

## Enfermedad de Paget extramamaria. Reporte de un caso

Extramammary Paget's disease. A case report

ROSA MARÍA GUTIÉRREZ-VIDRIO,\* NORMA CORTÉS-LOZANO,\*\* GISELA NAVARRETE-FRANCO,\*\*\*  
TERESA ELIZABETH MALDONADO-CANO,\*\*\*\* LAURA PATRICIA RÍOS-BERUMEN\*\*\*\*

\* Dermato-oncóloga, Centro Dermatológico del Valle; \*\* Residente de 4º año de Dermatología, Centro Dermatológico Pascua;

\*\*\* Dermatopatóloga, Centro Dermatológico Pascua; \*\*\*\* Dermato-oncóloga, egresada del Centro Dermatológico Pascua

### RESUMEN

**L**A ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA (EPEM) ES UNA DERMATOSIS MALIGNA OBSERVADA, SOBRE TODO, EN ÁREAS DONDE EXISTE ALTA DENSIDAD DE GLÁNDULAS APOCRINAS. ES UNA ENFERMEDAD POCO FRECUENTE, MÁS COMÚN EN EL SEXO FEMENINO Y EN LA RAZA BLANCA, CON MAYOR INCIDENCIA EN LA SÉPTIMA DÉCADA DE LA VIDA. EN ESTE ARTÍCULO SE PRESENTA UNA REVISIÓN DE LAS TEORÍAS PATOGENÍCAS DE ESTA ENFERMEDAD, SU CUADRO CLÍNICO, HISTOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y TRATAMIENTO, Y SE PRESENTA EL CASO CLÍNICO DE UNA PACIENTE DE 78 AÑOS DE EDAD, ATENDIDA EN EL CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE PAGET A NIVEL VULVAR, MANEJADA CON VULVECTOMÍA TOTAL CON EVOLUCIÓN SATISFACTORIA.

**PALABRAS CLAVE:** ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO

### ABSTRACT

**E**XTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE IS A MALIGNANT DERMATOSIS OBSERVED MAINLY IN AREAS OF HIGH DENSITY OF APocrine GLANDS. IT IS A RARE DISEASE, MORE COMMON IN WHITE WOMEN, WITH A PEAK OF INCIDENCE IN THE 7TH DECADE. WE PRESENT A REVIEW OF ITS PATHOGENIC THEORIES, CLINICAL MANIFESTATIONS, PATHOLOGY, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, AND TREATMENT INCLUDING THE CASE OF A 78-YEAR-OLD WOMAN WITH VULVAR PAGET'S DISEASE, TREATED WITH TOTAL VULVECTOMY AND A SATISFACTORY EVOLUTION.

**KEY WORDS:** EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE, DIAGNOSIS, TREATMENT

### Introducción

En 1874, sir James Paget describió por primera vez la enfermedad como una dermatitis eczemato-sarcoide del pezón que acompaña a un carcinoma mamario. El primer caso de enfermedad de Paget extramamaria (EPEM), ocurrida en pene y escroto, fue comunicado por Crocker en 1889.<sup>1</sup>

La EPEM es un proceso poco común, más frecuente en la raza blanca y en el sexo femenino con relación de 5:1; en los asiáticos afecta principalmente a los varones. En general, aparece en personas de edad avanzada, entre la sexta y séptima décadas de la vida; las áreas con mayor densidad de glándulas apocrinas como los genitales externos, el área perianal, ingles y axilas, son la topografía más frecuente, aunque se ha reportado en párpados, conducto auditivo, mucosa oral, rodilla, uretra y lengua; puede ser única o múltiple.<sup>1-7</sup> La enfermedad de Paget de la vulva generalmente afecta labios mayores y representa menos del 1% de las neoplasias de la vulva.<sup>8</sup>

Mientras que la enfermedad de Paget se asocia generalmente a un adenocarcinoma mamario y 20% de la anal a un adenocarcinoma subyacente, la enfermedad de Paget en otras áreas representa un adenocarcinoma *in situ*, con potencial invasivo; en 24% a diseminación pagetoide de un tumor de anexos subyacente y de 4 a 12% diseminación de una neoplasia maligna regional.<sup>8-10</sup>

