

## ENFERMEDAD DE PAGET DEL PEZÓN, REVISIÓN EN EL SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO DEL IVSS

DANIEL LÓPEZ, TATIANA FANDIÑO, KATHERYNE KOURY, ELIECER PAYARES, JOSEPMILLY PEÑA, ÁLVARO GÓMEZ

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO DEL IVSS, CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Evaluar características clínicas, anatomopatológicas y manejo de casos de enfermedad de Paget del pezón reportados en el SOH IVSS. **MÉTODO:** Se revisaron las historias clínicas con diagnóstico de enfermedad de Paget obtenidas en los archivos de historias médicas y de anatomía patológica del SOH-IVSS en el período 2006-2016. **RESULTADOS:** Se obtuvieron 8 historias de pacientes con enfermedad de Paget del pezón en este período, la media de edad fue 53,8 años, 25 % de las pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer de mama, 50 % posmenopáusicas, el 62,5 % se localizó en la mama derecha, el 100 % de las pacientes tenían asociado cáncer de mama; infiltrante e *in situ* en un 75 % y 25 % respectivamente, el 62,5 % localizados en la región centro-mamaria, 50 % recibieron quimioterapia neoadyuvante, el tratamiento quirúrgico más frecuente fue la mastectomía radical modificada de Madden (62,5 %); el 50 % de nuestras pacientes tuvieron progresión de la enfermedad a múltiples órganos. La media de seguimiento fue de 37,5 meses. **CONCLUSIONES:** La enfermedad de Paget de la mama, es una forma especial de cáncer que se manifiesta por la aparición en el pezón de una lesión de tipo eccematosa, erosiva o ulcerativa. En nuestra revisión podemos resaltar que las características clínicas y patológicas son consistentes con las de la bibliografía internacional; de igual manera el tratamiento de estas pacientes debe ser realizado en función del carcinoma infiltrante o *in situ* coexistente.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Paget, carcinoma, *in situ*, mastectomía.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** Evaluate the clinical, pathological and treatment of the patients with diagnosis of Paget disease of the nipple reported in the SOH IVSS. **METHOD:** The medical records diagnosed with Paget's disease obtained in the SOH-IVSS in the period from 2006 to 2016 were reviewed for us. **RESULTS:** In 8 clinical history of patients with Paget's disease of the nipple we were obtained from the history medical archives and the pathological archives in this period, the average age was 53.8 years, 25 % of patients had a family history of breast cancer, 50 % were postmenopausal, 62.5 % the lesion was located in the right breast, 100 % of patients had associated with breast cancer; infiltrative and *in situ* by 75 % and 25 % respectively, 62.5 % located in the central area of the breast, 50 % received neoadjuvant chemotherapy, the most common surgical treatment was modified radical mastectomy (Madden) (62.5 %), 50 % of the patients had progression of the disease, to multiple organs. Mean follow-up was 37.5 months. **CONCLUSIONS:** The Paget's disease of the breast is a special form of cancer that is manifested by the appearance on the nipple of an injury eczematous or erosive type of ulcer. In this review we noted that the clinical and the pathological features are consistent with the international literature; likewise the treatment of these patients should be made on the basis of coexistent invasive carcinoma or *in situ* carcinoma.

**KEY WORDS:** Paget disease of the nipple, carcinoma, *in situ*, mastectomy

---

Recibido: 20/10/2019 Revisado: 12/11/2019

Aceptado para publicación: 12/12/2019

Correspondencia: Dr. Daniel López. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Calle Alejandro Calvo L, El Cementerio. Caracas. E-mail: daniel\_lopez62@hotmail.com

---

---

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

---

## INTRODUCCIÓN

**E**sta enfermedad fue descrita magistralmente por primera vez por Sir James Paget en 1874 como cuadro clínico-morfológico, caracterizado por una lesión eczematososa crónica que afecta al pezón, y que relacionó con la presencia de un carcinoma mamario subyacente, es decir una lesión epidérmica maligna del pezón asociada a un carcinoma profundo de la mama <sup>(1)</sup>. A pesar que previamente Velpeau (1840) había hablado de los cambios en la piel de la mama, Paget fue quien estableció la asociación de dichos cambios con el desarrollo de cáncer de mama de forma simultánea o en el tiempo <sup>(2)</sup>. Sin embargo, con el pasar de los años el enfoque de la enfermedad fue cambiando hacia un diagnóstico basado en las características histológicas del tejido. Es por esto que en 1981 la Organización Mundial de la Salud establece la definición de enfermedad de Paget como una lesión en la que grandes células con tinción pálida del citoplasma están presentes dentro de la epidermis del pezón predominantemente en su profundidad media <sup>(3)</sup>.

