



CARCINOMA IN SITU DE LA MAMA

Mónica Fernández Castañeda

20/05/2021

Los carcinomas in situ de la mama son aquellas proliferaciones de células epiteliales malignas limitadas a los conductos y los lobulillos sin sobrepasar la membrana basal. (1) Son lesiones histológicas que presentan un riesgo incrementado de aparición posterior de carcinoma infiltrante de mama.

Estas lesiones aparecen con más frecuencia en pacientes asintomáticas, a excepción de la enfermedad de Paget, por lo que con frecuencia son un hallazgo incidental. (2) Gracias al incremento del número de estudios por imagen de la mama, debido a los programas de cribado poblacional, así como aumento de la calidad de la imagen han propiciado una mayor detección de estas lesiones.

En esta clase, analizaremos el carcinoma ductal in situ (CDIS), el carcinoma lobulillar in situ (CLIS) y la enfermedad de Paget (EP).

CARCINOMA DUCTAL IN SITU

El carcinoma ductal in situ (CDIS) o carcinoma intraductal, es la proliferación epitelial maligna confinada al conducto mamario, limitada por la membrana basal y sin invasión del estroma. Más del 25% de los casos de CDIS de bajo grado no tratados progresan a carcinoma invasor a los 10 años (1)

Epidemiología

Se trata de una lesión que suele ser asintomática. Su diagnóstico ha aumentado exponencialmente con la introducción de los programas de cribado poblacional de cáncer de mama, representando hasta un 27% de los diagnósticos de cáncer en pacientes sometidas a screening (2). En el Hospital

Virgen de las Nieves, en el 2021 de los 83 carcinoma de mama totales, 13 fueron carcinoma in situ, lo que supone el 15,6%.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo del CDIS son similares a los del carcinoma infiltrante de mama e incluyen: historia familiar de cáncer de mama, obesidad, nuliparidad o edad avanzada al nacimiento del 1º hijo, y mutaciones genéticas BRCA1 y 2. (3,4)

Diagnóstico

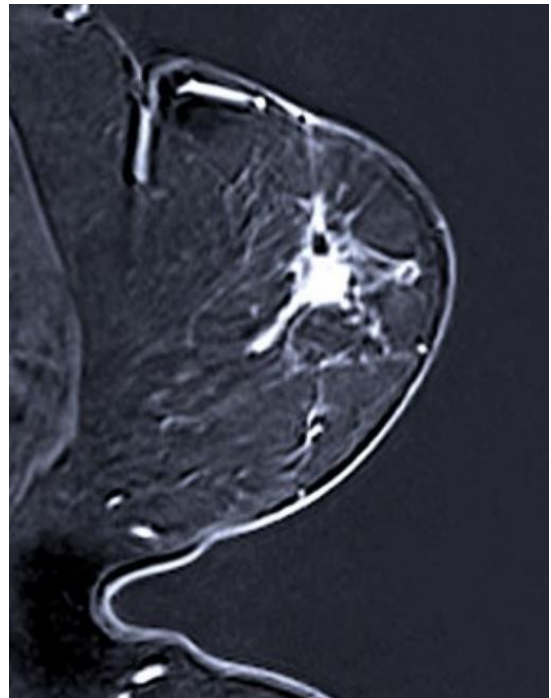
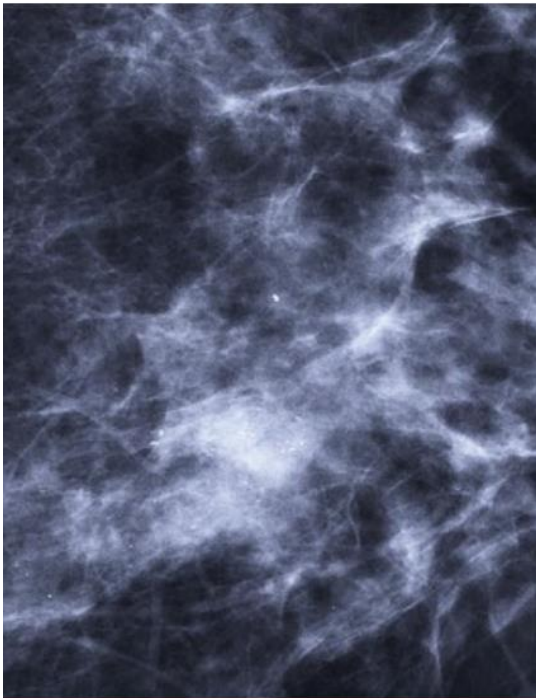
El 80-90% de los CDIS se diagnostican en los cribados poblaciones de cáncer de mama.