Los estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos han identificado a las células de Paget de la enfermedad extramamaria como células glandulares de origen apocrino.<sup>11, 12</sup> En cuanto a la patogenia de la enfermedad, el problema fundamental consiste en precisar si se trata de una

### CORRESPONDENCIA:

Centro Dermatológico del Valle. Manzanas #44, piso 5, Col. Del Valle, CP 03100, Deleg. Benito Juárez, México, DF  
e-mail: rosmagutierrez@yahoo.com.mx

neoplasia intraepitelial primaria o si es secundaria a un carcinoma glandular subyacente. Las principales teorías son las siguientes:

**1. Teoría sudoral:** describe que las células de Paget en la epidermis se originan de un adenocarcinoma *in situ* de las glándulas sudoríparas que migran a lo largo de los conductos hacia su ubicación epidérmica.<sup>3, 13</sup>

**2. Teoría del origen epidérmico:** las células de Paget derivan de un adenocarcinoma que se origina en forma multifocal de células pluripotenciales de la epidermis. Así, las células de Paget pueden permanecer confinadas a la epidermis, extenderse a estructuras anexiales subyacentes o invadir la dermis y desde allí dar metástasis.<sup>3, 14</sup>

**3. Teoría del origen multicéntrico:** las células de Paget son el resultado de un estímulo carcinogénico multicéntrico sobre la epidermis, las estructuras anexiales y los órganos adyacentes del tubo digestivo y las vías genitourinarias, más que la diseminación directa de las células en cualquier dirección.<sup>3, 15</sup>

Las lesiones son placas eritematosas o gris blanquecinas, ulceradas, costrosas o eccematosas y, en ocasiones, papilomatosas, de tamaño variable con una media de 3 cm.<sup>3</sup> Los síntomas más comunes son prurito (60% de los casos),<sup>16</sup> masa visible o palpable, dolor, sangrado, ulceración, disuria y flujo vaginal, mientras que en algunos casos puede ser asintomática.<sup>17</sup> La duración de los síntomas varía de un mes a más de 30 años y se describen fases clínicas sucesivas:<sup>1, 9, 18, 19</sup>

**1. Fase subjetiva inicial:** cuya única manifestación es prurito o ardor que puede mejorar en forma transitoria y puede ser de larga duración.

**2. Fase objetiva inespecífica:** aparición de placas eritematosas, eccematosas o erosivas, más o menos extensas. La piel se vuelve atrófica, de superficie brillante, húmeda y aterciopelada con bordes imprecisos.

**3. Fase objetiva específica:** las lesiones adquieren un aspecto más característico, como una placa eritematoescamosa indurada, de bordes bien definidos; en ocasiones se puede presentar una tumoración firme o ulcerada de tamaño variable. Puede haber diseminación metastásica a ganglios linfáticos o a otros órganos.

El diagnóstico se realiza ante la sospecha clínica. Cualquier lesión ex ulcerada o placa eritematoescamosa en zonas con alta densidad de glándulas apocrinas que persista a pesar del tratamiento convencional, debe ser sometida a estudio histopatológico, ya que la confirmación diagnóstica se realiza a través de la biopsia.<sup>10</sup> Ésta se debe tomar a partir del centro de la lesión, ya que en los bordes se puede

encontrar únicamente patología precancerosa y el carcinoma invasor puede pasar inadvertido.<sup>17, 20</sup>

La enfermedad de Paget presenta los siguientes rasgos: células neoplásicas intraepiteliales características, grandes, redondas, citoplasma claro abundante y núcleos grandes atípicos, con mitosis frecuentes, conocidas como células de Paget; estas células pueden presentarse aisladas o en grupos que, en ocasiones, pueden comprimir a las células basales y se pueden extender hacia los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas. Las células de Paget de la epidermis y los anexos, casi siempre contienen sialomucinas, por lo que el citoplasma es PAS positivo, diastasa y hialuronidasa resistente y se tiñe con azul alciano a pH 2.5. En los casos de PEM suelen ser positivas al antígeno carcinoembrionario y a los anticuerpos antíctoqueratina 7 y CDFP-15.<sup>21-24</sup>