Representa poco más del 1 % de los carcinomas mamarios. Se presenta frecuentemente en posmenopáusicas, suele ser una lesión unilateral que afecta al pezón solamente, o puede estar acompañada de un carcinoma ductal infiltrante en la mayoría de los casos.

La histogénesis de esta enfermedad continúa siendo debatida y su comprensión es importante cuando se consideran las opciones terapéuticas. La teoría epidermotrópica es la más defendida en la actualidad, y sugiere que las células de Paget pertenecen a un carcinoma ductal que ha emigrado de un parénquima mamario subyacente a la epidermis del pezón, la teoría de transformación *in situ* se basa en la presencia de desmosomas entre células de Paget y los queratinocitos <sup>(4)</sup>.

Esta forma de presentación del cáncer mamario muchas veces puede ser confundida con lesiones dermatológicas y con frecuencia es tratado por largos períodos con tratamientos tópicos. Por lo que es necesario un diagnóstico clínico, radiológico, anatomo-patológico adecuado para su apropiado manejo multidisciplinario, así como el diagnóstico de lesiones en estadios iniciales de la enfermedad.

## MÉTODO

Se revisaron en forma retrospectiva las historias clínicas localizadas en los sistemas de los departamentos de archivos médicos y anatomía patológica del SOH del IVSS entre el período 2006-2016, 8 en total. Todas con confirmación histológica del diagnóstico, mediante biopsia incisional del complejo areola pezón; se utilizó la clasificación TNM el AJCC del 2010 <sup>(5)</sup>.

Los diagnósticos histológicos del carcinoma asociado se establecieron por biopsias incisionales pre-tratamiento evaluado por patólogos expertos del SOH IVSS y los resultados de inmunohistoquímica realizados a estos mismos especímenes procesados en foráneo. El tiempo de seguimiento se determinó tomando en cuenta la fecha de la última consulta a la cual asistió la paciente en el centro. Los datos fueron recogidos y evaluados en Microsoft Excel 2007.

## RESULTADOS

Se evaluaron un total de 8 historias equivalentes a igual número de pacientes, todas de sexo femenino, con una edad promedio de 53,8 años (rango entre 41-69 años), el 25 % de ellas tenían historia familiar en segundo grado de cáncer de mama, 50 % posmenopáusicas; 62,5 % de los casos se ubicó en la mama derecha, no

hubo bilateralidad. Todas las pacientes (100 %) presentaron hallazgos imagenológicos sugestivos de malignidad, así como carcinoma asociado (el 62,5 %, su localización fue centro-mamaria, el otro 37,5 % en el resto de los cuadrantes); 75 % se diagnosticaron con carcinoma ductal infiltrante y 25 % con carcinoma ductal *in situ*, la lesión palpable fue descrita en 87,5 %. Clínicamente 75 % de nuestras pacientes tenían ganglios positivos para el momento del diagnóstico. La mayoría de las lesiones fueron diagnosticadas en estadio IIIB (50 %), seguido de los estadios 0 (25 %) y IV (25 %) respectivamente. En nuestra revisión el 75 % de las pacientes recibió quimioterapia preoperatoria, cuatro de ellas de forma neoadyuvante y dos a título paliativo. El tamaño tumoral pre-quimioterapia fue en promedio 5,15 cm rango entre (0 cm- 11 cm) y el pos-tratamiento 4,5 cm (rango entre 0 cm - 5,5 cm); se realizó ganglio centinela en 12,5 % de las pacientes con resultado negativo.

El perfil molecular analizado por inmunohistoquímica reportó: Luminal A 25 % de los casos, Luminal B 12,5 % y Cerb2 NEU 37,5 %, no se observaron triples negativos. La mastectomía radical modificada tipo Madden sigue siendo el procedimiento quirúrgico realizado con mayor frecuencia en un 62,5 %, seguido de la mastectomía total más biopsia de ganglio centinela (12,5 %) y mastectomía total (12,5 %), la reconstrucción inmediata fue realizada 25 % de las pacientes todas ellas con colgajo TRAM contralateral. 12,5 % de las pacientes (un caso) presentó recaída local posterior a mastectomía total. En el 50 % de las pacientes hubo progresión de la enfermedad, en todos los casos a múltiples órganos (pulmón/óseo, óseo/hepática, hepática/pulmón); el tiempo de seguimiento promedio fue de 37,5 meses (rango entre 2-120 meses).