- **Mamografía:** suelen manifestarse como **microcalcificaciones** (50-75%) cuyo aspecto, aunque no relacionado, no dependerá siempre del grado histológico de la lesión. Los CDIS de alto grado suelen asociarse más frecuentemente a calcificaciones lineales y pleomorfas finas por la presencia de necrosis, mientras que los CDIS de bajo grado se presentan como calcificaciones de aspecto amorfo o redondeada o, por el contrario, masas o asimetrías.

La mamografía puede infraestimar la extensión del carcinoma y del número de focos en caso de enfermedad multifocal. Esta subestimación aumenta cuanto mayor sea el tamaño de la lesión. (2,3,5)

- **Ecografía:** aunque no sea la prueba de imagen más idónea para identificar las calcificaciones, pueden identificarse masas iso o hipoecoicas con calcificaciones en su interior.
- **Resonancia magnética (RM):** se recomienda su uso por:
 - Es la prueba con mayor sensibilidad para valorar la extensión tumoral (multifocalidad/multicentricidad).
 - Informa de la proximidad de la lesión al complejo areola-pezones.
- **Biopsia:** el diagnóstico del CDIS es histológico. Las biopsias pueden infraestimar el componente invasivo de la lesión. Los sistemas asistidos por vacío (BAV) han demostrado mejores resultados frente a la aguja gruesa (BAG) en caso de microcalcificaciones o distorsiones sutiles, que suele ser la forma de presentación del CDIS. Además, la BAV ha

logrado disminuir la infraestimación, sobre todo en caso de calcificaciones. (2,5)



Imágenes 1 y 2. Imagen de la izquierda: Mamografía: extenso grupo de calcificaciones sospechosas asociadas a un aumento de densidad. BAV: CDIS grado 2. Imagen de la derecha: Resonancia magnética de extensión: captación tipo masa asociada a captación lineal. Tras la cirugía: CDI grado 2+ CDIS grado 3.

Clasificación histológica

Existen múltiples clasificaciones histopatológicas. En general, las características histológicas que se tienen en cuenta:

- Grado nuclear: bajo grado, grado intermedio o alto.
- Patrón de crecimiento: sólido, papilar, cribiforme, micropapilar o comedo.
- Necrosis: presente o ausente.

Además, se realizarán estudios complementarios:

- Estudios de receptores hormonales (estrógenos y progesterona).
- Citoqueratina 19.

El CDIS se clasifica bajo criterios histológicos en tres grados:

- I: no hay atipia nuclear ni necrosis intraluminal.
- II: solo hay una característica.
- III: hay atipia nuclear y necrosis intraluminal.

Para unificar criterios y establecer conductas terapéuticas sobre lesiones premalignas y preinvasoras, se realizó la clasificación Ductal Intraepitelial Neoplasia (DIN) en:

- DIN 1a: Hiperplasia intraductal atípica aplanada.
- DIN 1b: Hiperplasia ductal atípica no aplanada
- DIN 1c: CDIS grado 1
- DIN 2: CDIS grado 2
- DIN 3: CDIS grado 3 (2, 6, 7)

Tratamiento

El objetivo del tratamiento del CDIS es prevenir el cáncer de mama invasivo. Los enfoques terapéuticos incluyen: cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico.

Tratamiento quirúrgico

Tumorectomía

Actualmente es el tratamiento de **elección**. El objetivo del tratamiento del CDIS es la conservación de la mama con un resultado estético óptimo y con el menor riesgo de futuras recurrencias tanto de lesiones in situ como infiltrantes.

Se indicará en caso de lesiones limitadas a un cuadrante, con buena relación entre el tamaño de la mama y el tamaño de la lesión y con buen resultado cosmético posterior.

