

# Enfermedad de Paget mamaria. Caso clínico y revisión de la literatura

Erick Castillo F<sup>1</sup>, Juan Antonio Pérez P<sup>2</sup>, Katia Guerra H<sup>3</sup>, Andrea Ponce D<sup>3</sup>

## RESUMEN

*La enfermedad de Paget mamaria es una patología poco común en la mama, sin embargo, tiene gran importancia por su alta asociación a carcinoma mamario y porque requiere de un alto índice de sospecha. Se presenta el caso de una mujer de 56 años con enfermedad de Paget mamaria con focos microscópicos de invasión y compromiso linfonodal masivo. Se realiza una revisión de esta patología, con especial énfasis en la sospecha, diagnóstico, manejo, estadificación, tratamiento y pronóstico desde el punto de vista médico y quirúrgico. (Palabras claves/Key words: Enfermedad de Paget mamaria/Paget disease of the breast; Cáncer de mama/Breast cancer).*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget (EP) mamaria tiene una incidencia de 0,5% de todos los cánceres de esta glándula. Si bien es una patología poco frecuente, debe ser considerada dentro del diagnóstico diferencial de varias lesiones benignas habituales del complejo areola pezón que presentan una apariencia similar a la EP<sup>1,2</sup>.

El eritema y los cambios eccematosos del pezón característicos de esta enfermedad fueron descritos por primera vez por Velpeau en 1856<sup>3</sup>, pero su asociación con carcinoma mamario no se informó hasta 1874 por Paget<sup>4</sup>, a raíz de 15 mujeres que presentaban ulceración crónica del pezón, las cuales desarrollaron cáncer de mama en un período de 2 años.

Se describe que un cáncer de mama subyacente puede estar presente hasta en el 97% de los casos, generalmente sin masa palpable o alteración mamográfica asociada.

La EP es más frecuente en mujeres postmenopáusicas, con mayor incidencia entre la sexta y séptima década de la vida, a diferencia del carcinoma de mama invasor, cuya máxima incidencia es 5 a 10 años más tarde<sup>2</sup>. Se presenta

con menor frecuencia en hombres, con un comportamiento clínico aparentemente similar al de las mujeres<sup>5</sup>.

Comunicamos el caso clínico de una mujer que presentó una EP con un carcinoma in situ con focos de microinvación y metástasis nodales axilares masivas y que fue manejada en nuestro hospital. Además se realiza una revisión de la literatura de esta interesante entidad.

## CASO CLINICO

Mujer de 56 años con antecedente de retraso mental secundario a meningitis. Derivada desde Atención Primaria a Unidad de Patología Mamaria en diciembre de 2008 con sospecha de cáncer de mama izquierdo, a raíz de lesión ulcerada en el complejo areola-pezón izquierdo, asociada a prurito de 2 meses de evolución, sin respuesta a medidas terapéuticas locales.

Evaluada en la Unidad se constata al examen físico mama derecha normal y mama izquierda con eccema extenso que compromete complejo areola pezón, de aproximadamente 3 cm de diámetro, y lesión ulcerada en la areola. No se palpó un tumor mamario ni adenopatías axilares

<sup>1</sup> Residente de Cirugía, Instituto de Cirugía, Facultad Medicina, Universidad Austral de Chile.

<sup>2</sup> Cirujano Oncólogo, Subdepartamento de Cirugía Adulto, Hospital Clínico Regional Valdivia.

<sup>3</sup> Internas de la carrera de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad Austral de Chile.

Correspondencia a: Dr. Erick Castillo, [ecastillofranz@gmail.com](mailto:ecastillofranz@gmail.com)

ni supraclaviculares sospechosas. La paciente portaba una mamografía bilateral catalogada como BIRADS 0 por densidad asimétrica. Con diagnóstico de eccema de pezón izquierdo y EP, se indicó ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas por 7 días y control posterior.

En el control del 6 de enero del 2009 se apreció menor compromiso de la región central de la mama. Se realizó una ecotomografía mamaria que informó ectasia ductal derecha.

Se realizó biopsia en cuña de piel de complejo areola-pezón izquierdo, cuyo informe reveló EP de la mama, ulcerada y carcinoma ductal in situ (CDIS), de grado intermedio.