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Paget de la mama es una entidad clínica poco frecuente, caracterizada por una erupción eccematosa y ulceración del pezón que puede afectar secundariamente la areola. Descrito por Sir James Paget en 1874, se asocia con un carcinoma subyacente invasivo o carcinoma *in situ* en el 82 %-94 % de casos <sup>(1)</sup>. Suele aparecer en pacientes mayores de 50 años, con edades medias de 62 años para la mujer y 69 en varones, como lo observado en nuestra serie donde la edad media fue de 53,8 años, todas del sexo femenino; en casos excepcionales puede observarse en pacientes jóvenes. Es una entidad infrecuente tanto en varones como en mujeres que representa menos del 2 % del total de los cánceres de mama <sup>(6,7)</sup>.

Desde el punto de vista anatomopatológico, se describe la célula de Paget característica de esta enfermedad, como una célula grande intraepidérmica redondeada u ovoide con abundante citoplasma pálido y núcleos pleomórficos aumentados de tamaño e hiper cromáticos con grandes nucléolos <sup>(8)</sup>.

La histogénesis de esta enfermedad continúa siendo debatida y su comprensión es importante cuando se consideran las opciones terapéuticas. Existen varias teorías acerca del origen de la enfermedad de Paget y su relación con carcinoma de la mama subyacente, las cuales se basan fundamentalmente en la similitud en las características inmunohistoquímica de la célula de Paget con algunas células propias de los ductos mamarios. La teoría de transformación *in situ* se basa en la presencia de desmosomas entre células de Paget y los queratinocitos que apoyaría el origen *in situ* de dichas células. La teoría de migración intraepitelial o epidermotrópica establece la migración de células por quimiotaxis desde ductos hacia la epidermis; lo que sugiere que las células de Paget pertenecen a un carcinoma ductal que ha emigrado de un

parénquima mamario subyacente a la epidermis del pezón, lo que explicaría la gran cantidad de pacientes con enfermedad de Paget y enfermedad palpable como se observa en nuestra muestra, donde esta fue descrita en 87,5 %<sup>(9-11)</sup>.

## MANIFESTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La orientación diagnóstica viene dada por la clínica de la paciente, que se caracteriza por una lesión eccematoide, bien delimitada de aparición inicial en el pezón que posteriormente se extiende a la areola, apareciendo eritema, descamación, ulceración y deformación de complejo areola pezón (CAP), que rara vez involucra piel subyacente. Estas lesiones pueden presentar ligera acalmia con la aplicación de esteroides tópicos lo cual generalmente causa retraso en el diagnóstico. Cabe destacar que cuando nos referimos al diagnóstico oportuno de la enfermedad de Paget, requiere del buen criterio clínico del médico que observa una alteración del CAP.

El diagnóstico diferencial clínico de la enfermedad hay que hacerlo con la dermatitis eccematosa del pezón, con psoriasis, hiperqueratosis del pezón, impétigo, papiloma ductal benigno y carcinoma epidermoide incipiente. Quizás el más complicado de realizar es la dermatitis eccematosa del pezón, que en la mayoría de los casos, estas lesiones tienden a ser bilaterales, muy pruriginosas, secretantes con una respuesta rápida a la aplicación de corticoesteroides tópicos. El adenoma del pezón y los papilomas pueden ulcerarse y confundirse con una enfermedad de Paget. La biopsia cutánea despeja cualquier duda.

Cuando nos referimos a la enfermedad de Paget aproximadamente el 50 % de las pacientes presentan masa palpable, 54 % pueden tener adenopatías axilares y 40 % descargas a través del pezón<sup>(12)</sup>. Al igual que lo reportado en la literatura internacional 87,5 % y 75 % de nuestras

pacientes tenían masa palpable y ganglios positivos respectivamente para el momento del diagnóstico. Ante la sospecha clínica de enfermedad de Paget del pezón debe procederse a la exploración completa de la mama y la axila mediante palpación y obtener muestras citológicas de la telorrea como histológica de CAP que incluya pezón; areola y piel sana, previos estudios radiológicos de la mama<sup>(13)</sup>.

