

Pathologie

<https://doi.org/10.1007/s00292-020-00772-1>

© Der/die Autor(en) 2020

Rubrikherausgeber

K. W. Schmid, Essen

H. Baba, Essen



Agathe Streng¹ · Ewgenija Gutjahr¹ · Sebastian Aulmann² ·
Christa Flechtenmacher¹ · Ferdinand Toberer³ · Jörg Heil⁴ · Werner Böcker⁵ ·
Peter Sinn¹

¹ Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland² MVZ für Pathologie, Opti-Path, Frankfurt, Deutschland³ Universitäts-Hautklinik, Heidelberg, Deutschland⁴ Universitäts-Frauenklinik, Heidelberg, Deutschland⁵ Dermatologische Gemeinschaftspraxis am Tibarg, Hamburg, Deutschland

Pathologie der Mamillenregion

I. Morbus Paget der Mamille, Varianten und Differenzialdiagnosen

Unter den Erkrankungen der Mamma nehmen die Veränderungen der Mamillenregion mit ihren anatomischen Besonderheiten eine Sonderstellung ein [57]. Klinisch stellt sich nicht selten die Differenzialdiagnose einer entzündlichen gegenüber einer prä-neoplastischen oder neoplastischen Veränderung und führt zur Biopsie. Vonseiten der Pathologie weist die Mamille neben den klassischen Läsionen wie dem M. Paget der Mamille oder dem Mamillenadenom auch eine Reihe von seltenen und außergewöhnlichen Befunden auf. In diesem Review diskutieren wir aus aktueller Sicht die Veränderungen der Mamille, die den M. Paget und seine Differenzialdiagnosen betreffen.

Klassischer M. Paget der Mamille

Der mammäre M. Paget ist histologisch durch die Infiltration der Epidermis der Mamillenhaut mit glandulär differenzierten Tumorzellen charakterisiert [29]. Zu den klinischen Befunden gehören ekzematöse, nässende oder auch trockene bzw. schuppige Veränderungen der Mamille [52]. Es gilt die Regel, dass

chronische ekzematöse Veränderungen zum Ausschluss eines M. Paget histologisch abgeklärt werden sollen [20]. Dem M. Paget der Mamille liegt in der Mehrzahl der Fälle ein invasives Mammakarzinom (53,4%) oder ein rein intraduktales Karzinom (DCIS, 32,9%) zugrunde, während der isolierte M. Paget der Mamille eine seltenere Form (13,7%) darstellt. Bei den zitierten relativen Häufigkeiten handelt es sich um eine Erhebung der US-amerikanischen epidemiologischen SEER-Datenbank [64]. Für Deutschland liegen keine epidemiologischen Daten vor. Bezogen auf alle invasiven und intraduktalen Mammakarzinome beträgt die Häufigkeit des M. Paget etwa 1%. Das mediane Patientenalter bei M. Paget mit assoziiertem Mammakarzinom beträgt 60 Jahre und unterscheidet sich dadurch nicht signifikant vom Alter beim Mammakarzinom ohne M. Paget [6]. Beschrieben ist der M. Paget der Mamille auch beim Mann, wobei hier die Abgrenzung gegenüber ekzematösen Veränderungen, aber auch dem plattenepithelialen Carcinoma in situ (M. Bowen) und dem malignen Melanom wichtig ist [1].

Histologie und Immunhistologie

Histologisch zeigen klassische Fälle eines M. Paget eine nestartige und einzellige Ausbreitung von Tumorzellen innerhalb der Epidermis, die in den meisten Fällen ein breites und feingranuläres

Zytoplasma und große, zentral gelegene Zellkerne mit wechselnd stark ausgeprägten Kernatypien sowie häufig prominente Nukleolen besitzen (▣ Abb. 1a). Seltener sind tubuläre oder glanduläre Differenzierungen [54] oder auch siegelringzellige oder spindelzellige Tumorzellen [34]. Typischerweise liegen die Paget-Zellen in den unteren epidermalen Schichten, auch entlang der Haarfollikel, steigen in die oberen Schichten der Epidermis auf und schilfern mit dem Stratum corneum ab [22]. Dermale entzündliche Veränderungen in Form eines Ödems, granulozytenreicher Entzündungszellinfiltrate und Kapillarproliferationen können mit dem M. Paget assoziiert sein. Der seltene M. Paget der männlichen Mamma weist histologisch ähnliche Charakteristika auf.

Immunhistologisch ist der M. Paget der Mamille (▣ Abb. 1a) im Unterschied zum extramammären M. Paget in über 90% der Fälle durch eine Überexpression von HER2 (▣ Abb. 1b) charakterisiert [15, 37], häufig ist auch eine Überexpression des Androgenrezeptors (▣ Abb. 1c). Seltener ist ein HER2-/ER+-Immunphänotyp [3]. Paget-Zellen sind fast ausnahmslos positiv für Zytokeratin 7 (CK7; ▣ Abb. 1d). Nur vereinzelt sind auch CK7-negative Fälle beschrieben, z. B. in Zusammenhang mit einem solid-papillären Karzinom [46] oder isolierten M. Paget [41]. Die Angaben über die Häufigkeit der Expression des Östrogenrezeptors

Teil II: „Tumoren der Mamille, tumorartige Läsionen und Überschussbildungen“ ist zu finden unter: <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00790-z>.