En cuanto a los márgenes, se consideran inaceptables bordes <1mm o afectos. En caso de bordes afectos se ampliarán los márgenes excepto el límite anatómico anterior (piel) o posterior (fascia del músculo pectoral), salvo que estén clínicamente afectos. (8,9,10)

Mastectomía

Son indicaciones de mastectomía los siguientes supuestos:

- Lesiones extensas o multicéntricas que imposibiliten un correcto resultado estético con tratamiento conservador.
- Pacientes que rechacen la cirugía conservadora después de ser informadas sobre los beneficios y los riesgos de ambas técnicas.

- Patologías que desaconsejen la radioterapia adyuvante.
- También si hay factores de riesgo adicionales de cáncer de mama como ser portadoras de la mutación BRCA.

Consideraciones en las mastectomías por CDIS:

- Se puede considerar la reconstrucción inmediata o diferida. Factores como la edad, el hábito tabáquico, la diabetes o el índice de masa corporal pueden influir en esta decisión.
- Puede valorarse realizar una mastectomía ahorradora de piel o ahorradora de piel y con conservación del complejo areola pezón (CAP) siempre cuando la biopsia retroareolar sea negativa. (8,9,10)
- Se recomienda realizar biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en caso de carcinoma intraductal con indicación de mastectomía. (11)

Estadificación axilar

Se recomienda realizar biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en carcinoma intraductal:

- Indicación de mastectomía
- Altamente sospechosos de carcinoma infiltrante por alguno de los siguientes criterios:
 - Diámetro ≥ 3 cm
 - Palpable
 - Alto grado histológico
 - Comedonecrosis (11)

Tratamiento radioterápico

- Se recomienda añadir radioterapia (RT) tras la cirugía conservadora.
- La RT ha demostrado que reduce el riesgo de recurrencia local en aproximadamente un 50%, aunque con una tasa de supervivencia similar.
- Se recomienda irradiar toda la mama, con dosis de 48-50Gy.
- Puede valorarse omitir la RT tras cirugía conservadora de la mama en aquellos casos de tumores de pequeño tamaño, histología de bajo

grado, unicéntrico y margen negativo amplio (idealmente 10mm).
(9,10,12)

Índice de Van Nuys

Existen distintas escalas y sistemas que pretenden identificar a los pacientes con bajo riesgo de recurrencia local, para seleccionar grupos que no requieren irradiación, entre ellos destacan el **índice de Van Nuys**.

Este índice tiene en cuenta la histología, el tamaño, el margen libre y la edad, y en función de la puntuación obtenida te recomienda el tipo de tratamiento a realizar. Se puede utilizar como una guía de actuación, aunque el tratamiento debe ser individualizado.

Sistema de puntuación			
RECuento	1	2	3
Tamaño (mm)	≤15	16-40	≥41
Amplitud margen (mm)	≥10	1-9	<1
Clasificación histológica	No alto grado sin necrosis	No alto grado con necrosis	Alto grado
Edad (años)	>60	40-60	<40

Guía de tratamiento	
Puntuación	PROPUESTA DE TRATAMIENTO
4 a 6	QX conservadora
7 a 9	QX conservadora y radioterapia
10 a 12	Mastectomía

Tablas 1 y 2. Tabla 1. Sistema de puntuación del índice de Van Nuys. Tabla 2: propuesta de tratamiento en función de la puntuación obtenida.

Los pacientes con bajo riesgo (puntuación entre 4 y 6) no requieren tratamiento adicional. Si el riesgo es intermedio (puntuación entre 7 y 9) existe la posibilidad de extirpación, si es clínicamente posible; o irradiación de la mama para disminuir la posibilidad de recurrencia local. A las pacientes de alto riesgo (puntuación entre 10 y 12) se les recomienda mastectomía, con o sin reconstrucción inmediata, debido al riesgo de recurrencia local. (6,7, 13)

Tratamiento sistémico

Aproximadamente el 75% de los CDIS expresa receptores de estrógenos o progesterona, por lo que es imprescindible determinar los receptores hormonales.