Se ha sugerido clasificar a la enfermedad en varios subtipos, entre los que se encuentran: enfermedad cutánea primaria limitada; enfermedad cutánea primaria con metástasis cutáneas contiguas o linfáticas; enfermedad de Paget extramamaria secundaria a un carcinoma anexial subyacente, y enfermedad de Paget extramamaria asociada a otras neoplasias viscerales.<sup>25</sup>

El diagnóstico diferencial depende de la etapa clínica de la enfermedad y se puede hacer con prurito vulvar de otro origen, eccema, intertrigo, psoriasis, dermatitis seborreica, liquen escleroso y atrófico, liquen simple, infecciones micóticas, bacterianas o virales, enfermedad de Bowen, carcinoma basocelular, eritroplasia de Queyrat, leucoplasia, melanoma maligno, pénfigo vegetante y pénfigo benigno familiar. El diagnóstico diferencial histológico es con la enfermedad de Bowen y el melanoma de extensión superficial.<sup>10</sup>

Por su asociación con carcinoma anexial o neoplasias internas, en los pacientes con enfermedad de Paget extramamaria se debe realizar historia clínica y exploración física completa, así como estudios de laboratorio o de imagen de la región subyacente a la lesión.<sup>10</sup>

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica; sin embargo, las recidivas locales son frecuentes (33%) debido al origen multicéntrico de las lesiones y a la incapacidad para delimitar la lesión clínica,<sup>25</sup> por lo que se recomienda un margen de 1 a 3 cm, cirugía de Mohs<sup>25, 26</sup> y el empleo de 5-fluorouracilo tópico preoperatorio en un esfuerzo por reducir la tasa de recidivas.<sup>3, 27</sup> Según el estudio más grande realizado sobre EPEM (n=100 pacientes),<sup>8</sup> las tasas de recurrencia de acuerdo con el tipo de cirugía son de 31% en vulvectomía radical, 20% en hemivulvecto-

mía radical y 43% en vulvectomía superficial modificada (excisión local amplia).<sup>3,8,9</sup> De acuerdo con el subtipo de la enfermedad, se encontró recidiva en enfermedad de Paget intraepitelial (35%), enfermedad invasiva (33%), enfermedad intraepitelial con adenocarcinoma vulvar concurrente (25%).<sup>8</sup>

La electrocirugía con curetaje se limita al tratamiento de lesiones pequeñas y superficiales, ya que es difícil controlar el área y la profundidad del tratamiento en forma precisa, además de que al tratarse de un procedimiento destructivo no permite la revisión histológica de los márgenes. La destrucción de las lesiones con láser de CO<sub>2</sub>, criocirugía y radioterapia también se han utilizado en lesiones intraepiteliales.<sup>28,29</sup>

Otras opciones terapéuticas incluyen la aplicación de imiquimod tópico al 5%,<sup>30-32</sup> 5-fluorouracilo (5-FU),<sup>16,33,34</sup> dinitroclorobenceno y bleomicina intralesional.<sup>16</sup> De estos, el 5-FU y el imiquimod son los más ampliamente estudiados. Deben aplicarse por 6 a 16 semanas y los efectos adversos aparecen dentro de las primeras dos semanas. Las desventajas de estos tratamientos son la irritación local considerable, la baja adherencia al tratamiento y su pobre eficacia en áreas pilosas,<sup>35</sup> mientras que la ventaja es la nula formación de cicatrices y el evitar el tratamiento quirúrgico, sobre todo en pacientes con enfermedades sistémicas con alto riesgo quirúrgico.

La ablación con láser de CO<sub>2</sub> es efectiva en zonas no pilosas; se puede realizar en forma ambulatoria y controlar



Foto 1. Neoformación localizada a labio mayor izquierdo y capuchón del clítoris ipsilateral, de 4.5 x 3.5 cm constituida por placa de color rosado blanquecino y aspecto eccematoso.

la extensión de la destrucción en forma precisa con guía colposcópica.<sup>36</sup> Las desventajas son el tiempo prolongado de curación y el dolor, además de no contar con tejido para el estudio patológico y el costo del equipo.