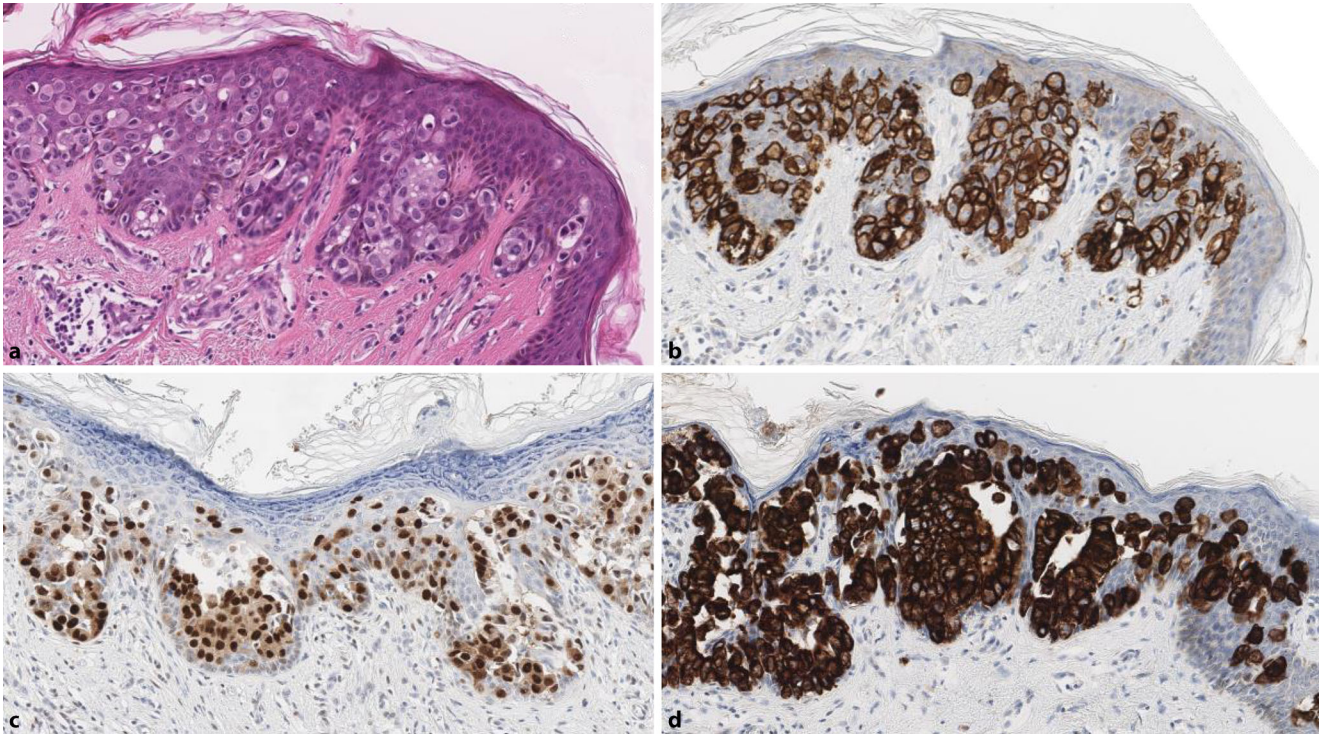


Abb. 1 ▲ Klassischer M. Paget. **a** Großzellige, glanduläre Tumorzellen, basal in Nestern gelegen und intraepidermal aufsteigend. Feingranuläres, aufgehelltes Zytoplasma und hyperchromatische, zentrale Zellkerne mit deutlichen Atypien. **b** Membranständige Überexpression von HER2 in den Paget-Zellen. **c** Nukleäre Expression des Androgenrezeptors und **d** starke Expression von CK7 in den Paget-Zellen

tors schwanken in der Literatur zwischen 11 % [33] und 44 % [7].

Isolierter M. Paget der Mamille

In klinischen Fallserien ist der M. Paget der Mamille in 92–100 % mit einem duktalem Carcinoma in situ (DCIS) oder einem invasiven Mammakarzinom assoziiert, die als Ausgangspunkt des M. Paget angesehen werden [25, 26, 62]. Dagegen kann bei der seltenen, isolierten Form des M. Paget der Mamille kein DCIS oder ein Mammakarzinom nachgewiesen werden. Es stellt sich daher die Frage, ob es sich bei dem isolierten M. Paget möglicherweise um eine pathogenetisch und tumorbiologisch unterschiedliche Form des M. Paget der Mamille handelt. Hinweise dafür in der Literatur betreffen die unterschiedliche klinische Präsentation mit einem ausgedehnten und teilweise die Areola überschreitenden Befund, einer makroskopisch unscharfen Begrenzung und einer längeren, nicht selten jahrelangen Anamnese bis zur Diagnosestellung sowie einem prognostisch günstigeren klinischen Verlauf

[11]. Aufgrund der Ähnlichkeit mancher Fälle eines isolierten M. Paget der Mamille mit einem extramammären M. Paget wurde der Begriff „M. Paget der Mamille vom extramammären Typ“ vorgeschlagen [12, 44]. Wie bei dem M. Paget der Vulva kann in solchen Fällen eine topische Behandlung mit Imiquimod® wirksam sein [38].

Sonderformen des mammären M. Paget

Die in der dermatologischen Literatur beschriebenen Varianten des *anaplastischen M. Paget* (Abb. 2a) und des *akantholytisch-anaplastischen M. Paget der Mamille* zeigen eine bowenoide Morphologie mit diffuser neoplastischer Infiltration der Epidermis und reduzierter oder fehlender Muzinbildung. Diese Formen des M. Paget stellen eine undifferenzierte Variante des klassischen M. Paget dar und sind PAS-negativ, negativ für GCDFP-15, jedoch typischerweise positiv für CK7 und HER2 [39, 45]. Ein ähnliches Bild mit undifferenzierten intraepidermalen Tumorzellen und mit ei-

ner Verringerung muzinpositiver Paget-Zellen kann beim klassischen M. Paget mit starken sekundär entzündlichen Veränderungen auftreten.