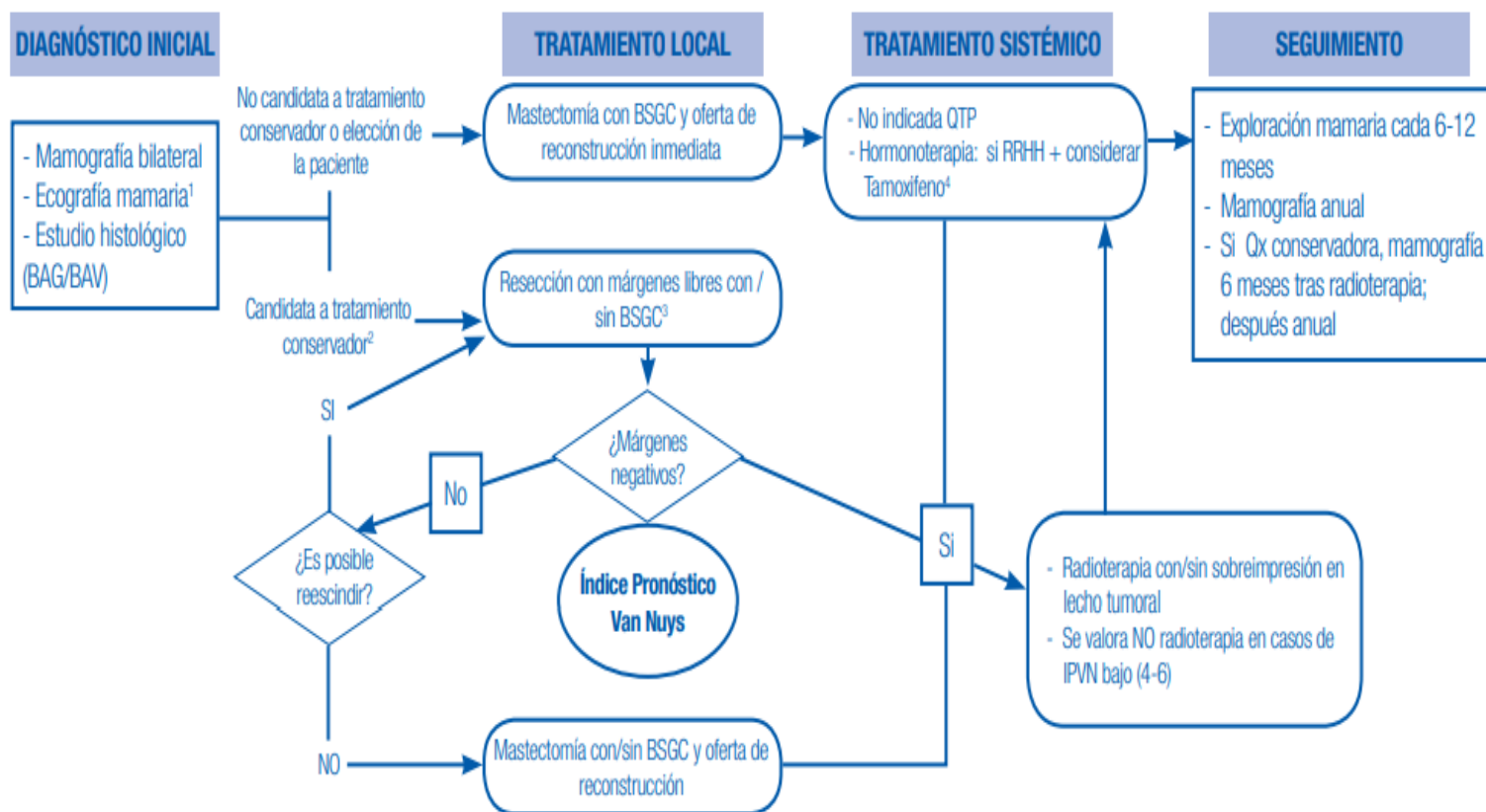
El **tamoxifeno** adyuvante durante 5 años reduce la incidencia de carcinoma homolateral y contralateral en aquellas pacientes operadas de CDIS con

receptores hormonales positivos. Actualmente, es el único fármaco aprobado por la FDA para el CDIS.

Los inhibidores de la aromatasa no tienen indicación en el CDIS, aunque según ensayos clínicos recientes, podrían ser útiles en mujeres postmenopáusicas con lesiones de alto riesgo o aquellas que presenten contraindicaciones para la administración de tamoxifeno. (2,10, 14)

Seguimiento

Se recomienda una exploración clínica cada 6 meses durante los dos primeros años y luego anual. Se realizará la primera mamografía postcirugía a los 6 meses de la radioterapia (en caso de que se haya realizado), después anualmente.