La radioterapia se ha usado con éxito en la enfermedad *in situ* y postratamiento quirúrgico para disminuir la tasa de recidivas.<sup>37-39</sup>

En la mayoría de los pacientes la enfermedad está confinada a la epidermis o al epitelio anexial, por lo que se considera *in situ* y el pronóstico es favorable. Sin embargo, cuando se asocia a carcinoma anexial subyacente o adenocarcinoma visceral, el pronóstico depende de la neoplasia subyacente. La evolución es más agresiva en la localización anal asociada a carcinoma rectal que en las otras formas genitales. La mortalidad en los pacientes con neoplasias anexiales o viscerales subyacentes es de alrededor del 80%.<sup>10</sup>

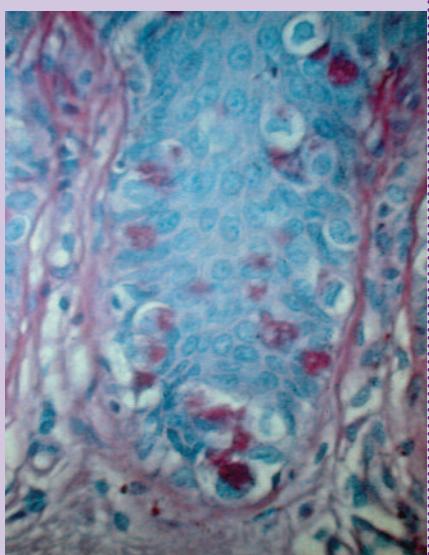
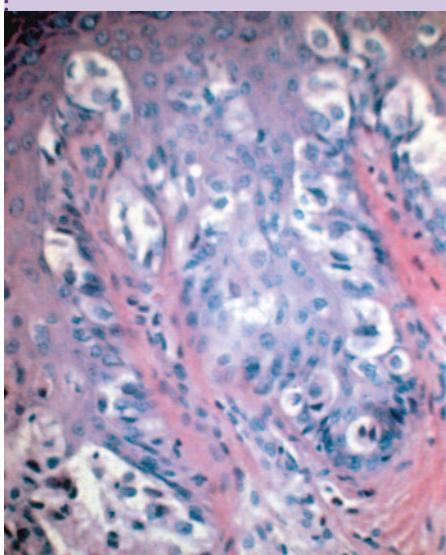
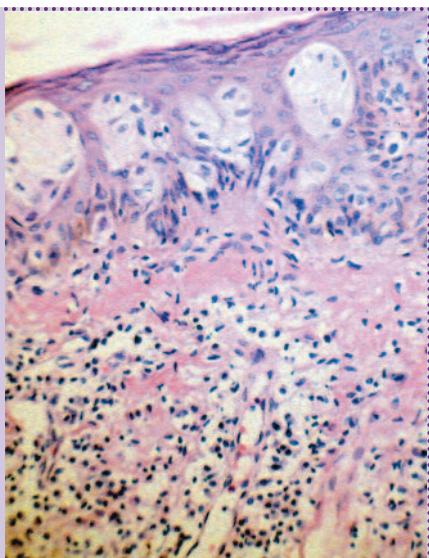
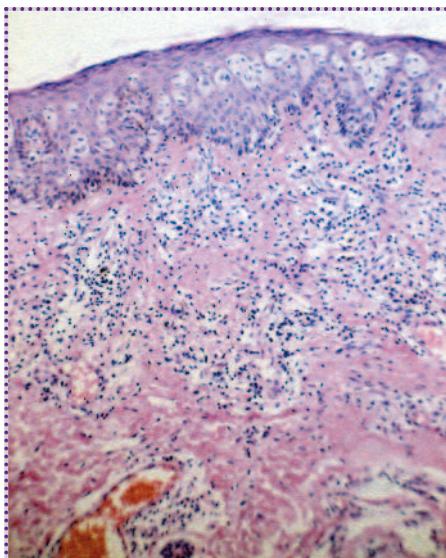
### Caso clínico

Se trata de un paciente del sexo femenino de 78 años de edad, que presenta dermatosis localizada en la región genital, de la cual afecta los labios mayor y menor del lado derecho, así como el capuchón del clítoris, unilateral. Constituida por una neoformación en forma de placa, color rosado blanquecino, de aspecto eccematoso de 4.5x3.5 cm (Fotos 1 y 2).

Al interrogatorio refiere haber iniciado hace dos años con prurito intenso, para lo cual utilizó hidrocortisona en



Foto 2. Mayor acercamiento de la neoformación en labio mayor y capuchón del clítoris.