Bei dem ebenfalls seltenen *invasiven M. Paget* (Abb. 2c–e) handelt es sich um einen M. Paget der Mamille mit direkter Tumordinvasion (meist Mikroinvasion) der Dermis, jedoch ohne Assoziation mit bzw. Abseits von einem zugrunde liegenden invasiven Mammakarzinom [10]. Auch diese Fälle sind in der Regel HER2-positiv. Die Häufigkeit des invasiven M. Paget wird mit 7,8 % angegeben [32]. Lymphknotenmetastasen oder isolierte Tumorzellen in axillären Lymphknoten wurden beschrieben [42, 48, 49], jedoch keine Fälle von Fernmetastasen bei Fehlen eines assoziierten Mammakarzinoms [32].

Der *pigmentierte M. Paget* (Abb. 3a–c) stellt eine seltene Variante eines im Übrigen histologisch und immunhistologisch typischen M. Paget dar [55]. Klinisch liegt eine flache, pigmentierte makula- oder auch plaqueartige pigmentierte Läsion vor. Histologisch handelt es sich um intraläsionale

pigmentierte dendritische Zellen oder Melanozyten, die positiv für melanozytäre Marker (S100, SOX-10, Melan-A, HMB45) sind, bei typischer CK7-Positivität der Paget-Zellen. In vielen Fällen liegt ein isolierter pigmentierter M. Paget der Mamille oder der Areola vor, aber auch pigmentierte Formen des M. Paget mit einem assoziierten intraduktalen oder invasiven Karzinom sind beschrieben. Der pigmentierte M. Paget kommt in morphologisch ähnlicher Form extramammär vor [43] (auch an ungewöhnlichen Lokalisationen wie dem Oberschenkel oder der Axilla [8, 18]). Immunhistologisch lässt sich der pigmentierte M. Paget gegenüber einem Melanoma in situ unschwer durch die Expression von Zytokeratinen abgrenzen [2, 16].

Differenzialdiagnosen des M. Paget

Die Differenzialdiagnose großer, heller Zellen innerhalb der Epidermis der Mamille umfasst Paget-Zellen, *Toker-Zellen*, *epidermale Klarzellen* oder *melanozytäre Zellen*. Davon ausgehend ist die wichtigste Differenzialdiagnose des M. Paget die Abgrenzung gegenüber benignen Befunden wie dem Mamillenekzem oder seltenen Dermatosen, während das maligne Melanom der Mamille oder anderweitige prä-maligne oder maligne Läsionen Raritäten darstellen.

Toker-Zell-Hyperplasie

Toker-Zellen sind klarzellige, CK7-positive Zellen der Epidermis der Mamille [13, 58], die mutmaßlich ihren Ursprung in den Milchgängen haben (Abb. 4a; [61]) oder auch mit Talgdrüsen assoziiert sind [47]. Neben den Zytokeratinen (CK7 [Abb. 4b], AE-1 + 3, CAM-5.2) und epithelalem Membranantigen (EMA) exprimieren Toker-Zellen auch Östrogen- und Progesteronrezeptoren (ER, PR), sind jedoch in der Regel negativ für HER2 (Abb. 4c; [9]). Aufgrund des Immunprofils werden Toker-Zellen als möglicher Ausgangspunkt des isolierten M. Paget der Mamille angesehen [35]. Die Toker-Zell-Hyperplasie ist eine benigne Läsion der Mamille mit Auftreten

Pathologe <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00772-1>
© Der/die Autor(en) 2020

A. Streng · E. Gutjahr · S. Aulmann · C. Flechtenmacher · F. Toberer · J. Heil · W. Böcker · P. Sinn

Pathologie der Mamillenregion. I. Morbus Paget der Mamille, Varianten und Differenzialdiagnosen

Zusammenfassung

Der klassische M. Paget der Mamille ist histologisch charakterisiert durch eine intraepidermale Tumordinfiltration, die von einem intraduktalen oder invasiven Mammakarzinom ausgeht, immunhistologisch durch eine regelhafte Überexpression von HER2 und klinisch durch ekzemartige Veränderungen von Mamille und Areola. Zu den Varianten mit davon abweichenden histologischen, immunhistologischen und klinischen Erscheinungsformen gehören der isolierte M. Paget der Mamille, der anaplastische

M. Paget, der M. Paget mit Invasion und der pigmentierte M. Paget der Mamille. Differenzialdiagnostisch ist der M. Paget der Mamille abzugrenzen gegenüber benignen Veränderungen, insbesondere der Toker-Zell-Hyperplasie, dem Mamillenekzem und seltenen Dermatosen.

Schlüsselwörter

M. Paget der Mamille · Tokerzellhyperplasie · Dermatosen der Mamille · Mamillenekzem · Immunohistochemistry

Pathology of the nipple-areola complex. I. Paget's disease of the nipple, variants, and differential diagnoses

Abstract

The classical Paget's disease of the nipple is histologically characterized by tumor cell infiltration originating in intraductal or invasive breast carcinoma, immunohistologically by a frequent overexpression of HER2 and clinically by eczema-like changes of the nipple and areola. Variants with different histological, immunohistological, and clinical features are observed in nonclassical forms of Paget's disease, such as isolated Paget's disease of the nipple, anaplastic Paget's

disease, Paget's disease with invasion, and pigmented Paget's disease of the nipple. In the differential diagnosis of Paget's disease, benign changes have to be considered, including Toker cell hyperplasia, nipple eczema, and rare dermatoses.