Algoritmo 1: esquema de tratamiento del Carcinoma ductal in situ. BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela. QTP: quimioterapia. RRHH: receptores hormonales. Qx: cirugía. IPVN: Índice pronóstico Van Nuys (15)

CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU

El carcinoma lobulillar in situ (CLIS) consiste en la proliferación de células epiteliales malignas que afecta al lóbulo sin capacidad de infiltrar la membrana basal.

No se considera una lesión propiamente neoplásica, sino que se define como un marcador de riesgo de padecer carcinoma mamario tanto lobulillar como ductal y este riesgo afecta a ambas mamas. El 25% de los CLIS evolucionan a carcinoma invasor en los 20 años siguientes, siendo más frecuente en carcinoma ductal infiltrante.

El CLIS se caracteriza por su alta tasa de multicentricidad, hasta el 90% y bilateralidad del 70%.

Epidemiología

El carcinoma lobulillar in situ es menos frecuente que el CDIS, representa entre el 0.5-5% de los carcinomas de mama. Aunque actualmente está aumentando su incidencia, puede ser debido a la mayor tendencia de hacer biopsias ante lesiones sospechosas. También se cuestiona la influencia hormonal puesto que los gestágenos tienen un efecto estimulador sobre los lóbulos mamarios y que la mayoría de las células del CLIS poseen receptores hormonales fuertemente positivos.

La edad media al diagnóstico se sitúa a los 45 años, presentándose el 80-90% en mujeres premenopáusicas, aunque en los últimos años su incidencia esta aumentando en mujeres postmenopáusicas. (4, 16)

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo del CLIS destaca una historia familiar de carcinoma de mama, especialmente entre las mujeres con varias parientes y a edades tempranas. (4, 16, 17)

Diagnóstico

El CLIS no tiene una sintomatología clínica característica ni representación radiológicas específicas, sino que suele ser un diagnóstico casual. Con frecuencia es un hallazgo incidental en la biopsia de mama en asociación con otra lesión.

- **Mamografía:** como ya hemos indicado, no presenta ninguna traducción en la mamografía. El hallazgo más frecuente son las microcalcificaciones, las cuales son escasas, agrupadas y en menor cantidad que CDIS. Las microcalcificaciones suelen observarse en la variante pleomorfa.
- **Ecografía:** no suele tener traducción ecográfica.
- **Resonancia magnética:** ayuda al diagnóstico debido a la bilateralidad de este carcinoma. (2, 4, 5)

Clasificación histológica

La OMS propone el término neoplasia intraepitelial lobular (LIN) y se subdivide en tres grados:

- LIN 1: proliferación de células uniformes de margen mal definida que llena el lobulillo pero sin distenderlo.
- LIN 2: proliferación celular más abundante que llenan y distienden los acinos lobulillares pero con conservación del estroma interlobulillar.
- LIN 3: puede ser:
 - Proliferación celular que llena y distiende el lobulillo con confluencia de varias unidades
 - Proliferación celular con marcada atipia y pleomorfismo nuclear o proliferación de células en anillo de sello.

El riesgo de carcinoma infiltrante es mucho más elevado en el LIN3 que en LIN1. (2, 4, 5, 6)