**Fotos 3a.** Vista panorámica de la lesión mostrando acantosis moderada a expensas de procesos interpapilares y numerosas células de Paget en la unión dermoepidérmica y entre las células espinosas; **3b y 3c.** A mayor aumento se aprecian las células neoplásicas intraepidérmicas, redondas, con citoplasma claro abundante y núcleos grandes atípicos, con figuras mitóticas, aisladas y en grupos comprimiendo a las células basales; **3d.** Las células de Paget contienen sialomucinas, por lo que el citoplasma es PAS positivo, diastasa y hialuronidasa resistente.

crema al 1% por 12 meses y fluocinolona en forma irregular sin mejoría. Sus exámenes generales (biometría hemática completa, química sanguínea, tiempos de coagulación y examen general de orina) estaban dentro de los límites normales, la citología exfoliativa (Papanicolaou) resultó negativa clase II, la prueba de Shiller mostró yodo heterogéneo e imagen de vaginitis petequial sugestiva de proceso infeccioso. Las radiografías de tórax y abdomen mostraron disten-

sión pulmonar, disminución de la densidad ósea generalizada, aterosclerosis de la aorta abdominal y rotoscoliosis de convexidad derecha.

Se practicó biopsia incisional mostrando hiperqueratosis y acantosis moderada a expensas de procesos interpapilares. En la unión dermoepidérmica, así como entre las células espinosas superficiales, se observaron numerosas células de Paget (Fotos 3 a, b, c y d) con diagnóstico histopatológico de enfermedad de Paget extramamaria.

A la exploración física no se encontró tumor asociado, lo cual fue descartado por medio de tomografía axial computada, colposcopía, cistoscopía y colonoscopía. Se envió al servicio de oncología en donde, de acuerdo con la edad de la paciente, la extensión de la lesión y a que se trataba de una paciente con problemas para el traslado a sus revisiones periódicas, se decidió el manejo quirúrgico con vulvectomía total, para lo cual se realizó disección hasta el plano muscular del piso de la pelvis. A nivel de la horquilla vulvar se diseña la pared vaginal, liberando la uretra, se secciona el clítoris (Fotos 4 a, b), se reconstruye la vulva y el introito vaginal y se fija la uretra (Foto 5).

La paciente no presentó datos de actividad tumoral durante el seguimiento (Foto 6) y falleció cinco años después por enfermedad cardiaca no especificada.

### Comentario

En el caso presentado confirmamos la existencia de la enfermedad de Paget vulvar, partiendo de los datos clínicos antes mencionados y los elementos histológicos. Al igual que en otros casos reportados en la literatura,<sup>19</sup> el diagnóstico fue tardío (dos años después de iniciar las manifestaciones clínicas), confundiéndose probablemente con otras entidades clínicas de tipo benigno.

El tratamiento de elección en esta paciente es la escisión quirúrgica. La vulvectomía radical, descrita por Taussing (1940) y Way (1960), requiere una incisión triangular radical para escindir la vulva en bloque hasta el diafragma urogenital con extensión lateral abarcando los ganglios linfáticos inguinales y ha sido el tratamiento de elección hasta hace poco tiempo; sin embargo, las desventajas de este abordaje son la mortalidad de hasta 2% y la morbilidad asociada a disfunción sexual, linfedema de la extremidad, cistocele, rectocele, incontinencia urinaria y estenosis vaginal en 15 a 20% de los casos.<sup>17</sup> Para disminuir la morbilidad asociada con esta técnica quirúrgica se han descrito diversas modificaciones durante los últimos 10 años, las cuales consisten en la resección selectiva de los ganglios linfáticos y la disminución de la resección vulvar.

En el caso particular de la enfermedad de Paget, cuando se trata de un adenocarcinoma *in situ*, como en el caso que nos ocupa, éste se puede tratar con escisión simple con 1 cm de margen, a diferencia de las lesiones invasivas, que se asocian con enfermedad metastásica hacia los ganglios inguinales en 50% de los casos,<sup>40</sup> en las que el tratamiento debe incluir la escisión radical amplia con disección inguinal linfática bilateral. La vulvectomía simple, que incluye la escisión de la piel y una porción de tejido celular subcutáneo de la vulva, se reserva para las lesiones que no permiten un tratamiento más conservador.