Keywords

Paget's disease of the nipple · Toker cell hyperplasia · Dermatoses of the nipple · Nipple eczema · immunohistochemistry

basaler, nestartiger und pagetoid aufsteigender Toker-Zellen intraepidermal, jedoch einer im Gegensatz zum M. Paget blanden Morphologie der Klarzellen [9].

Mamillenekzem

Das Mamillenekzem kann sich im Rahmen einer Neurodermitis oder als isolierte Läsion der Mamille manifestieren, wobei in beiden Konstellationen histologisch ähnliche Befunde vorliegen, das Immuninfiltrat betreffend [56]. Betroffen sind überwiegend weibliche Patienten und beim Mamillenekzem mit atopischer Dermatitis junge Patienten mit einem medianen Erkrankungsalter von 19 Jahren sowie meist bilateralem Befund gegenüber einer unilateralen Lokalisation des isolierten Mamillenekzems

ohne Atopie [21, 59]. Histologisch findet man in der Biopsie typischerweise eine blockartige Akanthose mit leichter Parakeratose, Spongiose und perivaskulärem lymphohistiozytärem Infiltrat mit vereinzelt Eosinophilen im oberen Korium. Die Veränderungen können einem Klarzellakanthom der Mamille ähneln [28].

Seltene Dermatosen

Das Auftreten von *epidermalen Klarzellen der Mamille* in Zusammenhang mit einer dyskeratotischen Verhornung wird als *pagetoide Dyskeratose* [14] oder, in Verbindung mit einer scharf begrenzten Akanthose, auch als *Klarzellakanthom der Mamille* [23] bezeichnet. Die hierbei auftretenden epidermalen Klarzellen sind negativ für CK7 und entspre-

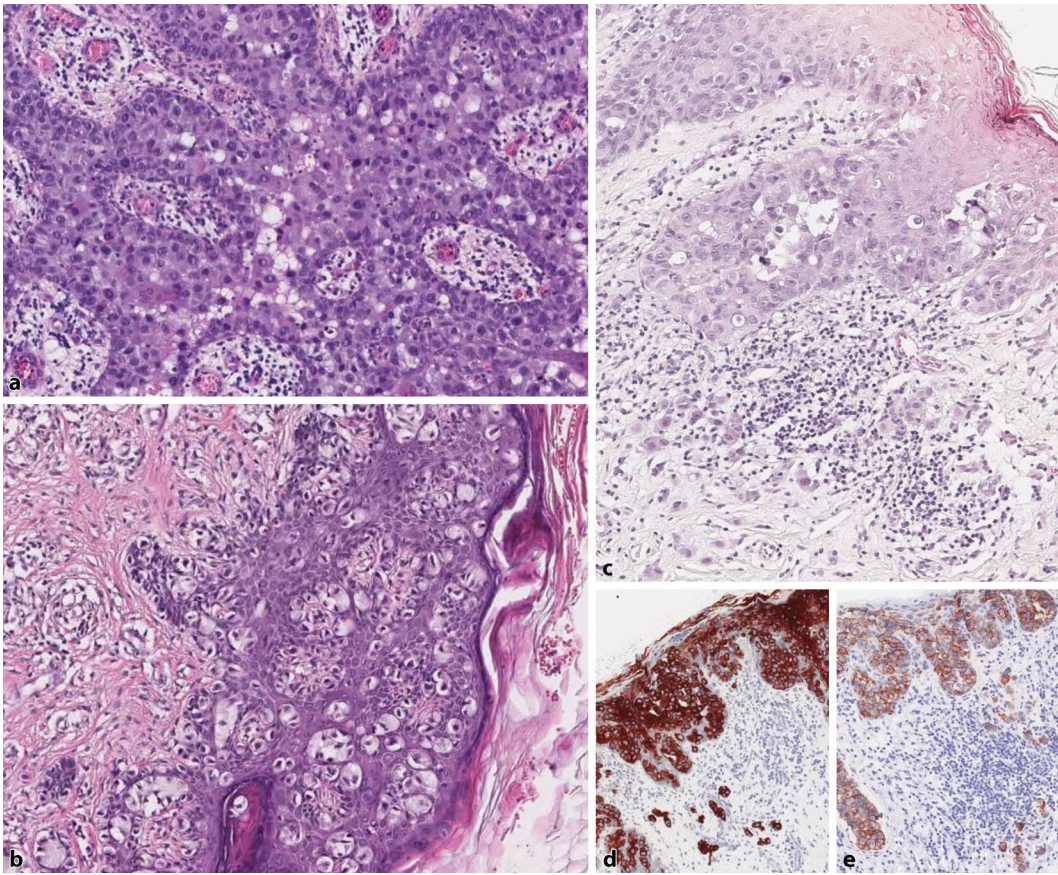


Abb. 2 ◀ Varianten des M. Paget. **a** Anaplastisches Zellbild der Paget-Zellen mit diffuser neoplastischer Infiltration der Epidermis. **b** Isolierter M. Paget mit hellem Zytoplasma. **c** M. Paget mit einzelzelliger Mikroinvasion in der entzündlich überlagerten Dermis. Markierung der invasiven Tumorzellen durch **d** starke Zytokeratin-7(CK7)-Expression und **e** HER2-Überexpression