Los métodos imagenológicos son de suma importancia sobre todo en el contexto de la presencia de carcinoma asociado, la mamografía bilateral es importante para detectar lesiones no palpables, microcalcificaciones, descartar multifocalidad, multicentricidad. Los hallazgos mamográficos incluyen la piel, el pezón y engrosamiento de la areola, retracción del pezón y/o sub-areolar, microcalcificaciones de sospecha, distorsión de la arquitectura, o un aumento de densidad sospechoso de malignidad. La sensibilidad de la mamografía en la detección de malignidad parece ser significativamente mayor en la presencia de un tumor palpable (97 %), en comparación con enfermedad confinada al pezón en ausencia de tumor (50 %)<sup>(14)</sup>. El ultrasonido mamario es de suma utilidad para realizar biopsias dirigidas de lesiones en el parénquima mamario y retro-areolares, así como la evaluación axilar<sup>(15)</sup>. La resonancia magnética ha adquirido en estos últimos años, mayor relevancia al momento del diagnóstico, incluso para carcinoma *in situ*; siendo más sensible que la mamografía para lesiones de alto grado (CDIS), por lo que actualmente se considera uno de los estudios radiológicos de mayor relevancia para estimar la cirugía conservadora, esta es capaz de diferenciar alteraciones del pezón, tumores confinados al tejido de retroareolar, tumores que involucran el CAP, detección cáncer de mama oculto, multicentricidad, multifocalidad lo que influenciaría el tratamiento quirúrgico<sup>(16)</sup>. Se ha descrito la scinti-mamografía con <sup>99m</sup>Tc MIBI; a pesar que en este momento no disponemos de ella

en nuestro país, puede ser útil en la evaluación de diagnóstico del paciente con patología pezón, donde las células proliferativas de Paget intraductales muestran fuerte y característico consumo de  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI. Esto puede ser debido a la biología, proliferación, crecimiento tumoral y la sobre-expresión del oncogén neu en estas células, sin embargo, la experiencia con esta técnica sigue siendo limitada <sup>(17)</sup>.

El diagnóstico definitivo lo suministra la biopsia de la piel del pezón la cual debe ser tomada en forma de cuña de espesor completo e incluyendo piel sana. Siempre se debe realizar en forma diferida puesto que representa un reto para el patólogo. En ésta, se mostrarán las células de Paget dentro de la epidermis del pezón <sup>(12)</sup>.

### TNM/ANATOMÍA PATOLÓGICA

En cuanto a su clasificación TNM, cuando no se demuestra enfermedad más allá del CAP, se considera pTis (entre 2 %-13 % de los casos), en caso de existir además una lesión intraductal será carcinoma ductal *in situ* y de existir lesión infiltrante se clasificará como carcinoma ductal infiltrante asociado a enfermedad de Paget <sup>(18)</sup>.

La enfermedad de Paget mamaria se presenta con carcinoma ductal *in situ* o invasivo en un 98 % y sin evidencia de carcinoma subyacente en el 2 %. Se manifiesta con una lesión palpable en el aproximadamente el 33 % de los casos. En cuanto a la distribución en la mama, el 25 % se ubica centro-mamaria, 41 % ocupa menos de 1 cuadrante, 34 % más de un cuadrantes, El 41 % tiene enfermedad subyacente multifocal y 34 % multicéntrico. De los pacientes con tumor palpable el 61 % es multifocal y 30 % multicéntrico, mientras que los pacientes sin tumor palpable el 63 % multifocal o multicéntrico <sup>(19)</sup>.

En nuestra serie tenemos que el 100 % de las pacientes presentaron carcinoma asociado, 67,5 % de ubicación centro-mamaria/retro-areolar, características que concuerdan a las de

las mayoría de las bibliografías; sin embargo, solo el 25 % presentó multicentricidad, y la mayoría de las pacientes tenían un cáncer de mama localmente avanzado, 87,5 % de las pacientes tuvieron tumor palpable.

