



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.026
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3862.shtml

· 简要论著 ·

肛周 Paget 病伴腺癌 1 例并文献复习

沈璟, 张勤

(中国人民解放军第四〇一医院 普通外科, 山东 青岛 266071)

摘要

目的: 复习肛周 Paget 病伴腺癌 1 例并探讨肛周 Paget 病的诊疗进展。

方法: 回顾 2013 年 3 月收治 1 例 81 岁女性治疗过程, 并复习相关文献。

结果: 患者行一期经腹会阴联合切除, 术后随访 6 个月未见复发。肛周 Paget 病是乳腺外 Paget 病的一种罕见表型, 其诊断主要依靠病理及免疫组化检查。最常用于诊断的免疫标记物是 CK7、CK20、GCDFP-15、HMB45、CAM 5.2、c-erb、S100 protein 和 EMA。肛周 Paget 病的治疗取决于局部侵袭的广度和深度, 区域淋巴结受侵程度及全身播散情况, 分为局部切除、局部扩大切除、腹会阴联合切除和 / 或腹股沟淋巴结清扫、放疗、化疗、局部姑息治疗等。

结论: 肛周 Paget 病临床极为罕见, 诊断及治疗有待制定统一标准。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(4):527-529]

关键词

肛门疾病; Paget 病; 腺癌; 病例报告; 综述文献

中图分类号: R657.1

肛周 Paget 病 (perianal Paget's disease, pPD) 是乳腺外 Paget 病的一种罕见表型, 由 Darier 和 Coquilhard 在 1893 年首次报道, 近 20 年报道约 200 例。现将我院收治 1 例报告如下, 并结合文献探讨肛周 Paget 病的诊疗进展。

1 临床资料

患者 女, 81 岁。因“肛周肿物伴排便不畅 9 个月余”于 2013 年 3 月 29 日入院。直肠指检: 肛门 9~12 点齿状线下见约 3 cm 大小肿物呈灰白色, 形态不规则, 质硬伴压痛, 肛门受压狭窄, 指检无法进行; 指套无染血。病理活检示: (肛管) 送检少许鳞状上皮黏膜, 见较多炎细胞浸润, 内仅见 1 个腺体, 形态欠规整, 上皮细胞核大深染, 核仁明显, 示异型增生, 不排除高分化腺癌。腹部 CT 提示: 肛周可见不规则形片状稍低密度影, 大小约 2.1 cm × 2.6 cm, CT 值约 20 HU 左右, 肝脾未见明显异常, 腹股沟淋巴结及盆腔淋巴结未见明显

肿大 (图 1)。肿瘤标志物 CEA 等阴性。2013 年 4 月 7 日在连续硬膜外麻醉下行局部切除后快速冷冻切片报告示: 肛管黏液腺癌, 遂行经腹会阴联合根治术。术后病理: (肛管) Paget 病伴黏液腺癌 (4 cm × 3 cm), 少部分为高分化腺癌 (1.9 cm × 1.2 cm × 1.1 cm), 癌组织未侵及切缘, 肠系膜淋巴结 0/17 未见癌转移 (图 2)。免疫组化及药敏: 癌细胞呈 CK20(+), Pgp(-), TS(-), MRP(+/-), TOP2A 分级 II 级, EGFR 灶状(+), HER-2 灶状(+), ERCC1(+++), GST-π(+), K-ras(+)。术后 10 d 康复出院, 随访 6 个月未见复发。



图 1 腹部 CT (箭头处为肛管病变)

收稿日期: 2013-10-10; 修订日期: 2014-03-26。

作者简介: 沈璟, 中国人民解放军第四〇一医院主治医师, 主要从事胃肠外科方面的研究。

通信作者: 张勤, Email: tatata1202@163.com

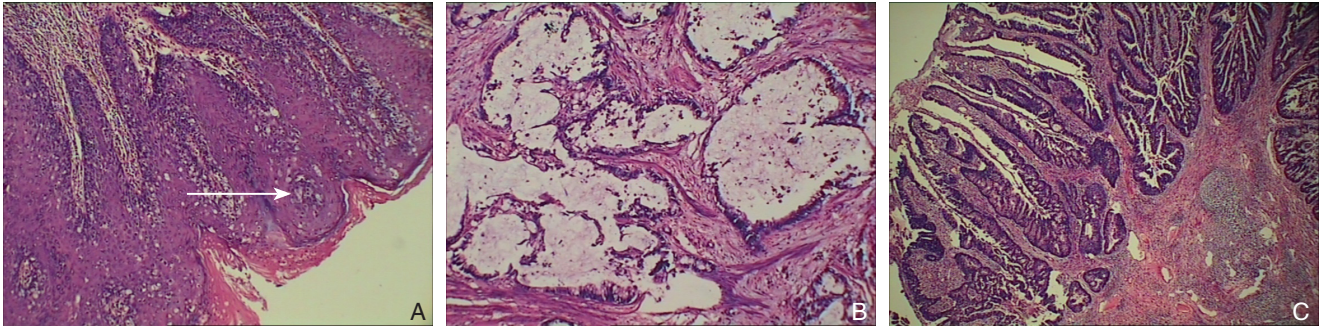


图 2 光镜病理 A: Paget 细胞 (HE × 100); B: 黏液腺癌病灶 (HE × 40); C: 高分化腺癌病灶 (HE × 100)

