el citoplasma y membrana citoplasmática de las células neoplásicas. d) HMB-45: No hubo reactividad en el caso problema.

Tabla 1

	Células de Paget	Queratinocito	Melanocito
Cam 5.2	+	+	-
CEA	+	-	-
HMB-45	-	-	+
Prot S 100	-	-	+
Vimentina	-	-	+

DISCUSIÓN

La enfermedad de Paget es una condición neoplásica, poco frecuente de 2 % - 3 % del total de las neoplasias de mama, donde hay una infiltración intraepitelial en piel (epidermis) por células neoplásicas que tienen diferenciación glandular⁽³⁾. Casi todos los casos se originan de un carcinoma ductal *in situ* o carcinoma ductal invasivo en el tejido mamario subyacente (teoría epidermotrópica) que sugiere que las células del cáncer ductal del parénquima mamario, migran a la epidermis, sin embargo, han sido reportados carcinomas medulares, tubulares y lobulillares⁽⁴⁾. No obstante la histogénesis de la enfermedad de Paget continua siendo debatida, ya que hay casos, aunque pocos, donde no hay tumor subyacente o el mismo es distante. Esto se explica por la teoría de la transformación *in situ*, donde las células de Paget malignas se originan en la epidermis del complejo areola pezón, independientemente

de cualquier otro proceso patológico en el parénquima mamario^(3,5-7).

No todos los cánceres retroareolares son enfermedad de Paget, Giess C., reporta 35 casos, 28 de ellos palpables (78%), ninguno se correspondió con enfermedad de Paget, ni con carcinoma inflamatorio⁽⁸⁾.

La enfermedad no muestra predilección por grupos etarios⁽²⁾, generalmente es unilateral, infrecuente en hombres, menos del 1 %, de comportamiento similar al de la mujer, la literatura reporta a nivel mundial sólo 43 casos⁽²⁻⁶⁻⁹⁾.

Clinicamente se presenta con cambios eczematosos, a nivel de areola - pezón, con engrosamiento, enrojecimiento y bordes irregulares, puede haber ulceración extenderse, hasta la piel adyacente a la areola y en ocasiones puede acompañarse de secreción serosa o hemática por el pezón, pueden coexistir con masa palpable en un 50 %-60 % de los casos. Más del 90 % de los casos se acompañan de tumor invasivo, del 10 % al 28 % de los casos son detectados sólo por histología, no presentan cambios en piel ni masas palpables o alteración en mamografía⁽²⁾.

Debe hacerse diagnóstico diferencial clínico con la patología inflamatoria a nivel de la piel a fin de no retardar el diagnóstico^(2,3), como son entre otras el impétigo y la dermatitis alérgica severa.

El impétigo es una infección cutánea causada por *Staphylococcus* o *Streptococcus*, que se caracteriza por la formación de pequeñas ampollas llenas de pus (pústulas). El impétigo puede seguir a una lesión o una enfermedad que provoque una lesión en la piel, como una infección micótica, las quemaduras por el sol o una picadura de insecto. El impétigo también puede afectar a la piel normal^(10,11).

La dermatitis por contacto es una inflamación causada por el contacto con una sustancia en particular; la erupción queda confinada a un área específica y suele estar bien delimitada. Los efectos de la dermatitis por contacto varían entre un enrojecimiento leve y pasajero y una inflamación grave con formación de ampollas. No siempre resulta fácil determinar la causa de la dermatitis por contacto porque las posibilidades son infinitas^(11,12).

El adenoma del pezón es una proliferación epitelial a nivel de los galactóforos terminales en la región del pezón, que adopta un patrón pseudoinfiltrativo pero con escasa capacidad de malignización. Es un proceso de evolución muy lenta y por fases. Una primera etapa o fase tumoral, precisa diagnóstico diferencial con el papiloma solitario del pezón, una segunda etapa o adenomatosis erosiva del pezón no debe ser confundida con la enfermedad de Paget y una tercera etapa o fase exuberante o papilomatosis erosiva del pezón que origina retracción, engrosamiento y ulceraciones alternando con zonas costrosas y papilares en el pezón, cuyo tratamiento es quirúrgico⁽¹³⁾.

En relación con los tumores malignos, los más frecuentes son el melanoma y la enfermedad de Bowen.

El melanoma se define como una neoplasia maligna de los melanocitos que se derivan de la cresta neural. Los primarios de la piel de la mama son raros del 0,3 % al 3,8 % de todos los melanomas cutáneos y son más frecuentes en hombres, presentándose más o menos a los cuarenta años y en mujeres a los 30 años⁽¹⁴⁾. El diagnóstico se hace por histología e inmunohistoquímica.