La características inmunohistoquímica de la enfermedad de Paget del pezón están dadas por la expresión de antígenos de epitelios glandulares tales como citoqueratinas de peso molecular bajo: ck7, antígenos de membrana: (Proteína 15, proteína S-100, oncoproteína c-erb-B2) <sup>(20,21)</sup> solo el 37,5 % de la muestra fue CERB2NEU positivo.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En relación al manejo quirúrgico de la enfermedad de Paget, cuando está asociada a carcinoma infiltrante o *in situ*, la decisión quirúrgica será tomada en función del estadio y características del carcinoma, añadiéndole la resección completa del CAP <sup>(15)</sup>. En nuestra casuística una de la característica más resaltantes fue la asociación de la enfermedad de Paget con carcinomas localmente avanzado de mama (50 %) e incluso metastásico (25 %), por lo que el 62,7 % de mastectomías radicales modificadas tipo Madden constituyeron la cirugía que más se realizó, previa quimioterapia primaria según fuese el caso, esto apoya una vez más que el tratamiento al cáncer dependerá del estadio de la enfermedad. En nuestra revisión por lo antes expuesto no se realizó cirugía preservadora de la mama, por no reunir criterios para este tipo de cirugía. Una de ocho pacientes presentó recaída local (12,5 %), esta había sido tratada con mastectomía total más biopsia de ganglio centinela por carcinoma ductal *in situ* extenso asociado a enfermedad de Paget, y posteriormente se realizó resección local amplia y recibió quimioterapia adyuvante. Estas cifras coinciden con los de Wong y col., quienes en una revisión del SEER de enfermedad de Paget entre el 2000-2011, con 2 631 casos, 97 % de ellos asociados a carcinoma, 61 % infiltrante y 39 % *in situ*, con

42 % de tumores mayores a 2 cm, se realizaron 59,3 % de mastectomías radicales <sup>(6)</sup>.

El tratamiento quirúrgico, ha sido clásicamente la mastectomía; no obstante la cirugía conservadora con la extirpación del CAP, ha demostrado que si permite un resultado estético adecuado, si existen márgenes libres y cumple con todos los criterios de cirugía conservadora, esta podrá realizarse en casos seleccionados <sup>(22)</sup>. Autores como Marshall, Bijker y la Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC), obtuvieron resultados que apoyan el criterio de que la cirugía conservadora (resección del CAP y cono glandular subyacente, con bordes de resección libres), complementada con radioterapia son opciones factibles <sup>(23)</sup>.

La evaluación axilar es necesaria en pacientes con enfermedad de Paget del pezón con carcinoma asociado, pero no está bien establecido el rol del ganglio centinela (BGC) en pacientes sin carcinoma <sup>(24)</sup>. Varios estudios retrospectivos han tratado de demostrar la utilidad de la BGC en el tratamiento de esta patología, obteniendo positividad en 27 % de los casos en pacientes sin hallazgos clínicos ni imagenológicos que sugiriesen malignidad <sup>(25)</sup>. Actualmente las indicaciones para realizar BGC son las mismas establecidas para el manejo de carcinoma invasivo y CDIS <sup>(15)</sup>. En nuestro trabajo solo el 12,5 % se le realizó la linfadenectomía selectiva con ganglio centinela usando azul patente, esta paciente presentó un CDIS extenso, que ameritó una mastectomía total.

Cuando se evalúan los factores pronósticos asociados a enfermedad de Paget con carcinoma de la mama se evidencia que el tamaño tumoral y estado ganglionar son indicadores de pronóstico independientes. El pronóstico depende del carcinoma subyacente y no de la enfermedad de Paget en sí. El principal diagnóstico diferencial histopatológico tanto para enfermedad de Paget de la mama y la enfermedad de Paget extra-mamaria incluye el carcinoma de células escamosas *in situ*

(enfermedad de Bowen) y melanoma maligno *in situ*, particularmente cuando las células neoplásicas son pigmentadas <sup>(19)</sup>. Al comparar la supervivencia global de los pacientes con enfermedad de Paget y un carcinoma invasivo con la de controles que tienen carcinoma invasivo sin enfermedad de Paget demuestra que los pacientes con enfermedad de Paget tienen significativamente peor pronóstico <sup>(25)</sup>. La tasa de supervivencia global a los 10 años para la enfermedad de Paget fue del 49 %, mientras que los que no tienen la enfermedad de Paget tenían una tasa de supervivencia a 10 años estimado del 64 %.