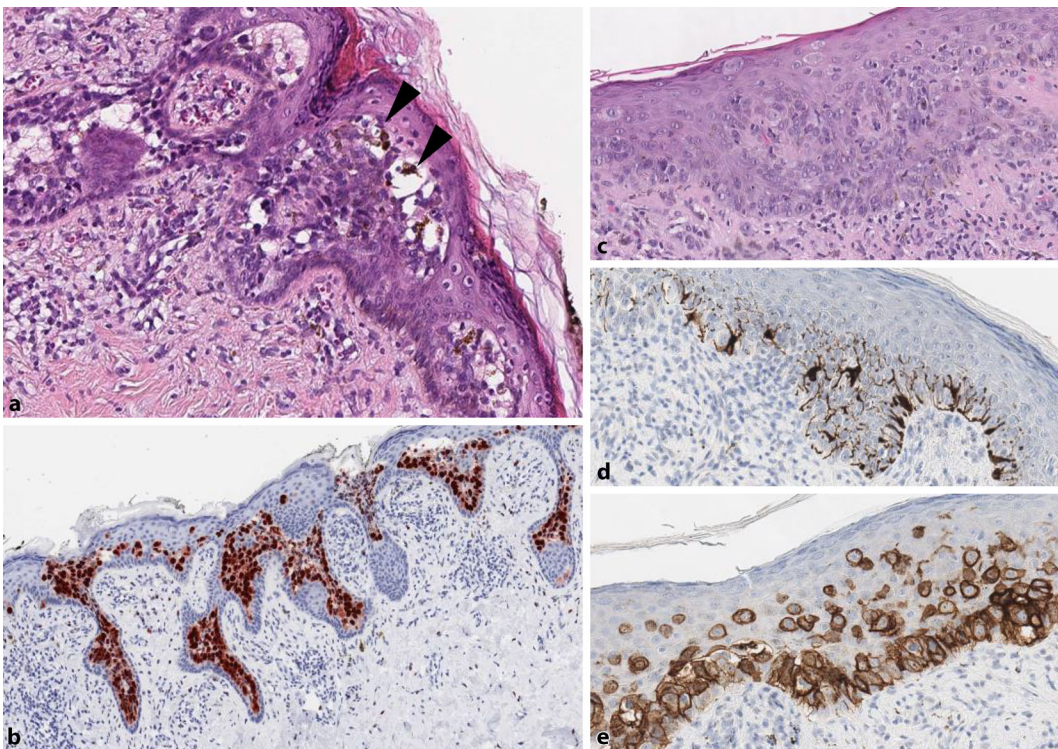


Abb. 3 ◀ Pigmentierte Form des M. Paget. **a** Große intraepidermale Nester von Paget-Zellen mit feingranulärem Melaninpigment interstitiell (*Pfeile*) und **b** starker Immunreaktion des Östrogenrezeptors. **c–e** M. Paget mit Nachweis interstitieller Melanozyten (**c** HE, **d** Melan-A) und Überexpression von HER2 der Paget-Zellen (**e**)