En el caso anterior, se trata de una enfermedad de Paget extramamaria *in situ*; en esta paciente, sin embargo, por la extensión de la lesión y el hecho de que involucra el



Fotos 4 a y b. Vulvectomía total. Disección hasta el plano muscular del piso de la pelvis, se diseña pared vaginal, se libera la uretra y se secciona el clítoris.



Foto 5. Reconstrucción de vulva e introito vaginal y fijación de la uretra.

Foto 6. Foto de seguimiento a un año de la cirugía.

clítoris, la vulvectomía simple también está indicada, siendo útil en el tratamiento de lesiones extensas en adultos mayores, debido a que la posibilidad de invasión es más común y puede pasar inadvertida.<sup>8,40,41</sup> Como el margen de resección libre de tumor es el mejor predictor de recurren-

cia local,<sup>42,43</sup> el margen quirúrgico se debe extender hasta la fascia perineal con un margen histológico de 1 cm de tejido libre de tumor en todas direcciones.

El dermatólogo debe, ante cualquier lesión sin explicación, o que no responde a tratamiento convencional, tomar el síntoma de prurito vulvar como un dato de interés primordial, ya que practicar la biopsia en forma temprana en la enfermedad de Paget favorece un mejor pronóstico si la lesión está confinada a la epidermis.