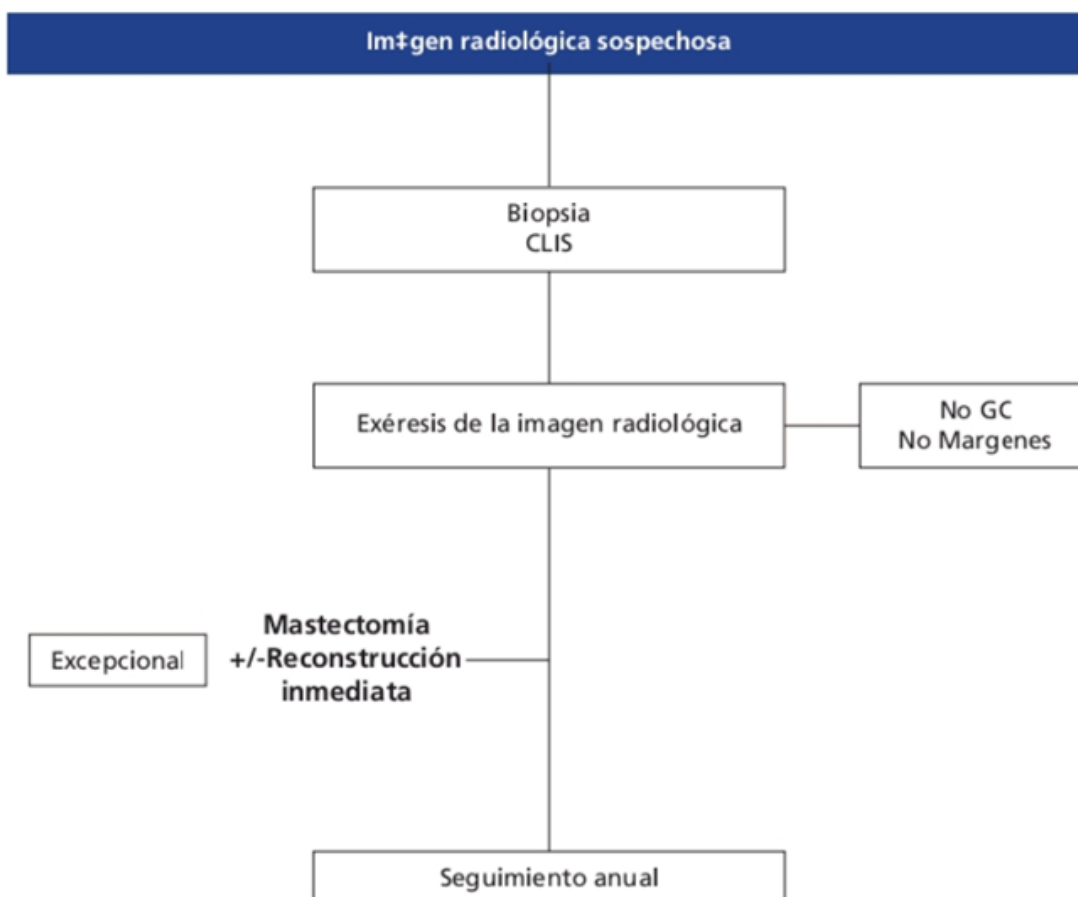
Tratamiento

- Se recomienda exéresis de la imagen que motivo la biopsia. Entre un 10-30% de los casos la anatomía patológica de la pieza quirúrgica muestra histología de mayor grado. Por ello se recomienda la cirugía de la imagen sospechosa para confirmar el diagnóstico.
- Una vez que se confirma el diagnóstico de CLIS no es necesario obtener márgenes libres.

- No está indicado el estudio de ganglio centinela ni la linfadenectomía axilar por la incapacidad de estos tumores de producir metástasis axilares.
- Tampoco está indicada la radioterapia posterior.
- **Hormonoterapia:** el tratamiento con Tamoxifeno durante 5 años reduce el riesgo posterior de desarrollar lesiones malignas.

Seguimiento

Debe informarse del riesgo futuro de padecer carcinoma invasor de mama en la mama afecta y en la contralateral. Por lo que se debe de hacer controles estrictos tras el diagnóstico de CLIS. Se recomienda seguimiento clínico con anamnesis y exploración física cada 6-12 meses y mamografía anual. El control con pruebas de imagen es importante para detectar otras lesiones preinvasivas como el CDIS o carcinoma infiltrante.



Algoritmo 2: manejo del Carcinoma lobulillar in situ. CLIS: carcinoma lobulillar in situ. GC: ganglio centinela.

ENFERMEDAD DE PAGET

La enfermedad de Paget (EP) constituye una forma especial de neoplasia de mama. Se define como una lesión neoplásica del epitelio escamoso de la piel de areola y/o pezón, que presenta característicamente células de Paget.

Se caracteriza porque hasta un 80-90% de las pacientes con EP presentan un carcinoma subyacente, ya sea infiltrante o in situ. Esta lesión subyacente no tiene porque localizarse en el complejo areola-pezón (CAP), sino que puede estar en cualquier parte de la mama. Así, la incidencia de multifocalidad o multicentricidad del carcinoma asociado en la EP se ha descrito entre el 32-41% de las pacientes. (2, 4,19, 20)

Epidemiología

Es mucho menos común que otras presentaciones de cáncer de mama, representando del 1-3% del total de todos los cánceres de mama. Es más frecuente en mujeres mayores de 50 años, siendo la edad media al diagnóstico de 62 años. En caso excepcionales puede afectar a mujeres jóvenes. La EP además de ser muy rara en el varón, parece ser más agresiva que en la mujer.