2 结果

2.1 发病特点

pPD 发病率很低, 在乳腺外 Paget 病中约占 20%, 在肛门疾病中少于 1%, 在所有 Paget 病中少于 6.5%^[1]。肛周 Paget 病伴发恶性肿瘤的发生率在 33%~86%。病变好发于 60~70 岁, 平均发病年龄 63 岁。男女均可发病, 好发于绝经后的白种人。常见累及区域为女性外阴、会阴部、肛周、阴囊、阴茎、或耻骨区域。淋巴转移常累及腹股沟、直肠周围、腹膜后、髂骨、主动脉周围淋巴结。远处转移会主要累及肝脏、骨、肺和肾上腺。因为文献中的数据非常少, pPD 的预后很难评价。目前, 最有代表性的 Cleveland 医学中心、Sloan-Kettering 癌症中心和梅奥诊所提出 5 年总生存率 60%^[3]。

2.2 临床表现及诊断

大体上, pPD 常为肛周湿疹样的皮损, 边界清晰, 表面潮湿和微红色, 鱼鳞状浸润至肛管边缘。症状常常不典型, 如瘙痒, 灼热感, 分泌物和出血, 常被诊断为良性皮肤病。因此, 任何肛周湿疹性皮炎, 或在局部治疗后无效的皮损, 需要进行活检。

pPD 的诊断主要依靠病理及免疫组化检查。大体组织学上, Paget 细胞是一类大细胞, 含灰白色的透明胞质, 大圆深染的细胞核, 以派杰样簇状或巢状分布。最常用于诊断的免疫标记物是 cytokeratin 7 (CK7), CK20, gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFFP-15), HMB45, anticytokeratin (CAM 5.2), c-erb, S100 protein, 和 epithelial membrane antigen (EMA)。其中 PAS 染色能区分唾液黏蛋白, 用以和 Bowen 病相区分; GCDFFP15 是一个顶分泌来源标志物, 提示 pPD 是否合并潜在的恶性肿瘤; S100 和 HMB45 能区分 pPD 和原位的类 Paget 样恶性黑色素瘤, 黑色素细胞在此类染色中为阳性^[4]。

2.3 治疗方法

pPD 的治疗取决于局部侵袭的广度和深度, 区域淋巴结受侵程度及全身播散情况。有学者^[4]把此病分为 4 期, 根据分期采取相应的治疗措施 (表 1)。

表 1 肛周 pPD 的分期与治疗

分期	定义	治疗方案
I	Paget 细胞存在于肛周表皮及附件无原发癌	局部扩大切除
II _A	表皮 paget 病并发附件癌	局部扩大切除
II _B	表皮 paget 病并发肛管直肠腺癌	腹会阴联合切除
III	Paget 病合并癌转移至区域淋巴结	腹股沟淋巴结清扫和腹会阴联合切除 / 局部扩大切除
IV	Paget 病合并癌广泛远处转移	化疗、放疗、局部姑息治疗

局部切除 (手术切除边缘肉眼观切净) 可作为无侵袭 pPD 的治疗尝试, 但因为 Paget 细胞可以在水平或垂直转移, 切除后局部复发率 40% 左右^[5]。扩大切除 (手术切除边缘 >1 cm) 并保留括约肌, 比 LE 治疗的存活率高。之前很多文献推荐扩大切除需要切除受累及的皮肤全层以远 3 cm^[6]。然而, Murata 等^[7]的报道挑战了 3 cm 法则, 他们建议如果能做到术前合适的皮肤处理及仔细参考病理结果区分侵袭层次, 切除皮损边界以远 1 cm 也是可行的。为达到这个目的, 精确的术前组织学检查需要包括在病损的 4 个象限和多处穿刺活检来确定可能的侵袭边界。术中冷冻切片分析切除边缘能降低边界受累及的情况, 减小局部复发率^[8-9]。但有时候会出现术中冷冻边界假阴性的情况。这部分原因应归结于 pPD 是多中心的特性及时间限制了术中评估的彻底性。Fishman 等^[10]发现使用冷冻切片分析来确定手术边界和目测确定边界无统计学差异, 而且边界情况并不能预测局部复发。因此, 对切除边缘阳性是否能影响该病的进展这个问题, 如侵袭 <1 mm 并不影响预后^[11]。

另一个重要问题是肛管切除的范围。齿线被认为是肛周皮肤到肛管黏膜的上皮移行区界线。正因如此,切除齿线上直肠黏膜 1 cm,对局部广泛切除非侵袭性病例是必须的^[9]。在非侵袭性病例累及肛管未侵及齿线,切除肛管黏膜至齿线上 2 cm,保留肛门括约肌。缺失的黏膜,使用直肠黏膜下拉后覆盖。Sasaki 等^[12]报道在肿瘤累及齿线,必须切除齿线上 4.5 cm 的直肠黏膜。