### REFERENCIAS

- Mascaró JM, Zemba MC. *Enfermedad de Paget de la mama y extramamaria. A propósito de 140 casos.* Med Cut ILA, 1990; 18: 301-313
- Mori O, Hachisuka H, Nakano S et al. *A case of mammary Paget's disease without an underlying carcinoma: microscopic analysis of the DNA content in Paget cells.* J Dermatol 1994; 21: 160-165
- Lupton GP, Graham JH. "Mammary and extramammary Paget's disease". En: *Cancer of the skin.* ed WB Saunders. EUA, 1991: 217
- Fliegl Z, Kaneko M. *Extramammary Paget's disease of the external ear canal in association with ceruminous gland carcinoma.* Cancer, 1975; 36: 1072-1076
- Theaker JM. *Extramammary Paget's disease of the oral mucosa with in situ carcinoma of minor salivary gland ducts.* Am J Surg Pathol 1988; 12: 890-895
- Imakado S, Abe M, Okuno T et al. *Two cases of genital Paget's disease with bilateral axillary involvement: mutability of axillary lesion.* Arch Dermatol 1991; 127: 1243
- Changus G, Yonan T. *Extramammary Paget's disease of the tongue.* Laryngoscope 1971; 81: 1621-1625
- Fanning J, Lambert L, Hale TM et al. *Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision.* Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 24-27
- Chanda JJ. *Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy.* J Am Acad Dermatol 1985; 13: 1009-1014
- Connolly SM. "Mammary and extramammary Paget's disease". En: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 6<sup>a</sup> ed McGraw-Hill. EUA 2003; 813-817
- Nadji M, Morales AR, Girtanner RE et al. *Paget's disease of the skin: a unifying concept of histogenesis.* Cancer 1982; 50: 2203-2206
- Kariniemi AL, Forsman L, Wahlström T et al. *Expression of differentiation antigen in mammary and extramammary Paget's disease.* Br J Dermatol 1984; 110: 203-210
- Lee SC, Roth IM, Ehrlich CE et al. *Extramammary Paget's disease of the vulva. A clinicopathologic study of 13 cases.* Cancer 1977; 39: 2540-2549
- Gunn RA, Gallagher HS. *Vulvar Paget's disease: a topographic study.* Cancer 1980; 46: 590-594
- Powell FC, Dyle J, Cooper A. *Genital Paget's disease and urinary tract malignancy.* J Am Acad Dermatol 1985; 13: 84-90
- Zollo JD, Zeitouni NC. *The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease.* Br J Dermatol 2000; 142: 59-65
- Ghurani GB, Penalver MA. *An update on vulvar cancer.* Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 294-299
- Mascaro J. *Enfermedad de Paget de la mama y extramamaria.* Arch Argent Dermatol 1982; 32 (Suppl 1): 15-18
- Ávila A, Vega E, Arenas R et al. *Enfermedad de Paget. Presentación de 8 casos.* Dermatol Rev Mex 1994; 38: 14-17
- Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al. *Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study).* Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 997-1003
- Kirkham N. "Tumores y quistes de la epidermis". En: *Lever, Histopatología de la piel.* 8<sup>a</sup> ed. Intermédica. Argentina 1999; 595-650
- Furukawa F, Kashihara M, Miyachi M et al. *Evaluation of carcinoembryonic antigen in extramammary Paget's disease.* J Cut Pathol 1984; 11: 558-561
- Yoneda K. *Immunobistochemical staining properties of keratin type intermediate filaments in mammary and extramammary Paget's disease.* J Dermatol 1989; 16: 47-53
- Kariniemi A, Ramaekers F, Letho V. *Paget cells express cytokeratins typical of glandular epithelia.* Br J Dermatol 1985; 112: 179-183
- Coldiron BM, Goldsmith BA, Robinson JK. *Surgical treatment of extramammary Paget's disease. A report of six cases and a re-examination of Mobs micrographic surgery compared with conventional surgical excision.* Cancer 1991; 67: 933-938
- Mohs FE, Blanchard L. *Microscopically controlled surgery for extramammary Paget's disease.* Arch Dermatol 1979; 115: 706-708
- Eliezri Y, Silvens D, Horan D. *Role of preoperative topical 5-fluorouracil in preparation for Mobs micrographic surgery of extramammary Paget's disease.* J Am Acad Dermatol 1987; 17: 497-505
- Burrows N, Jones D, Hudson P et al. *Treatment of extramammary Paget's disease by radiotherapy.* Br J Dermatol 1995; 132: 970-972
- Brown MD. *Recognition and management of unusual cutaneous tumors.* Dermatol Clin 2000; 18: 543-552
- Dahl MV. *Imiquimod: an immune response modifier.* J Am Acad Dermatol 2000; 43: S1-S5
- Wang LC, Blanchard A, Judge DE et al. *Successful treatment of recurrent extramammary Paget's disease of the vulva with topical imiquimod 5% cream.* J Am Acad Dermatol 2003; 49 (4): 769-772
- Zampogna JC, Flowers FP, Roth WI et al. *Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with topical imiquimod monotherapy: two case reports.* J Am Acad Dermatol, 2002; 47 (4 Suppl): 229-235
- Bewley AP, Bracka A, Staughton RC et al. *Extramammary Paget's disease of the scrotum: treatment with topical 5-fluorouracil and plastic surgery.* Br J Dermatol 1994; 131: 445-446
- Perez MA, LaRossa DD, Tomaszewski JE. *Paget's disease primarily involving the scrotum.* Cancer 1989; 63: 970-975
- Sherman ME, Paull G. *Vaginal intraepithelial neoplasia: Reproducibility of pathologic diagnosis and correlation of smears and biopsies.* Acta Cytol 1993; 37: 699-704
- Hoffman MS, Pinelli DM, Finan M et al. *Laser vaporization for vulvar intraepithelial neoplasia III.* J Reprod Med 1992; 37: 135-137
- Moreno-Arias GA, Conill C, Sola-Casas MA et al. *Radiotherapy for in situ extramammary Paget disease of the vulva.* J Dermatol Treat 2003; 14: 119-123
- Brown RS, Lankester KJ, McCormack M et al. *Radiotherapy for perianal Paget's disease.* Clin Oncol 2002; 14: 272-284
- Guerrieri M, Back MF. *Extramammary Paget's disease: role of radiation therapy.* Australas Radiol 2002; 46: 204-208
- Fine BA, Fowler LJ, Valente PT et al. *Minimally invasive Paget's disease of the vulva with extensive lymph node metastases.* Gynecol Oncol 1995; 57: 262-265
- Tebes S, Cardosi R, Hoffman M. *Paget's disease of the vulva.* Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 2281-2283
- Cardosi RJ, Bomalaski JJ, Hoffman MS. *Diagnosis and management of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia.* Obstet Gynecol Clin North Am 2001; 28: 685-702
- Heaps JM, Fu YS, Montz FJ. *Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva.* Gynecol Oncol 1990; 38: 309-314