Ante estos resultados se realizó mastectomía simple izquierda, cuya histología reveló EP extensa; CDIS extenso con 7 focos microscópicos de carcinoma ductal invasor entre 1 y 3 mm de diámetro con cambios fibroquísticos del resto del parénquima de la mama. Con el resultado de este informe posteriormente se realizó linfadenectomía axilar, cuyo análisis histopatológico describió metástasis linfoganglionares de carcinoma ductal mamario en los 18 linfonodos evaluados, masiva en gran parte de ellos, observándose en 2 linfonodos compromiso extracapsular.

## DISCUSIÓN

La EP mamaria es notoriamente menos común que el cáncer de mama corriente, representando sólo el 1-3% de los casos nuevos que se diagnostican anualmente en USA<sup>6</sup>. A pesar de que ha sido descrita en pacientes de edades comprendidas entre los 26-88 años, la mayor incidencia ocurre entre los 50 y 60 años<sup>7,8</sup>.

Su presentación clínica se caracteriza por una lesión escamosa, áspera, vesicular y ulcerada que se inicia en el pezón y se extiende a la areola (Figura 1). En general es unilateral, aunque se han descrito casos de bilateralidad<sup>9</sup>. La retracción de pezón es rara, pero puede ocurrir en estadios avanzados. Ocasionalmente, puede acompañarse de sangrado. Comúnmente se asocian dolor, ardor y prurito los cuales pueden presentarse antes que la enfermedad sea clínicamente aparente. Por lo tanto, toda paciente que refiera esta sintomatología sin lesión evidente, debe ser sometida a seguimiento clínico y exámenes si los síntomas persisten. La duración de los síntomas antes del diagnóstico histológico se relata entre 6 y 8 meses<sup>10,11</sup>.

Como se señaló previamente el 97% de las EP están asociadas a neoplasia maligna de la

mama, que puede ser asintomática o manifestarse con masa palpable y/o alteración mamográfica. Las pacientes que portan alteraciones mamarias asociadas tienen más probabilidad de tener un cáncer invasor subyacente, mientras que en el CDIS éstas habitualmente no están presentes<sup>12</sup>.

En 50% de los casos de EP se presenta una masa palpable, situada a más de 2 cm del complejo areola-pezón. Por otra parte, en el 20% de los casos se encuentra una anomalía mamográfica en ausencia de masa palpable<sup>13</sup>. Por último, en el 25% de los casos no hay masa palpable ni anomalía mamográfica, sin embargo existe un carcinoma ductal oculto.

El diagnóstico diferencial incluye patologías benignas (eccema, dermatitis de contacto por radiación, adenoma de pezón) y malignas (Enfermedad de Bowen, cáncer basocelular, melanoma maligno de extensión superficial)<sup>14,15</sup>. La mejoría o curación espontánea de la dermatitis del pezón no debe descartar categóricamente la presencia de EP<sup>16</sup>. Teniendo en cuenta el diagnóstico diferencial, se puede considerar una cura corta de corticoides tópicos si el eccema es muy sospechoso, sin embargo, la mejoría puede ocurrir incluso en presencia de EP. Por lo tanto, para evitar dilataciones en el diagnóstico definitivo, ante cualquier alteración persistente del pezón debe considerarse una biopsia.



**FIGURA 1.** Lesión escamosa, vesicular y ulcerada que se inicia en el pezón y se extiende a la areola.

Una historia detallada debe consignar el tiempo de evolución de la lesión, síntomas asociados y factores de riesgo personales y familiares de cáncer de mama. El examen físico mamario debe realizarse centrándose en las anomalías previamente mencionadas.

Aproximadamente en la mitad de los casos de EP se observa alguna anomalía mamográfica. La mamografía es útil para pesquisar una masa asociada, así como para descartar cáncer sincrónico o microcalcificaciones extensas sospechosas de malignidad que podrían contraindicar un manejo conservador de la mama.

