

腋窝 Paget 病一例

王凯悦¹, 林晨², 潘桃², 张苏展¹

1. 浙江大学医学院附属第二医院恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室, 浙江 杭州 310009;
2. 浙江大学医学院附属第二医院乳腺外科, 浙江 杭州 310009

通信作者: 张苏展, E-mail: zuci@zju.edu.cn

关键词: 乳房外 Paget 病; 内分泌治疗; 激素受体; 病例报道

乳房外 Paget 病 (extramammary Paget's disease, EMPD) 是一种罕见的恶性肿瘤, 又称乳房外湿疹样癌。因 EMPD 的发病率较低, 临床表现与湿疹相似, 所以经常被误诊。EMPD 好发于大汗腺分布的部位如外生殖器, 少数见于会阴、肛周和腹股沟等部位, 腋窝和外耳道等病变部位在临床中更为少见。本文对 1 例腋窝 Paget 病作相关探讨分析。

1 病例资料

患者女性, 60 岁, 因发现左侧腋窝色素沉着伴瘙痒 2 年余就诊。患者最初发现左侧腋窝出现黄豆大小的色素沉着, 形似“黑痣”, 未予重视, 2 个月前患处皮肤出现瘙痒, 就诊于当地医院皮肤科, 诊断为“湿疹”, 予糖皮质激素药膏外用后色素沉着面积增大, 颜色加深 (图 1), 瘙痒症状未见明显好转。随后进行皮肤活检, 病理提示: EMPD。遂于 2019 年 6 月 24 日至本院门诊就诊, 经病理会诊: 可见皮肤表皮内肿瘤细胞呈巢团

状, 细胞核不规则, 核大异型。免疫组织化学检测结果: 雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阴性, 孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、雄激素受体 (androgen receptor, AR) 和 Cerb-B2 表达阳性, Ki-67 指数为 30%。黑色素 A(MelanA)、SRY-box10(SOX10) 和细胞角蛋白 5/6 (cytokeratin 5/6, CK5/6) 均为阴性。门诊拟腋窝 Paget 病收入病房, 入院后查体: 左侧腋窝色素沉着面积约 2 cm × 1.5 cm, 边界尚清, 表面有少量糜烂及结痂, 无明显渗出, 乳房及其余查体未见明显异常。实验室检查: 左侧锁骨上淋巴结 B 型超声可见多个低回声结节, 较大者约 1.3 cm × 0.5 cm, 边界可辨, 皮髓质分界不清, 结节内血流信号不明显。乳腺 B 型超声、钼靶、乳腺增强 MRI 及胸部 CT 检查均未提示其他相关病变。PET-CT 检查提示, 左腋窝皮肤局部糖代谢增高, 其最大标准化摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{max}) 为 2.38, 结合病理考虑为恶性病变。左侧锁骨上 (SUV_{max}=12.51)

breast: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(5): 1263-1275.

[25] Moo TA, Alabdulkareem H, Tam A, et al. Association between recurrence and re-excision for close and positive margins versus observation in patients with benign Phyllodes tumors[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(10): 3088-3092.

[26] Gnerlich JL, Williams RT, Yao K, et al. Utilization of radiotherapy for malignant Phyllodes tumors: analysis of the National Cancer Data Base, 1998-2009[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(4): 1222-1230.

[27] Boutrus RR, Khair S, Abdelazim Y, et al. Phyllodes tumors of the breast: Adjuvant radiation therapy revisited[J]. Breast, 2021, 58: 1-5.

[28] Zhao W, Tian Q, Zhao AD, et al. The role of adjuvant radiotherapy in patients with malignant Phyllodes tumor of the breast: a propensity-score matching analysis[J]. Breast Cancer, 2021, 28(1): 110-118.

[29] Yuniandini A, Hamdani W, Prihantono P, et al. A retrospective review of Phyllodes tumors of the breast from a single institution[J]. Breast Dis, 2021, 40(S1): S63-70.