La enfermedad de Bowen o carcinoma espino-

celular *in situ*, es el segundo tipo más frecuente de cáncer de piel. Tiene peor pronóstico cuando se encuentra en áreas no expuestas al sol, tiene mayor tendencia a metastizar. El diagnóstico también se hace por histología e inmunohistoquímica⁽¹⁵⁾.

Métodos diagnósticos

Los hallazgos por mamografía de la enfermedad de Paget, son engrosamiento de la piel retracción del pezón, microcalcificaciones múltiples, agrupadas, irregulares y heterogéneas, generalmente retroareolares, muchas veces de tipo comedo, puede haber masa o distorsión de la arquitectura. En relación con la sensibilidad del método varía según los autores, para algunos se encuentra entre el 50 %-70 %^(14,16), en ocasiones la mamografía infravalora la extensión del tumor, no hay signos mamográficos patognomónicos característicos de la enfermedad de Paget⁽⁴⁾. Se ha utilizado la resonancia magnética, no obstante los falsos positivos son elevados porque habitualmente la zona del complejo areola-pezones se impregna con el gadolinio. El ultrasonido no se utiliza en la evaluación de la región retroareolar ya que la evaluación del área es difícil, debido a la sombra que proyecta el pezón, a menos que se palpe una lesión⁽¹⁷⁾.

Toma de muestras

1. Biopsia en cuña: es el mejor método, ya que la epidermis está bien representada y generalmente incluye una sección de un ducto.
2. Biopsia por afeitado: generalmente contiene menor número de células de Paget, debido a lo superficial de la toma, pueden no representarse todas las capas de la epidermis, casi nunca contienen partes profundas de las dermis o ductos.
3. Biopsia cilíndrica por punción: incluye el estroma subyacente y posiblemente parte de un ducto, generalmente incluye muy poca cantidad de epidermis. No obstante estos procedimientos, en ocasiones el material no es suficiente y se debe repetir la biopsia o extirpar el pezón⁽²⁾.

Es indispensable un examen morfológico cuidadoso y la ayuda de marcadores inmunohistoquímicos.

Histología

Histológicamente la enfermedad de Paget debe ser distinguida de otras patologías que afectan la epidermis. En ocasiones es imposible precisar un diagnóstico histológico en muestras pequeñas a menos que se recurra a técnicas especiales como la inmunohistoquímica o la microscopía electrónica⁽¹⁸⁾.

Los diagnósticos diferenciales más comunes son: Melanoma maligno pagetoide *in situ*, también llamado "melanoma maligno *in situ* de diseminación superficial" y, la enfermedad de Bowen o carcinoma de células escamosas intra epidérmica de tipo pagetoide⁽¹⁹⁾.

En el melanoma pagetoide *in situ* como en la epidermis de la enfermedad de Paget de la mama, se observan células vacuoladas, grandes diseminadas. La dificultad aumenta, porque las células de Paget también contienen melanina. Los puntos más importantes para diferenciarlas son:⁽²⁰⁾ Las células de Paget están separadas de la dermis, por células basales aplanadas, mientras que las del melanoma contornean

a la dermis. Las células de Paget no invaden la dermis, lo que el melanoma lo hacen a menudo. En células de Paget la reacción PAS es positiva y diastasa resistente y frecuentemente la coloración con azul Alcian es positiva, mientras que en los melanomas son casi invariablemente negativas. Las células de Paget en contraste con los melanomas son dopa negativas.

Con la enfermedad de Bowen puede compartir la presencia de células vacuoladas, pero en contraste no presenta disqueratosis. Además, las células de Paget a diferencia con la enfermedad de Bowen contienen a menudo PAS positivo y diastasa resistente⁽²¹⁾.

Otras pruebas diagnósticas

Inmunohistoquímica-citogenética: cuando hay dudas la Inmunohistoquímica permite hacer el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Paget, encontrándose reacciones similares en ella y en el tumor subyacente, en cuanto a histoquímica⁽²⁻²²⁾.

Los marcadores utilizados en el diagnóstico de la enfermedad de Paget del pezón y en su diagnóstico diferencial con el melanoma tipo pagetoide y con la enfermedad de Bowen tipo pagetoide son:

Citoqueratinas: son proteínas no solubles en agua, presentes en casi todos los epitelios, se clasifican según su peso molecular y ph, hay aproximadamente 20 subclases. Cam 5.2 es una combinación de anticuerpos que marcan citoqueratinas de bajo peso molecular. Siendo positivas en 70 %-90 % de los casos de enfermedad de Paget del pezón^(3,23).

Antígeno carcino-embriónico: es una glicoproteína que se encuentra en las células epiteliales del feto, pero se expresa en ADC, es positiva en 35 % de los casos de enfermedad de Paget del pezón, se utiliza en el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Bowen, junto con el antígeno epitelial de membrana (EMA)^(3,12).