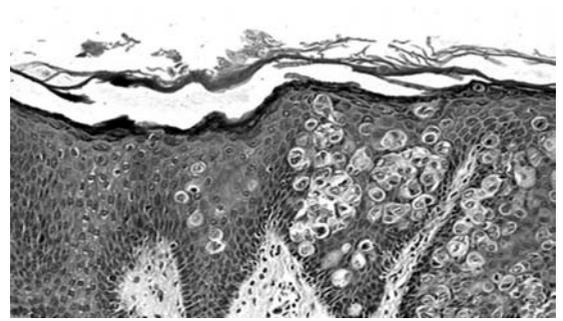
La resonancia magnética (RM) es una herramienta sensible para detectar cáncer de mama invasor, particularmente con enfermedad mamográfica oculta, sin embargo, su sensibilidad para CDIS es aún poco clara. Existen pocos datos que avalen su utilidad en EP y mamografía negativa<sup>17-19</sup>. La RM podría revelar un cáncer oculto en algunas mujeres con EP, lo que potencialmente permite el tratamiento dirigido del tumor. Por otro lado, su alta sensibilidad pero baja especificidad, puede revelar anomalías que pueden llevar al uso excesivo de mastectomías, por lo que su utilización podría reservarse sólo para centros que realicen biopsias guiadas por RM.

### Histología

Una impronta citológica de pezón puede diagnosticar con exactitud una EP<sup>20</sup>, pero el diagnóstico se define usualmente mediante una biopsia incisional o en sacabocados del pezón. La primera tiene la ventaja que frecuentemente contiene conductos galactóforos, con lo cual se puede revelar la etiología ductal de la EP.

En la histología, el sello de la EP es la presencia de células de adenocarcinoma intraepiteliales (células de Paget) ya sea por separado o en grupos dentro de la epidermis del pezón (Figura 2). El citoplasma es pálido y claro, el núcleo es habitualmente de alto grado con nucleolos prominentes. En muchos casos, las células de Paget se retraen de los queratinocitos circundantes, pareciendo estar dentro de vacuolas.

Histológicamente, la EP puede simular al melanoma maligno especialmente si las células han incorporado melanina de la epidermis adyacente. La presencia de vacuolas citoplasmáticas de mucina puede ayudar en el diagnóstico, así como tinciones especiales como mucicarmina, que ponen en contraste las vacuolas.



**FIGURA 2. Células de adenocarcinoma intraepiteliales (células de Paget) dentro de la epidermis del pezón**

La inmunohistoquímica (IHQ) también puede ser útil en el diagnóstico de casos difíciles. Puede distinguirse del melanoma por IHQ positiva para CEA (policlonal) y negativo para proteína S-100, sin embargo, algunos casos de EP son S-100 positivos<sup>21</sup> y el CEA no siempre logra expresarse.

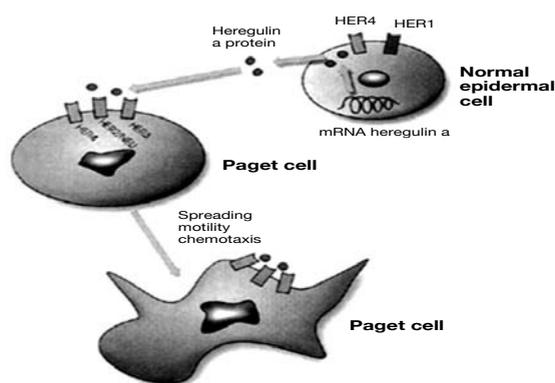
Si están presentes, los receptores de estrógeno y/o progesterona son muy útiles. Lamentablemente, casi la mitad de los casos de EP no expresan receptores hormonales. Un hallazgo que no es de extrañar es la frecuente asociación con carcinomas de alto grado ductal invasivo, que también tienden a tener receptores hormonales negativos.

Entre el 84 y el 91% de los casos de EP sobreexpresan HER2, por lo tanto, la IHQ puede ser útil para distinguir la EP de otras entidades que no están asociadas con HER2<sup>22</sup>.

### Patogenia

Se han propuesto dos teorías para explicar la patogenia de la EP, una de ellas postula que la célula de Paget surge de un adenocarcinoma mamario subyacente, que se comunica a través del sistema ductal hasta la epidermis del pezón. El fundamento de esta teoría se basa en varias publicaciones, una de ellas señalada previamente, que comunica que el 97% de los casos de EP tiene un carcinoma subyacente<sup>8,23</sup>.

En la migración de las células de Paget a la epidermis del pezón ha sido implicado HER2. La hipótesis es que la propagación puede estar mediado por un factor de movilidad, que ejerce su efecto a través del receptor HER2<sup>24</sup>. (Figura 3) En conjunto, estos datos sustentan una alteración genética común y / o posiblemente una misma célula progenitora para las células de Paget y el carcinoma ductal subyacente.