Manifestaciones clínicas

El 25% de las mujeres presentan síntomas de prurito, dolor, sensación de quemazón, eccema y ulceración. La lesión inicial corresponde a un eccema sutil que afecta al pezón, pero que luego se extiende por la areola, puede aparecer secreción, posteriormente se erosiona y finalmente aparece ulceración del pezón. Suele ser unilateral.

Frecuentemente el diagnóstico de EP se retrasa unos meses debido al diagnóstico equivoco de enfermedad dermatológica benigna del pezón. Por ello, es muy importante que ante una lesión dermatológica que no cura con tratamiento local debemos sospechar EP y realizar una biopsia de la piel, tanto superficial como profunda, abarcando todo el espesor de la epidermis.

También es muy importante realizar una exploración física completa de la mama y la axila. Algunas pacientes con EP pueden presentar nódulos palpables al diagnóstico, en cuyos casos se relaciona con carcinoma infiltrante hasta en un 95% de los casos.



Imágenes 3 y 4: lesiones en el pezón de pacientes con enfermedad de Paget.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica mediante las manifestaciones clínicas y la biopsia de la lesión. También se debe realizar un estudio de imagen para descartar neoplasia de mama subyacente.

- **Biopsia:** el diagnóstico se establece con el hallazgo de células de Paget en la biopsia que por inmunohistoquímica expresan la citoqueratina (CK7) y en más del 80% de los casos sobreexpresan la oncoproteína HER2. (2, 4)
- **Pruebas de imagen:**
 - **Mamografía:** pueden objetivarse microcalcificaciones debajo del pezón o difusas, engrosamiento del pezón, areola y de la piel o retracción del pezón y distorsión de la arquitectura. En caso de tumor subyacente, se pueden ver lesiones sospechosas de éste.
 - **Ecografía:** dado que el 50% de las mamografías son normales, se recomienda complementar el estudio mediante ecografía. (4)
 - **Resonancia magnética:** recomendable en los casos en los que la mamografía y ecografía no detectan tumor subyacente. Además, puede mejorar el diagnóstico de la afectación del CAP, la extensión retroareolar, el componente intraductal y la multifocalidad/multicentralidad. (2, 19)
 - Se realizará BAG en caso de lesiones mamarias sospechosas.

Tratamiento

Debemos distinguir de dos situaciones: si la enfermedad de Paget está limitada al CAP o si existen lesión subyacente:

- **Enfermedad limitada al CAP:** exéresis en cuña del complejo areola pezón con margen de tejido sano. Posteriormente se recomienda consolidar el tratamiento conservador con radioterapia local.
- **Enfermedad de Paget asociada a carcinoma infiltrante o intraductal:** el tratamiento será el indicado para el tumor asociado, siendo aceptable el tratamiento conservador siempre y cuando incluya la exéresis del CAP y carcinoma con márgenes libres. También puede plantearse la mastectomía como opción de tratamiento. Las indicaciones de BSGC y radioterapia seguirán los mismos criterios que para las lesiones infiltrantes.



Algoritmo 3: manejo de la enfermedad de Paget. BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela.

CONCLUSIONES

- El carcinoma ductal in situ la mayoría de veces es asintomático. Su diagnóstico ha aumentado exponencialmente con la introducción de programas de detección precoz de cáncer de mama.
- El hallazgo típico del CDIS en la mamografía son microcalcificaciones. En estos casos, la biopsia con aspiración de vacío (BAV) puede presentar mejores resultados frente a la BAG.
- El tratamiento de elección del CDIS es la cirugía conservadora con márgenes libres, acompañado de radioterapia. Está indicado el tratamiento con tamoxifeno si los receptores hormonales son positivos.
- El CLIS se considera un marcador de riesgo de desarrollar carcinoma infiltrante, tanto lobulillar como ductal, en la mama afectada y en la contralateral.
- El CLIS no tiene una sintomatología clínica característica ni representación radiológicas específicas, sino que suele ser un hallazgo incidental en la biopsia de mama en asociación con otra lesión.
- Se recomienda exéresis del CLIS pero no es necesario obtener márgenes libres, ni realizar BSGC ni radioterapia posterior. Se recomienda la hormonoterapia y un seguimiento estrecho.
- Debemos sospechar enfermedad de Paget ante una lesión en el pezón eccematoso, dolorosa, pruriginosa que no se cura con tratamiento local y realizar una biopsia de la piel.
- Dado que el 80-90% de las pacientes con enfermedad de Paget presentan un carcinoma subyacente, es necesario realizar pruebas de imagen complementarias.