Receptores de estrógenos y progesterona: muestran receptores esteroideos similares a los del tumor subyacente⁽³⁾.

El EMA: es un marcador del epitelio normal y tumoral, se expresa también en tumores del mesénquima y del tejido linfóide. El EMA es una glicoproteína presente en la membrana del glóbulo de grasa de la leche materna, se expresa en casi todos los casos de la enfermedad de Paget del pezón y nunca en el carcinoma escamo-celular, por lo que se utiliza en el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Bowen⁽³⁾.

S100: es una proteína presente en las células gliales, melanocitos, células de Schwann, condrocitos, adipocitos y células mioepiteliales. Se utiliza para diagnóstico diferencial con melanoma, como se expresa en un 25 % en la enfermedad de Paget del pezón, se utiliza junto con el HMB45 (anticuerpo monoclonal para melanoma)^(3,12).

HMB45: es un anticuerpo monoclonal obtenido de extracto de melanoma, marca melanocitos y otros tumores derivados de la cresta neural, no marca células de Paget, por lo que se utiliza en el diagnóstico diferencial^(3,12).

Vimentina: Es una proteína presente en los melanocitos, en las células de Schwann, células de Langerhans, fibroblastos, células endoteliales, células musculares lisas y mioepiteliales. Se utiliza para el diagnóstico de

tumores del mesénquima⁽²⁰⁾.

Citogenética: C-erb B 2: la sobre-expresión del oncogén se relaciona con la amplificación del gen. Se relaciona con el tamaño del tumor, grado histológico, es de mal pronóstico. No se relaciona con la presencia de metástasis en ganglios linfáticos.

La expresión del C-erb B-2 se encuentra aumentada en el 90 %-100 % de los casos de la enfermedad de Paget del pezón, con igual expresión en el tumor subyacente⁽³⁾. J Anderson reporta en 20 casos 80 % HER-23/+ con RE (-), 20% con RE +y HER-2 (-). Ningún caso HER-2 + tuvo RE +. Actualmente se está investigando sobre la proteína P21, la cual se ha encontrado que se sobre-expresa en la enfermedad de Paget del pezón^(20,24).

Tratamiento

Quirúrgico: generalmente se practica mastectomía radical modificada, desde mediados de la década de los 80 se comenzó a practicar cirugía conservadora. K. Kawase evaluó la experiencia con los diferentes tratamientos quirúrgicos de la enfermedad de Paget de pezón en el hospital M.D. Anderson desde 1949 a 1993 en 104 pacientes encontrando: 88,5 % fueron mastectomizadas, 11,5 % se les practicó cirugía conservadora, 93,2 % tenían Ca *in situ* o invasivo. En las pacientes < 60 años en el momento del diagnóstico, con enfermedad estadio II, ganglios +, enfermedad invasiva y/o masa palpable, tenían una sobrevida libre de enfermedad a 10 años significativamente menor. Hubo tres recurrencias locales luego de mastectomía radical y una luego de cirugía conservadora, concluye que la cirugía conservadora resulta en control local y sobrevida similar que la obtenida con mastectomía⁽²⁵⁾. Otros preconizan cirugía conservadora cuando no hay masa palpable, si la mamografía es negativa, con solo CDIS^(14,17).

Si el examen clínico de la axila es positivo, se debe practicar vaciamiento axilar, si es negativo se realizará ganglio centinela, de acuerdo a su resultado se practicara o no vaciamiento axilar.

Quimioterapia: de acuerdo con los criterios de St. Gallen 2003.

Radioterapia: de toda la mama. 50 Gy en 25 sesiones. De acuerdo con la edad y márgenes de resección administrar "boost"⁽¹⁷⁾.

Pronóstico: sobrevida en pacientes sin lesiones palpables y ganglios negativos 85 %-90 % en 10 años^(1,2). Con CDIS y mastectomía total 100 % sobrevida en 10 años. Si hay masa palpable, el pronóstico es similar al del Ca ductal infiltrante, estará en relación con el estadio, tipo de tumor y grado histológico⁽¹⁾.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Paget del pezón representa 2 %-3 % de las neoplasias de mama. Debido a tener características clínicas similares a patologías inflamatorias de piel su diagnóstico es retardado. La mamografía es negativa en un 30 %-50 % de los casos.

Desde el punto de vista histológico puede haber

confusión diagnóstica entre la enfermedad de Paget del pezón y otras neoplasias, siendo los diagnósticos diferenciales más comunes el melanoma y la enfermedad de Bowen.

La inmunohistoquímica juega un papel importante, sobre todo en el diagnóstico diferencial, cuando ciertas características de las lesiones se sobreponen.