(收稿日期: 2021-08-04)

和纵隔内多发淋巴结 ($SUV_{max}=8.24$) 需考虑转移可能。后行左锁骨上淋巴结穿刺, 病理检查提示: 肉芽肿性炎。结合临床症状、实验室检查、组织病理学及免疫组织化学检查结果, 该患者被诊断为原发腋窝 Paget 病。



图 1 腋窝 Paget 病患者左侧腋窝皮肤病变外观

结合患者意愿, 患者于 2019 年 7 月 15 日接受病灶的扩大切除及腋窝淋巴结清扫术, 术中冷冻切片病理检查提示, 上、下切缘均为阴性。病灶的术后诊断 (图 2) 与术前一致, 免疫组织化学检查结果: ER-, PR-, CK(AE1/AE3)+, CK7+, CK20-, 囊泡病液体蛋白 15 (gross cystic disease fluid protein 15, GCDFP-15)-, 低分子量细胞角蛋白 (low molecular weight cytokeratin, CAM5.2)+, 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 部分阳性, MelanA-, S-100-, 人类黑素瘤特异性单抗 45 (human melanoma black 45, HMB45)-, Ki-67 10%。术后患者 (已绝经) 每天服用依西美坦 25 mg 1 次, 在术后 27 个月的随访期间, 患者没有出现局部复发或其他新发肿瘤。

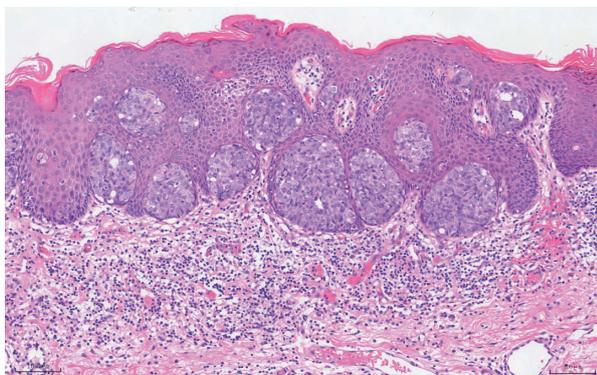


图 2 腋窝 Paget 病患者病灶的扩大切除术后病理检查结果 (HE × 100)

2 讨论

原发性 EMPD 是一种罕见的皮肤癌, 多以个案报道出现。其确切的起源仍存争议, 目前多认为是大汗腺来源, 但也可能与多潜能干细胞、表皮内角质形成细胞和 Tokel 细胞有关^[1]。通常认为 Paget 细胞中 GCDFP-15 阳性是提示汗腺来源的免疫表型^[2]。有 meta 分析总结了人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、ER、PR 和 AR 在 EMPD 中的表达, HER2 的表达率为 30%, ER 和 AR 的表达率分别为 13% 和 40%, PR 的表达率仅为 8%^[3]。本例患者的活检标本具有乳腺癌的免疫表型特征, 病理检查提示 PR、AR 和 Cerb-B2 呈阳性表达, 且 GCDFP-15 呈阴性。这在 EMPD 的免疫表型中非常少见, ER-PR+ 亚型在乳腺肿瘤的占比 <7%^[4]。副乳腺常见于腋窝, 在乳腺未退化或退化不完全时形成, 但该患者在影像及病理中均未发现副乳腺组织, 所以无法确认其是否与副乳腺相关。手术标本的免疫组织化学检查结果显示, ER 和 PR 均为阴性, 说明该患者的肿瘤内存在异质性, 而既往报道中尚未有提及 EMPD 中肿瘤内性激素受体 (hormone receptor, HR) 表达的异质性, 这也许是因为 EMPD 中 HR 的阳性率低, 而重复行免疫组织化学检查的更是少数。

EMPD 因其症状的非特异性而常被误诊为湿疹和真菌性感染等疾病。在治疗后症状没有改善的情况下会通过活检从而做出正确的诊断。病理是诊断的金标准, 免疫组织化学能准确区分 EMPD 与其他相似的皮肤恶性肿瘤, 并识别肿瘤的来源^[5]。EMPD 可能为某些恶性肿瘤的表皮转移, 故术前完整的全身检查非常重要。目前手术根治性切除是治疗局限性 EMPD 的主要方法^[6], 研究认为切缘与病灶边缘的距离 >1 cm 视为安全切除^[7]。但 Paget 细胞浸润深度往往大于可见肉眼的病变范围^[8], 术中冷冻切片病理检查及 Mohs (莫氏) 显微手术可有效降低切缘阳性相关的复发率^[9]。淋巴结转移是 EMPD 常见的转移途径, 前哨淋巴结活检对早期发现 EMPD 转移有临床意义^[10], 可以避免不必要的腋窝淋巴结清扫, 从而减少淋巴水肿等并发症的发生, 提高生活质量。