Podemos concluir en que la enfermedad de Paget de la mama, es una forma especial de cáncer que se manifiesta por la aparición en el pezón de una lesión de tipo eccematosa, erosiva o ulcerativa, en nuestra revisión podemos resaltar que las características clínicas, patológicas son consistentes con las de la bibliografía internacional; a pesar que la mayoría de las pacientes de la muestra son cánceres de mama localmente avanzados o metastásicos, esto resalta una vez más que el retraso en el diagnóstico vs., consulta tardía, es directamente proporcional al estadio de la enfermedad; lo que reitera la importancia de un diagnóstico precoz y un adecuado manejo multidisciplinario donde el tratamiento de estas pacientes deberá ser realizado en función del carcinoma infiltrante o *in situ* coexistente.

Nuestra revisión tiene limitaciones en el contexto de que no contamos con un adecuado registro de tumores digital en donde se coloquen todos los diagnósticos coexistentes en un mismo paciente, y debido a que en más del 90 % de estos existe la presencia simultánea de un carcinoma infiltrante o *in situ*, solo bajo este diagnóstico, lo que no descarta un importante sub-registro de la enfermedad de Paget del pezón.

## REFERENCIAS

1. Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St. Bart's Hosp Rep.* 1874;10:87-89.
2. Velpeau A. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary region [translation by H. Mitchell]. Sydenham Society: London; 1856.
3. Paone JF, Baker RR. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer.* 1981;48:825-829.
4. Chaudary MA, Millis RR, Lane EB, Miller NA. Paget's disease of the nipple: A ten year review including clinical, pathological and immunohistochemically findings. *Breast Cancer Res Treat.* 1986;8:139-146.
5. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A, editores. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7ª edición. Nueva York, NY: Springer-Verlag; 2010.
6. Wong SM, Freedman RA, Stamell E, Sagara Y, Brock JE, Desantis SD, et al. Modern trends in the surgical management of Paget's disease. *Ann Surg Oncol;* 2015;22:3308-3316.
7. Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of breast: Changing patterns of incidence, clinical presentation and treatment in the U.S cancer. *Cancer.* 2006;106;7:1448-1458.
8. Yim JH, Wick MR, Philpot GW, Norton JA, Doherty GM. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol.* 1997;4:287-292.
9. Ascensao AC, Marques MSJ, Capitaio-Mor M. Paget's disease of the nipple. Clinical and pathological review of 109 patients. *Dermatologica.* 1985;170:170-179.
10. Rosen PP, Braun DW, Kinne DE. The clinical significance of pre-invasive breast carcinoma. *Cancer.* 1980;46:919-925.
11. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(1):9-18.
12. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE 3rd. Paget's disease of the breast: A 33 year experience. *J Am Coll Surg.* 1998;187:171-177.
13. Rickard MT, Selopranoto US. Paget's disease of the breast: What the radiologist may expect to find. *Australasia Radiol.* 1995;39:27-30.
14. Enfermedad de Paget del Pezón. Manual de práctica clínica de Senología, Sociedad Española de senología y patología mamaria 2012. Disponible en: URL: <http://sespm.es/archivos/MANUAL-SESPM-2012.pdf>
15. Friedman EP, Hall-Craggs MA, Mumtaz H, Schneidau A. Breast MR and the appearance of normal and abnormal nipple. *Clin Radiol.* 1997;52:854-861.
16. Mezi S, Scopinaro F, Marzullo A, Sallusti E, David V, Ierardi M, et al. <sup>99m</sup>Tc MIBI prone scintimammography in breast Paget's disease: A case report. *Oncol Rep.* 1999; 6:45-48.
17. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, et al. Paget disease of the nipple: A multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer.* 2002;95:1-7.
18. Brunhuber T, Haybaeck J, Schäfer G, Mikuz G, Langhoff E, Saeland S, et al. Immunohistochemically tracking of an immune response in mammary Paget disease. *Cancer Lett.* 2008;272:206-220.
19. Schelfhout VR, Coene ED, Delaey B, Thys S, Page DL, De Potter CR. Pathogenesis of Paget's Disease: Epidermal heregulin-a, motility factor, and the HER receptor family. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:622-628.
20. Bijker N1, Rutgers EJ, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataliotti L, et al. 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;91:472-477.
21. 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 years results. *Cancer.* 2003;97:2142-2149.
22. Trebska-McGowan K, Terracina KP, Takabe K. Update on the surgical management of Paget's disease. *Gland Surg.* 2013;2(3):137-142. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.08.03
23. 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;192:481-483.
24. 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;14:1020-1023.
25. Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;111:313-319.