Aunque poco frecuente, esta patología se debe tener presente a fin de evitar diagnósticos tardíos, los cuales son frecuentes.

RECONOCIMIENTO

Agradecemos al Dr. Raúl Doval, por su colaboración al facilitarnos la Historia Clínica de la paciente. Al Dr. Luis Alfredo González Avelado, por su asesoramiento en dermatología. Al Sr. Tomás Delgado, por su colaboración con el material fotográfico.

REFERENCIAS

- Burke ET, Braeuning P, Mc Lelland R, Pisano E, Cooper L. Paget Disease of the breast: A pictorial essay. *Radiographics*. 1998;18:1459-1461.
- Rosen P, Harrys J, Kopans D. The Breast: Diagnosis, imaging, management and pathology. *Breast Pathology*. 2ª edición. CD. Lippincott: Williams&Wilkins; 1998.
- Lloyd J, Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol*. 2000;53:742-749.
- Ikeda D, Helvie M, Frank T, Chapel K, Andersson I. Paget Disease of the Nipple: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiology*. 1993;189:89-84.
- Sakorafas GH, Blanchart DK, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast: A clinical perspective. *Langenbecks Arch Surg*. 2001;386:444-50. Epub 2001 Oct 17. Medline
- O'Sullivan S T, McGreal GT, Lyons A, Burke L, Geoghegan JG, Brady MP. Paget's disease of the breast in a man without underlying breast carcinoma. *J Clin Pathol*. 1994;47:851-852.
- Lev-Schelouch D, Sperber F, Gat A, Klausner J, Gutman M. Paget's disease of the breast. *Harefuah*. 2003;142:433-485. Medline
- Giess C, Keating D, Osborne M, Ng Y Y, Roseblatt R. Retroareolar Breast Carcinoma: Clinical, imaging, and histopathologic features. *Radiology*. 1998;207:669-673.
- Hayes R, Cummings B, Millar RA, Guha AK. Male Paget's disease of the breast. *J Cutan Med Surg*. 2000;4:208-212. Medline
- González M. Inflammation Breast Disease (on line) <http://www.uninet.edu>
- MSD. Enfermedades de la piel. *Dermatitis Capítulo 194. Infecciones bacterianas de la piel Capítulo 201*. (on line). Disponible en: www.msd.es/content/corporate/index.html
- Alonso Á. Patología del pezón. Derrames por el pezón. Fistulización peri-areolar recidivante. (on line). Disponible en <http://www.uninet.edu>
- Javier Martínez G. Tumores benignos de mama.2005 (on line) <http://www.cirujista.com/revisiones/cir09-05/09-05-01.htm>.
- Hamis J, Lippman M. Disease of the Breast. Cutaneous Melanomas of the Breast. Special therapeutic problems. 2ª edición. Lippincott. Williams & Wilkins. CD 1998;24.
- Diagnóstico por histología e inmunohistoquímica de la piel. Versión profesional (PDQ) 2005. (on line). Disponible en <http://www.nationalcancerinstitute.org>
- Kao GF. Paget's Disease, Mammary. 2006 www.emedicine.com/derm/topic305.htm2.006
- Kopans DB. Breast Imaging. Paget's Disease. 2ª edición. CD. Pathologic, Mammographic, and sonographic correlation. Malignant lesions of the breast. Lippincott Williams & Wilkins; 1998;19.
- Rosai J. Surgical Pathology. 9ª edición. Volume 2 Breast. Nueva York: Mosby; 2004;20(2):1763-1876.
- Lever W, Shaumbur G. Histopathology of the skin. 7ª edición. Filadelfia: J.B Lippincott Co.; 1990;33:780-785.
- Grases P J. Patología Ginecológica. Bases para el diagnóstico morfológico. Barcelona España: Masson; 2003;9:432-433.
- Rosen P, Oberman H. Atlas of Tumor Pathology. Tumor of the Mammary Gland. Fascicles Seven. Third series. Washington DC. Published by Armed Forces Institute of Pathology. 1993.p.266-270.
- Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, Petersen JL, Julien JP, Cataliotti L. Breast-conserving therapy for Paget's disease of the nipple: A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer*. 2001;91:427-437.
- Lau J, Kholer S. Keratin profile of intraepidermal cells in Paget's disease, extramammary Paget's disease, and pagetoid squamous cell carcinoma *in situ*. 2003;30:449-454.
- Anderson J, Ariga R, Govil H, Bloom K, Francescatti D, Reddy V, et al. Assessment of HER-2/Neu Status by Immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization in mammary Paget disease and underlying carcinoma. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. 2003;11:120-124.
- Kawase K, DiMaio D, DiMaio DJ, Tucker S, Buchholz TA, Ross M, et al. Paget's Disease of the Breast: There is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:391-397.