在局部侵袭时,占大约 40% pPD 可尝试经腹联合会阴切除或联合多形式化疗^[6]。如果潜在癌,预后会很差,需要广泛局部切除表皮层。一些研究建议扩大切除,在一些极端广泛转移病例实施包括盆腔脏器切除^[6]。如累及腹股沟(III期)或真皮转移,可行淋巴结清扫。

其他非手术和可选择的治疗方法也有报道,目的是降低复发率。放射治疗建议用于首次、辅助或补救治疗^[13-14]。化放疗和或全身化疗用于侵袭性疾病,或并发腺癌^[15]。免疫反应调节剂咪喹莫特或化疗药物 5-FU 和博来霉素也用于治疗非侵袭性或复发 pPD^[16-18]。光动力治疗是有希望的治疗方法,合适的波长能选择性破坏光敏化底物(5-氨基乙酰丙酸,甲基氨基酮戊酸盐)的细胞^[19]。因为 pPD 罕见,所有这些可选择的治疗方法尚未进行随机研究,治疗效果尚不确定,治疗的选择主要取决于疾病的部位和侵犯的程度。

参考文献

- [1] Minicozzi A, Borzellino G, Momo R, et al. Perianal Paget's disease: presentation of six cases and literature review[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2010, 25(1):1-7.
- [2] Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007, 21(5):581-590.
- [3] Vergati M, Filingeri V, Palmieri G, et al. Perianal Paget's disease: a case report and literature review[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(10):4461-4465.
- [4] Mehta NJ, Torno R, Sorra T. Extramammary Paget's disease[J]. *South Med J*, 2000, 93(7):713-715.
- [5] Ishida-Yamamoto A, Sato K, Wada T, et al. Fibroepithelioma-like changes occurring in perianal Paget's disease with rectal mucinous carcinoma: case report and review of 49 cases of extramammary Paget's disease[J]. *J Cutan Pathol*, 2002, 29(3):185-189.
- [6] McCarter MD, Quan SH, Busam K, et al. Long-term outcome of perianal Paget's disease[J]. *Dis Colon Rectum*, 2003, 46(5):612-616.
- [7] Murata Y, Kumano K. Extramammary Paget's disease of the genitalia with clinically clear margins can be adequately resected with 1 cm margin[J]. *Eur J Dermatol*, 2005, 15(3):168-170.
- [8] Tulchinsky H, Zmora O, Brazowski E, et al. Extramammary Paget's disease of the perianal region[J]. *Colorectal Dis*, 2004, 6(3):206-209.
- [9] Ng LG, Yip SK, Tan PH. Extramammary Paget's disease of scrotum[J]. *Urology*, 2001, 58(1):105.
- [10] Fishman DA, Chambers SK, Schwartz PE, et al. Extramammary Paget's disease of the vulva[J]. *Gynecol Oncol*, 1995, 56(2):266-270.
- [11] Goldblum JR, Hart WR. Vulvar Paget's disease: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 1997, 21(10):1178-1187.
- [12] Sasaki K, Nozaki M, Kikutchi Y, et al. Reconstruction of perianal skin defect using a V-Y advancement of bilateral gluteus maximus musculocutaneous flaps: reconstruction considering anal cleft and anal function[J]. *Br J Plast Surg*, 1999, 52(6):471-475.
- [13] Hata M, Omura M, Koike I, et al. Role of radiotherapy as curative treatment of extramammary Paget's disease[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(1):47-54.
- [14] Brown RS, Lankester KJ, McCormack M, et al. Radiotherapy for perianal Paget's disease[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2002, 14(4):272-284.
- [15] Watanabe Y, Hoshiai H, Ueda H, et al. Low-dose mitomycin C, etoposide, and cisplatin for invasive vulvar Paget's disease[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2002, 12(3):304-307.
- [16] Del Castillo LF, Garcia C, Schoendorff C, et al. Spontaneous apparent clinical resolution with histologic persistence of a case of extramammary Paget's disease: response to topical 5-fluorouracil[J]. *Cutis*, 2000, 65(5):331-333.
- [17] 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]. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 47(4 Suppl):S229-235.
- [18] Mirer E, El Sayed F, Ammouy A, et al. Treatment of mammary and extramammary Paget's skin disease with topical imiquimod[J]. *J Dermatolog Treat*, 2006, 17(3):167-171.
- [19] Nardelli AA, Stafinski T, Menon D. Effectiveness of photodynamic therapy for mammary and extra-mammary Paget's disease: a state of the science review[J]. *BMC Dermatol*, 2011, 11:13. doi: 10.1186/1471-5945-11-13.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 沈璟,张勤. 肛周 Paget 病伴腺癌 1 例并文献复习[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(4):527-529. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.026

Cite this article as: SHEN J, ZHANG Q. Perianal Paget's disease combined with adenocarcinoma: a case report and literature review[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(4):527-529. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.026