Bibliografía

1. Tresserra Casas F, Martínez Lanao MA, Ardiaca Bosch C. Fernández Acevedo M. Lesiones precursoras y preinvasivas del cáncer de mama. Hiperplasia. Hiperplasia atípica. Lesiones de células columnares y carcinoma in situ. En: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria. Manual de Práctica Clínica en Senología 2019. 4º edición. España: 2019: 177-183.
2. Oncoguía SEGO. Cáncer in situ de mama 2011. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, 2011. Madrid
3. Collins L, Laronga C, Wong J. Breast ductal carcinoma in situ: epidemiology, clinical manifestations and diagnosis. Uptodate. 2020. Disponible en: www.uptodate.es
4. Gallego-Noreña GA, Velásquez-Vega J. Carcinoma in situ de la mama: actualización. Medicina & Laboratorio 2013; 19:127-160
5. Ganau Macías S, Mariscal Martínez A, Andreu Navarro X. Imágenes diagnósticas de las lesiones premalignas. Correlación radio-patológica. En: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria. Manual de Práctica Clínica en Senología 2019. 4º edición. España: 2019: 184-194.
6. Izquierdo Sanz M, Modolell Roig A. Lesiones premalignas y preinvasoras en patología mamaria. Generalidades y clasificación. En: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria. Manual de Práctica Clínica en Senología 2019. 4º edición. España: 2019: 195-200.
7. Gallego Noreña GA, Velásquez Vega J. Carcinoma in situ de la mama: actualización. Medicina & Laboratorio 2013; 19: 127-160.
8. Sabadell Mercadal MD, Orden de Frutos A. Indicaciones de cirugía de las lesiones preinvasivas y CDIS. En: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria. Manual de Práctica Clínica en Senología 2019. 4º edición. España: 2019: 201-209
9. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, ChavezMacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on

- Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(12):3801-3810.
10. Collins L, Laronga C, Wong J. Ductal carcinoma in situ: treatment and prognosis. Uptodate. 2020. Disponible en: www.uptodate.es
 11. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol.* 2014;47(1):22–32.
 12. Herruzo Cabrera I, Sanz Latiesas X, Granado Carrasco R, León-Salas Ordoñez R. Indicaciones de cirugía de la radioterapia en las lesiones preinvasoras. En: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria. *Manual de Práctica Clínica en Senología 2019.* 4º edición. España: 2019: 210-220.
 13. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg.* 2003; 186(4):337- 343.
 14. Adrover Cebrián E, Modolell Roig A. Tratamiento sistémico de las lesiones preinvasivas y CDIS. En: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria. *Manual de Práctica Clínica en Senología 2019.* 4º edición. España: 2019: 221-227.
 15. Unidad de patología mamaria. Protocolo de cáncer de mama. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid: 2013.
 16. Sabel M, Collins L. Atypia and lobular carcinoma in situ: High-risk lesions of the breast. Uptodate. 2021. Disponible en: www.uptodate.es
 17. Alfaro Galán L, Sousa Vaquero JM, de León Carrillo JM, Fernández Venegas MA. Carcinoma in situ de mama. *Cir. Andal.* 2012; 23: 10-12
 18. OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. *Guía Clínica: Diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Mama.* 2007.
 19. García Gallardo M, Baulies Caballero S, Prats de Puig M, Izquierdo Sanz M. Enfermedad de Paget del pezón. En: Fundación Española de Senología

y Patología Mamaria. Manual de Práctica Clínica en Senología 2019. 4ª edición. España: 2019: 423-426.

20. Sabel M, Weaver D. Paget disease of the breast (PDB). Uptodate. 2021. Disponible en: www.uptodate.es