**FIGURA 3. Teoría epidermotrófica. Células de Paget migran a la epidermis del pezón mediado por un factor de movilidad, que ejerce su efecto a través del receptor HER2.**

En contraste, la teoría de la transformación propone que los queratinocitos epidérmicos del pezón se transforman en células malignas de Paget, y que la EP, representa un carcinoma epidermoide *in situ* independiente de cualquier carcinoma ductal subyacente<sup>15</sup>. George Thin comenzó esta teoría, creyendo que las secreciones del epitelio dañado de los conductos mamarios, transformaba a los queratinocitos normales en células cancerígenas. Esta teoría estaría basada en las siguientes observaciones:

1. En un pequeño porcentaje, no hay cáncer de parénquima que pueda ser identificado en asociación con la EP.
2. Cuando un carcinoma del parénquima está presente, se sitúa a menudo en la periferia del pezón, lo que sugiere dos procesos neoplásicos independientes. Como ejemplo, en una serie de 80 mujeres con cáncer de mama y EP, 29 de los tumores de mama subyacentes se ubicaron a más de 2 cm del margen areolar<sup>25</sup>.
3. Los puentes desmosómicos han sido identificados entre las células de Paget y queratinocitos epidérmicos adyacentes. Se describe *pre-células de Paget* con apariencia intermedia entre la de los queratinocitos y las células de Paget, sugiriendo que las células de la epidermis pueden adquirir las características de las células de los conductos que resultan sometidos a una

transformación maligna. Otros sugieren la presencia de un precursor único, la *célula Toker*, para explicar los casos de EP sin carcinoma ductal contiguos<sup>26,27</sup>.

### Estadificación

En la estadificación, la presencia de la EP del pezón no cambia el escenario de un cáncer de mama subyacente. Por ejemplo, si no se identifica un cáncer de mama asociado, la EP es clasificada como Tis (Paget).

### Tratamiento

#### ***EP con masa palpable o anomalía mamográfica.***

El aspecto más importante en la decisión de tratamiento es la presencia o ausencia de una masa palpable en la mama o una anomalía mamográfica. El pronóstico se basa en el cáncer de mama subyacente y el tratamiento debe ser guiado por el estadio del tumor y de otros factores pronósticos y / o predictivos.

La mastectomía simple ha sido el tratamiento estándar histórico para la EP. Sin embargo, el uso generalizado del tratamiento conservador de la mama para carcinomas invasores y CDIS ha llevado que este tipo de cirugía también se aplicable en la EP. A diferencia del cáncer invasor, las recomendaciones de tratamiento están limitadas debido a la falta de estudios que comparen la mastectomía con la cirugía conservadora en las pacientes portadoras EP.

Cuando la EP se acompaña de masa palpable o anomalía mamográfica, el cáncer asociado tiende a estar en un estadio más avanzado<sup>12,25</sup>. La incidencia de metástasis a linfonodos axilares en mujeres que presentan EP con y sin masa palpable se muestra en la siguiente tabla<sup>29</sup>.

	<b>Masa palpable</b>	<b>Sin masa palpable</b>
Número de pacientes (%)	31 (62)	19 (38)
Metástasis en LN axilares (%)	64.5	0
Sobrevida a 5 años (%)	45	100
Sobrevida a 10 años (%)	33.4	100

Tanto el complejo areola-pezón y el cáncer subyacente deben ser extirpados. La mayoría requerirá una mastectomía, sin embargo, si la resección se puede realizar con márgenes

negativos y un resultado estético aceptable, la cirugía conservadora seguida de radioterapia (RT) es una opción de tratamiento adecuada. Si las mamas son grandes, la mastectomía parcial más RT postoperatoria y posteriormente la reconstrucción del pezón y la reducción de la mama contralateral, es una opción válida para lograr además de un buen resultado oncológico, un contorno simétrico y aceptable.

Las mismas contraindicaciones que rigen para el cáncer de mama invasivo son aplicables a EP. Muchas mujeres con EP y masa palpable no son candidatas a cirugía conservadora debido a la distancia entre el tumor primario y el complejo areola-pezón<sup>25</sup>.

Los linfonodos axilares positivos se encuentran hasta en un 64% de las mujeres con EP y masa palpable subyacente<sup>11,25,28</sup>. El mapeo linfático y la biopsia del linfonodo centinela (LNC) son alternativas razonables. Un LNC puede ser identificado con éxito en el 97% de los pacientes con EP<sup>29</sup>. Una biopsia del LNC positivo debe conducir a la finalización vaciado axilar.