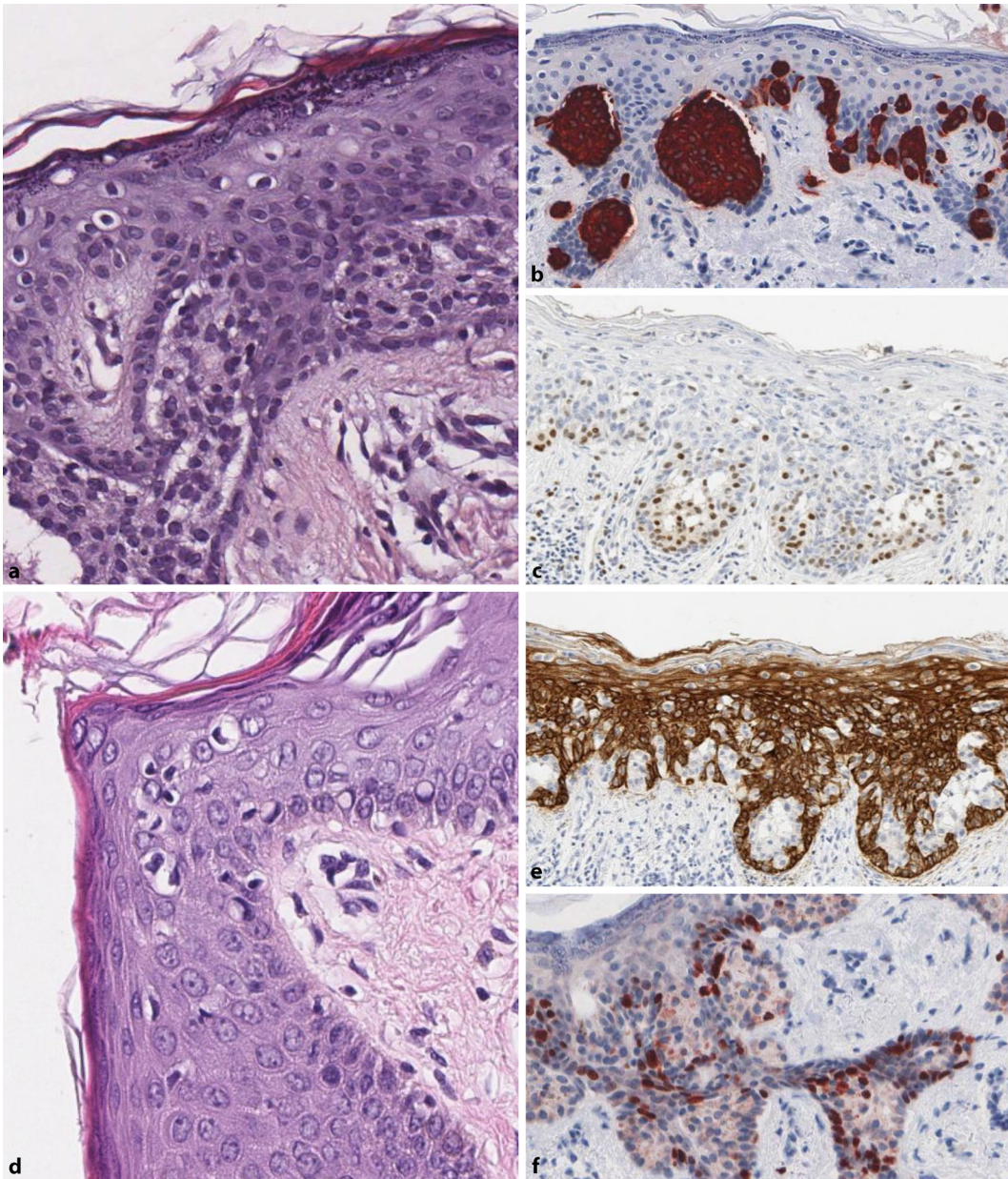


Abb. 4 ◀ Tokier-Zell-Hyperplasie. **a** Nestartige Verbände von Tokier-Zellen mit blanden Epithelien basal und aufsteigend, mit kleinen, atypiefreien Zellkernen und einem blassen Zytoplasma. **b** CK7-Positivität der Tokier-Zellen. **c** Östrogenrezeptor (ER) mit Positivität der Tokier-Zellen. **d** Epidermale vakuolisierte Keratinozyten zum Vergleich, keine Tokier-Zellen. **e** CK5/6-Färbung mit Aussparung der Tokier-Zellen. **f** Ki-67-Färbung ohne Proliferationsaktivität der Tokier-Zellen

chen Keratinozyten mit optisch leeren zytoplasmatischen Vakuolen, welche am ehesten auf Fixationsartefakte zurückzuführen sind. Bei der *nävöiden Hyperkeratose der Mamille und Areola* handelt es sich um eine langsam progrediente verruköse Läsion mit brauner Pigmentierung der Mamille und Areola [36]. Histologisch findet man eine breite Akanthose mit Hyperkeratose und eingeschlossene Hornperlen [27]. Zur Differenzialdiagnose s. **Tab. 1**.

Weitere Differenzialdiagnosen

Seltene Differenzialdiagnosen von Läsionen, die mit intraepidermalen Klarzellen einhergehen, betreffen die klarzellige Papulose [63], dermale Adnextumoren mit Klarzellen wie das ekkrine Porom oder das klarzellige Hidroadenom [19], die Langerhans-Zell-Histiozytose [4], den pagetoiden M. Bowen [60] und das maligne Melanoma in situ. Die verschiedenen intraepidermale Klarzellen unterscheiden sich durch ihr Immunprofil (**Tab. 2**), welches für die Diffe-

renzialdiagnose der infrage kommenden Läsionen hilfreich ist [30].

Fazit für die Praxis

- Die Diagnose eines *klassischen M. Paget der Mamille* stützt sich auf das charakteristische Immunprofil mit zumeist nachweisbarer HER2-Überexpression und auf die Assoziation mit einem duktalem Carcinoma in situ.
- Zu den selteneren Varianten des M. Paget der Mamille gehören der pigmentierte, der anaplastische und

Tab. 1 Dermatosen in der Differenzialdiagnose des M. Paget

Mamillenekzem	Atopische Dermatitis [21, 56]
	Irritative Kontaktdermatitis [5]
	Allergisches Kontaktekzem [24]
Hyperkeratosen der Mamille	Nävoide Hyperkeratose [27, 36]
	Schwangerschaftsassozierte Hyperkeratose [17]
	Akanthosis nigricans [31]
	Graft-versus-Host-Reaktion [50]
	Tumorassozierte Hyperkeratose [53]
Dermatosen mit Klarzellen	Pagetoide Dyskeratose [23, 40]
	Klarzellakanthom [14]

Tab. 2 Immunprofil zur Differenzialdiagnose des M. Paget der Mamille. (Nach Garijo et al. [14], Lau und Kohler [30], Schnitt und Collins [51])

Marker bzw. Antikörper	M. Paget	Isolierter M. Paget	Melanoma in situ	M. Bowen	Toker-Zellen	Pagetoide Dyskeratose
Muzin	+/-	+	-	-	-	-
CK7	+	+	-	-	+	-
EMA	+	+	-	+/-	+	-
HER2	+	+/-	-	-	-	-
ER/PgR	+/-	+	-	-	+	-
GCDFP-15	+/-	NA	-	-	-	-
S100	+/-	NA	+	-	+/-	-
HMB45	-	-	+	-	-	-

NA keine Angaben verfügbar, + in der Regel positiv, - in der Regel negativ, +/- variabel positiv oder negativ, CK7 Zytokeratin 7, EMA Epitheliales Membranantigen, HER2 Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2, ER/PgR Östrogenrezeptor/Progesteronrezeptor, GCDFP-15 „Gross cystic disease fluid protein 15“, S100 S100-Protein, HMB45 „Human Melanoma Black-45“ Antigen

der invasive M. Paget der Mamille sowie Formen mit nichtklassischem Immunprofil wie Negativität von HER2 oder Zytokeratin 7 (CK7).

- Der isolierte M. Paget der Mamille ohne Nachweis eines zugrunde liegenden Mammakarzinoms nimmt eine Sonderstellung ein und kann klinische und histologische Charakteristika aufweisen, die für den extramammären M. Paget typisch sind.
- Die Toker-Zell-Hyperplasie ist eine seltene gutartige Läsion der Mamille mit intraepidermaler Infiltration blander, CK7-positiver Epithelien und muss gegenüber dem M. Paget abgegrenzt werden.
- Zu den Dermatosen, die mit intraepidermalen Klarzellen, Akanthose, Hyperkeratose und Pigmentierung der Mamillenepidermis einhergehen, gehören die pagetoide Dyskeratose, das Klarzellakanthom der Mamille und die nävoide Hyperkeratose der Mamille und Areola.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Peter Sinn

Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 224, 69120 Heidelberg, Deutschland
peter.sinn@med.uni-heidelberg.de

Widmung. Die Arbeit ist meinem lieben Freund und Lehrer Herrn Dr. med. I. A. Born gewidmet.