内分泌治疗、全身化疗和靶向治疗在 EMPD 中的应用都有少数报道。对于 HR 阳性患者, 辅助内分泌治疗可能起到预防复发和转移的作用, 且

是安全可耐受的, 但是否能够提高患者的生存率, 延长生存期将有待于进一步验证。日本的一项病例报道显示, 他莫西芬是一种安全有效的治疗 HR 表达阳性的转移性 EMPD 的药物^[11]。一项 meta 分析报道, AR 在 EMPD 中有较高的表达率, 抗雄激素治疗也许是治疗的一种新方法^[3]。此外, 许多研究表明, HER2 表达呈阳性的 EMPD 患者能够从靶向治疗中受益^[12]。因此, 靶向 HER2 治疗应被视为 HER2 表达阳性的晚期或转移性 EMPD 患者治疗的一种选择。化疗药物与靶向药物联合也可用于转移性 EMPD 的治疗^[13]。总体而言, EMPD 的预后较好, 尽管如此, EMPD 患者继发第二肿瘤的风险较普通人群增加, 所以应长期密切随访, 期间关注局部复发情况并警惕潜在的其他恶性肿瘤^[14]。

由于 EMPD 缺乏大样本量的随机对照研究, 目前尚无规范化的治疗指南, 激光治疗、冷冻治疗和其他药物治疗方法也在研究中, 仍需进一步探索最佳的治疗方法。

参考文献:

- [1] Kibbi N, Owen JL, Worley B, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for extramammary Paget disease[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(4): 618–628.
- [2] 石丽君, 高宇, 曹爱华. 乳房外 Paget 病 16 例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(1): 93–95.
- [3] Angelico G, Santoro A, Inzani F, et al. Hormonal environment and HER2 status in extra-mammary Paget's disease (eMPD): a systematic literature review and meta-analysis with clinical considerations[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(12): 1040.
- [4] 蓝艳丹, 胡跃. 哌柏西利治疗激素受体阳性转移性乳腺癌的单中心真实世界研究[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(5): 397–402.
- [5] Hikita T, Ohtsuki Y, Maeda T, et al. Immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization studies on noninvasive and invasive extramammary Paget's disease[J]. *Int J Surg Pathol*, 2012, 20(5): 441–448.
- [6] Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007, 21(5): 581–590.
- [7] Kaku-Ito Y, Ito T, Tsuji G, et al. Evaluation of mapping biopsies for extramammary Paget disease: a retrospective study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(6): 1171–1177.
- [8] Fan LL, Zhu J, Tao X, et al. Intraepithelial extramammary Paget's disease of the vulva: the clinicopathological characteristics, management, and outcome in a study of 18 female patients[J]. *Dermatol Surg*, 2016, 42(10): 1142–1146.
- [9] Damavandy AA, Terushkin V, Zitelli JA, et al. Intraoperative immunostaining for cytokeratin-7 during mohs micrographic surgery demonstrates low local recurrence rates in extramammary Paget's disease[J]. *Dermatol Surg*, 2018, 44(3): 354–364.
- [10] Kusatake K, Harada Y, Mizumoto K, et al. Usefulness of sentinel lymph node biopsy for the detection of metastasis in the early stage of extramammary Paget's disease[J]. *Eur J Dermatol*, 2015, 25(2): 156–161.
- [11] Isomoto K, Haratani K, Watanabe S, et al. Successful treatment of a case of hormone receptor-positive metastatic extramammary Paget disease with tamoxifen[J]. *Invest New Drugs*, 2022, 40(1): 194–197.
- [12] Plaza JA, Torres-Cabala C, Ivan D, et al. HER-2/neu expression in extramammary Paget disease: a clinicopathologic and immunohistochemistry study of 47 cases with and without underlying malignancy[J]. *J Cutan Pathol*, 2009, 36(7): 729–733.
- [13] Oashi K, Tsutsumida A, Namikawa K, et al. Combination chemotherapy for metastatic extramammary Paget disease[J]. *Br J Dermatol*, 2014, 170(6): 1354–1357.
- [14] van der Zwan JM, Siesling S, Blokx WA, et al. Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(3): 214–221.

(收稿日期: 2022-02-24)