### ***EP sin masa palpable o anormalidad mamográfica.***

En un número significativo de pacientes con EP existe un carcinoma subyacente, a pesar de la ausencia de masa palpable o anormalidad mamográfica. La mayoría tendrán CDIS, sin embargo en alrededor del 25 a 30% estará presente un cáncer invasivo<sup>28</sup>. Las opciones de tratamiento estándar consideran la mastectomía o la resección del complejo areola-pezón seguido de RT.

La mastectomía simple con o sin reconstrucción mamaria es una opción efectiva<sup>30</sup>. En una serie de 37 pacientes tratadas con mastectomía simple, el índice de recurrencia local fue del 5%, con una mediana de seguimiento de 40 meses.

Varios informes describen el uso de la cirugía conservadora para el tratamiento de la EP en las mujeres sin masa palpable<sup>10,31</sup>. Las tasas de recidiva local, el rescate con éxito y la supervivencia libre de enfermedad parecen comparables a los observados en el CDIS<sup>32</sup>.

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) llevó a cabo el primer estudio prospectivo de tratamiento conservador para EP, constituyendo la serie con un mayor número de casos de este tipo de investigación. De las 61 mujeres con EP histológicamente comprobada, 97% no tenía

masa palpable asociada y 84% tenía mamografía normal. Estuvo presente un CDIS asociado en el 93% de los casos y el resto no tenía carcinoma del parénquima subyacente. El tratamiento consistió en la resección completa del complejo areola-pezón seguido de RT a toda la mama (dosis mediana: 50 Gy). Hubo cuatro recidivas locales (6,5%), con una mediana de seguimiento de 6,4 años. Tres recurrencias fueron invasoras, y una fue CDIS, una paciente con una recurrencia invasiva murió a consecuencia de la enfermedad metastásica. La estética no se evaluó<sup>32</sup>.

En conjunto, estos datos sugieren que el tratamiento conservador es una alternativa válida para las mujeres con EP y sin masa palpable o anormalidad mamográfica, tanto por los márgenes negativos que pueden ser alcanzados y el buen resultado estético. Para reconstruir el complejo areola-pezón se pueden utilizar una variedad de técnicas, la estética ha sido evaluada como buena a excelente en la mayoría de las pacientes tratadas.

El riesgo de metástasis axilar en EP sin masa palpable va de 0 hasta 21%<sup>29</sup>.

Para las pacientes con EP exclusiva (sin masa palpable y axila negativa), hay diferencias de opinión en cuanto a la necesidad de evaluación axilar. Por un lado, se considera que el riesgo de enfermedad invasora no es suficientemente alto como para recomendar la biopsia del linfonodo centinela, independientemente del tipo de cirugía que se ha previsto<sup>28</sup>. Por otro lado, teniendo en cuenta la alta incidencia de CDIS en EP, sin evidenciar una masa mamaria subyacente, se recomienda el uso selectivo de la biopsia del LNC sólo si se identifica enfermedad invasora o se ha planificado una mastectomía<sup>29</sup>.

### **Uso de tamoxifeno**

No existen datos que certifiquen su eficacia en la reducción del riesgo de recurrencia local en EP. Las recomendaciones se basan en las características del carcinoma ductal invasor asociado.

### **Pronóstico**

Depende de la presencia de un carcinoma ductal infiltrante subyacente o metástasis en linfonodos. El estadio es mejor indicador pronóstico que la presencia de la EP.

Como se señaló previamente, la EP con masa palpable se asocia a enfermedad más

avanzada que la sin masa palpable, y por lo tanto, las tasas de supervivencia a 5 años son también más bajas. En general, en la EP asociada a masa palpable la sobrevida a 5 años varía entre 20 a 60%, mientras que en ausencia de esta condición la sobrevida fluctúa entre 75 y 100%<sup>2,25,30</sup>.

Para las pacientes con cáncer ductal invasor y CDIS, la sobrevida a 5 años oscila entre 37 a 43%, mientras que en las pacientes sólo con CDIS, la sobrevida a 5 años varía entre 90 a 100%<sup>7</sup>.