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Streng, E. Gutjahr, S. Aulmann, C. Flechtenmacher, F. Toberer, J. Heil, W. Böcker und P. Sinn geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Adams SJ, Kanthan R (2016) Paget's disease of the male breast in the 21st century: a systematic review. *Breast* 29:14–23
- Al-Daraji WI, O'Shea AM, Looi LM et al (2009) Pigmented mammary Paget's disease: not a melanoma. *Histopathology* 54:614–617

- Anderson JM, Ariga R, Govil H et al (2003) Assessment of Her-2/Neu status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in mammary Paget disease and underlying carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 11:120–124
- Ansari B, Purdie CA, Brown DC (2005) Adult Langerhans cell histiocytosis mimicking Paget's disease of the nipple. *Breast J* 11:281–282
- Barankin B, Gross MS (2004) Nipple and areolar eczema in the breastfeeding woman. *J Cutan Med Surg* 8:126–130
- Chen S, Chen H, Yi Y et al (2019) Comparative study of breast cancer with or without concomitant Paget disease: an analysis of the SEER database. *Cancer Med* 8:4043–4054
- Dalberg K, Hellborg H, Warnberg F (2008) Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat* 111:313–319
- De La Garza Bravo MM, Curry JL, Torres-Cabala CA et al (2014) Pigmented extramammary Paget disease of the thigh mimicking a melanocytic tumor: report of a case and review of the literature. *J Cutan Pathol* 41:529–535
- Di Tommaso L, Franchi G, Destro A et al (2008) Toker cells of the breast. Morphological and immunohistochemical characterization of 40 cases. *Hum Pathol* 39:1295–1300
- Duan X, Sneige N, Gullett AE et al (2012) Invasive paget disease of the breast: clinicopathologic study of an underrecognized entity in the breast. *Am J Surg Pathol* 36:1353–1358
- Durkan B, Bresee C, Bose S et al (2013) Paget's disease of the nipple with parenchymal ductal carcinoma in situ is associated with worse prognosis than Paget's disease alone. *Am Surg* 79:1009–1012
- Fernandez-Flores A, Erana I, Cuevas J (2018) "Extramammary-type" Paget disease of the breast. *Am J Dermatopathol* 40:711–720
- Garijo MF, Val D, Val-Bernal JF (2009) An overview of the pale and clear cells of the nipple epidermis. *Histol Histopathol* 24:367–376
- Garijo MF, Val D, Val-Bernal JF (2008) Pagetoid dyskeratosis of the nipple epidermis: an incidental finding mimicking Paget's disease of the nipple. *APMIS* 116:139–146
- Hanna W, Alowami S, Malik A (2003) The role of HER-2/neu oncogene and vimentin filaments in