## REFERENCIAS

- Ascensõ AC, Marques MS, Capitão-Mor M. Paget's disease of the nipple: clinical and pathological review of 109 female patients. *Dermatologica* 1985; 170: 170-9.
- Jamali FR, Ricci A Jr, Deckers PJ. Paget's disease of the nipple areola complex. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 365-81.
- Velpau, A. A Treatise on the Diseases of the Breast and Mammary Region. London: Sydenham Society, 1856. 608 pp.
- Paget J. On the disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St. Bartholomew Hosp Rep*, 1874; 10: 87-9.
- Holloway KB, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Paget's disease of the breast in a man with neurofibromatosis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 609-11.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
- Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, Solin LJ, Vicini FA, McCormick B, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer* 2003; 97: 2142-9.
- Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 513-21.
- Franceschini G, Masetti R, D'Ugo D, Palumbo F, D'Alba P, Mulè A, et al. Synchronous bilateral Paget's disease of the nipple associated with bilateral breast carcinoma. *Breast J* 2005; 11: 355-6.
- Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, Solin LJ, Vicini FA, McCormick B, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer* 2003; 97: 2142-9.
- Chaudary MA, Millis RR, Lane EB, Miller NA. Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 8: 139-46.
- Zakaria S, Pantvaidya G, Ghosh K, Degnim AC. Paget's disease of the breast: accuracy of preoperative assessment. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102:137-42.
- Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, Chapel KL, Andersson IT. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1993; 189: 89-94.
- Vielh P, Validire P, Kheirallah S, Campana F, Fourquet A, Di Bonito L. Paget's disease of the nipple without clinically and radiologically detectable breast tumor. Histochemical and immunohistochemical study of 44 cases. *Pathol Res Pract* 1993; 189:150-5.
- Dixon AR, Galea MH, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Paget's disease of the nipple. *Br J Surg* 1991; 78:722-3.
- Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Van Zee K, Cody HS 3rd, King TA. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 316-21.
- Echevarria JJ, Lopez-Ruiz JA, Martin D, Imaz I, Martin M. Usefulness of MRI in detecting occult breast cancer associated with Paget's disease of the nipple-areolar complex. *Br J Radiol* 2004; 77: 1036-9.
- Capobianco G, Spaliviero B, Dessole S, Cherchi PL, Marras V, Ambrosini G, et al. Paget's disease of the nipple diagnosed by MRI. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274:316-8.
- Gupta RK, Simpson J, Dowle C. The role of cytology in the diagnosis of Paget's disease of the nipple. *Pathology* 1996; 28: 248-50.
- Gillett CE, Bobrow LG, Millis RR. S100 protein in human mammary tissue-immunoreactivity in breast carcinoma, including Paget's disease of the nipple, and value as a marker of myoepithelial cells. *J Pathol* 1990; 160:19-24.
- Anderson JM, Ariga R, Govil H, Bloom KJ, Francescatti D, Reddy VB, et al. Assessment of Her-2/Neu status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in mammary Paget disease and underlying carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003; 11:120-4.
- Mai KT, Yazdi HM, Perkins DG. Mammary Paget's disease: evidence of diverse origin of the disease with a subgroup of Paget's disease

- developing from the superficial portion of lactiferous duct and a discontinuous pattern of tumor spread. *Pathol Int* 1999; 49: 956-61.
23. Schelfhout VR, Coene ED, Delaey B, Thys S, Page DL, De Potter CR. Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin-alpha, motility factor, and the HER receptor family. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 622-8.
  24. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 1998; 187:171-7.
  25. Van der Putte SC, Toonstra J, Hennipman A. Mammary Paget's disease confined to the areola and associated with multifocal Tokier cell hyperplasia. *Am J Dermatopathol* 1995; 17: 487-93.
  26. Decaussin M, Laville M, Mathevet P, Frappart L. Paget's disease versus Tokier cell hyperplasia in a supernumerary nipple. *Virchows Arch* 1998; 432: 289-91.
  27. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS 3rd, Brogi E, Fey JV, Borgen PI, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's Disease of the Breast. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1020-3.
  28. Laronga C, Hasson D, Hoover S, Cox J, Cantor A, Cox C, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2006; 192:481-3.
  29. Paone JF, Baker RR. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer* 1981; 48: 825-9.
  30. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:1463-5.
  31. 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. *J Clin Oncol* 1996; 14:754-63.
  32. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataliotti L; EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001; 91:472-7.