- the production of the Paget's phenotype. *Breast J* 9:485–490
16. Hida T, Yoneta A, Nishizaka T et al (2012) Pigmented mammary Paget's disease mimicking melanoma: report of three cases. *Eur J Dermatol* 22:121–124
 17. Higgins HW, Jenkins J, Horn TD et al (2013) Pregnancy-associated hyperkeratosis of the nipple: a report of 25 cases. *JAMA Dermatol* 149:722–726
 18. Hilliard NJ, Huang C, Andea A (2009) Pigmented extramammary Paget's disease of the axilla mimicking melanoma: case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 36:995–1000
 19. Inaloz HS, Patel G, Knight AG (2000) Polypoid clear cell acanthoma: case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 14:511–512
 20. Jamali FR, Ricci A Jr., Deckers PJ (1996) Paget's disease of the nipple-areola complex. *Surg Clin North Am* 76:365–381
 21. Jenkins D, Cooper SM, McPherson T (2015) Unilateral nipple eczema in children: report of five cases and literature review. *Pediatr Dermatol* 32:718–722
 22. Kanitakis J (2007) Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21:581–590
 23. Kim DH, Kim CW, Kang SJ et al (1999) A case of clear cell acanthoma presenting as nipple eczema. *Br J Dermatol* 141:950–951
 24. Kim SK, Won YH, Kim SJ (2014) Nipple eczema: a diagnostic challenge of allergic contact dermatitis. *Ann Dermatol* 26:413–414
 25. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB et al (1998) Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 187:171–177
 26. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H et al (2002) Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer* 95:1–7
 27. Krishnan RS, Angel TA, Roark TR et al (2002) Nevoid hyperkeratosis of the nipple and/or areola: a report of two cases and a review of the literature. *Int J Dermatol* 41:775–777
 28. Kuo KL, Lo CS, Lee LY et al (2019) Clear cell acanthoma (CCA)-like lesions of the nipple/areola: a clinicopathological study of 12 cases supporting a nonneoplastic eczematous disease. *J Am Acad Dermatol* 80:749–755
 29. Lakhani SR (2012) WHO classification of tumours of the breast. World Health Organization, Lyon
 30. Lau J, Kohler S (2003) Keratin profile of intraepidermal cells in Paget's disease, extramammary Paget's disease, and pagetoid squamous cell carcinoma in situ. *J Cutan Pathol* 30:449–454
 31. Lee HW, Chang SE, Lee MW et al (2005) Hyperkeratosis of the nipple associated with acanthosis nigricans: treatment with topical calcipotriol. *J Am Acad Dermatol* 52:529–530
 32. Lee HW, Kim TE, Cho SY et al (2014) Invasive Paget disease of the breast: 20 years of experience at a single institution. *Hum Pathol* 45:2480–2487
 33. Lester T, Wang J, Bourne P et al (2009) Different panels of markers should be used to predict mammary Paget's disease associated with in situ or invasive ductal carcinoma of the breast. *Ann Clin Lab Sci* 39:17–24
 34. Lloyd J, Flanagan AM (2000) Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol* 53:742–749
 35. Marucci G, Betts CM, Golouh R et al (2002) Toker cells are probably precursors of Paget cell carcinoma: a morphological and ultrastructural description. *Virchows Arch* 441:117–123
 36. Mazzella C, Costa C, Fabbrocini G et al (2016) Nevoid hyperkeratosis of the nipple mimicking a pigmented basal cell carcinoma. *JAAD Case Rep* 2:500–501
 37. Meissner K, Riviere A, Haupt G et al (1990) Study of neu-protein expression in mammary Paget's disease with and without underlying breast carcinoma and in extramammary Paget's disease. *Am J Pathol* 137:1305–1309
 38. Mirer E, El Sayed F, Ammouy A et al (2006) Treatment of mammary and extramammary Paget's skin disease with topical imiquimod. *J Dermatolog Treat* 17:167–171
 39. Mobini N (2009) Acantholytic anaplastic Paget's disease. *J Cutan Pathol* 36:374–380
 40. Nazzaro G, Coggi A, Gianotti R (2012) A 26-year-old man with an eczematous lesion on the nipple. *Arch Dermatol* 148:641–646
 41. Ozerdem U, Mcniff JM, Tavassoli FA (2016) Cytokeratin 7-negative mammary Paget's disease: a diagnostic pitfall. *Pathol Res Pract* 212:279–281
 42. Ozerdem U, Swistel A, Antonio LB et al (2014) Invasive Paget disease of the nipple: a brief review of the literature and report of the first case with axillary nodal metastases. *Int J Surg Pathol* 22:566–569
 43. Petersson F, Ivan D, Kazakov DV et al (2009) Pigmented Paget disease—a diagnostic pitfall mimicking melanoma. *Am J Dermatopathol* 31:223–226
 44. Pinerio A, Illana J, Martinez-Barba E et al (2005) Extramammary Paget's disease of the breast: an unusual location with prognostic implications. *Breast* 14:388–391
 45. Rayne SC, Santa Cruz DJ (1992) Anaplastic Paget's disease. *Am J Surg Pathol* 16:1085–1091
 46. Rupp NJ, Rodewald AK, Chiesa F et al (2017) Solid papillary carcinoma of the breast with an associated cytokeratin 7—negative Paget's disease of the nipple. Report of a first case. *Breast J* 24:637–641
 47. Saeed D, Shousha S (2014) Toker cells of the nipple are commonly associated with underlying sebaceous glands but not with lactiferous ducts. *J Clin Pathol* 67:1010–1012
 48. Saluja K, Sahoo S (2015) Invasive Paget disease of the nipple of luminal-B subtype with axillary lymph node metastasis in a 60-year-old white woman. *Lab Med* 46:332–337
 49. Sanders M, Lester S (2013) Paget disease of the breast with invasion from nipple skin into the dermis. *Arch Pathol Lab Med* 137:307
 50. Sanli H, Ekmekci P, Kusak F et al (2003) Hyperkeratosis of the nipple associated with chronic graft versus host disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Acta Derm Venereol* 83:385–386
 51. Schnitt S, Collins LC (2017) Biopsy interpretation of the breast, 3. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
 52. Seetharam S, Fentiman IS (2009) Paget's disease of the nipple. *Womens Health (Lond)* 5:397–402
 53. Shah N, Delost GR, Sharma TR et al (2019) Unilateral nipple hyperkeratosis. *JAAD Case Rep* 5:709–712
 54. Shousha S (2007) Glandular Paget's disease of the nipple. *Histopathology* 50:812–814
 55. Soler T, Lerin A, Serrano T et al (2011) Pigmented paget disease of the breast nipple with underlying infiltrating carcinoma: a case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 33:e54–57
 56. Song HS, Jung SE, Kim YC et al (2015) Nipple eczema, an indicative manifestation of atopic dermatitis? A clinical, histological, and immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 37:284–288
 57. Stone K, Wheeler A (2015) A review of anatomy, physiology, and benign pathology of the nipple. *Ann Surg Oncol* 22:3236–3240
 58. Toker C (1970) Clear cells of the nipple epidermis. *Cancer* 25:601–610
 59. Whitaker-Worth DL, Carlone V, Susser WS et al (2000) Dermatologic diseases of the breast and nipple. *J Am Acad Dermatol* 43:733–751 (quiz 752–734)
 60. Williamson JD, Colome MI, Sahin A et al (2000) Pagetoid bowen disease: a report of 2 cases that express cytokeratin 7. *Arch Pathol Lab Med* 124:427–430
 61. Yao DX, Hoda SA, Chiu A et al (2002) Intraepidermal cytokeratin 7 immunoreactive cells in the non-neoplastic nipple may represent interepithelial extension of lactiferous duct cells. *Histopathology* 40:230–236
 62. Yim JH, Wick MR, Philpott GW et al (1997) Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 4:287–292
 63. Yu Y, Sukhatme S, Loo DS (2009) Clear cell papulosis: a connection of clear cells to toker cells or paget disease. *Arch Dermatol* 145:1066–1068
 64. Zhao Y, Sun HF, Chen MT et al (2018) Clinicopathological characteristics and survival outcomes in Paget disease: a SEER population-based study. *Cancer Med* 7:2307–2318