

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.040

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.040>

外阴Paget's病放射治疗1例并文献复习

安义均¹, 罗丹², 赵玉涛¹, 余立丹³, 杨毅¹(昆明医科大学 1. 第三附属医院放疗科, 昆明 650118;
2. 第三附属医院病理科, 昆明 650118; 3. 研究生院, 昆明 650500)

[摘要] 外阴Paget's病是一种罕见疾病, 其临床症状无特异, 易被误诊、漏诊。对外阴Paget's病的诊断应结合患者症状、影像学表现及病理检查等。手术治疗是首选治疗方式, 无法手术的患者放疗是其重要的治疗手段。

[关键词] 外阴Paget's病; 诊治; 放射治疗

Radiotherapy of vulvar Paget's disease: a case report and literature review

AN Yijun¹, LUO Dan², ZHAO Yutao¹, YU Lidan³, YANG Yi¹(1. Department of Radiation Oncology, Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118;
2. Department of Pathology, Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118;
3. Graduate School, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

Abstract The vulvar Paget's disease is a rare disease without specific clinical symptoms. The vulvar Paget's disease is easily misdiagnosed and missed diagnosis. Diagnosis of the Vulvar Paget's disease should be based on symptoms, imaging manifestations and pathology. Surgery is the first choice for the patients with vulvar Paget's disease. Radiotherapy is an important treatment method to the inoperable patients.

Keywords vulvar Paget's disease; diagnosis and treatment; radiotherapy

外阴Paget's病是一种罕见的妇科肿瘤性疾病, 其临床表现多样, 诊断主要依靠病理学检查, 手术治疗是其首选治疗方式。对于不愿手术或无法手术的患者, 放射治疗(以下简称放疗)是其重要治疗方法, 经与患者沟通并取得同意后现将昆明医科大学第三附属医院收治的1名外阴Paget's病患者基本诊治过程及相关文献复习报告如下。

1 病例资料

1.1 病史

患者女, 71岁, 因“外阴瘙痒2年余”于2016年10月18日入院, 患者诉近2年来反复出现外阴瘙痒, 多次外院就诊被误诊为“老年性阴道炎”, 予以丙酸睾酮及地塞米松软膏外用后

收稿日期 (Date of reception): 2017-05-30

通信作者 (Corresponding author): 杨毅, Email: yiyangkm@sina.com

症状可稍好转, 于2016年8月再次外院就诊时建议外阴活检。病理检查提示: 外阴 Paget's 病。患者为进一步治疗于2016年9月21日至昆明医科大学第三附属医院妇科门诊就诊, 建议再次病理检查以明确诊断, 后门诊行阴道镜检查提示: 外阴萎缩, 双侧大阴唇前部、唇间沟见醋白, 局部稍高出皮肤, 范围约2 cm × 2 cm, 小阴唇内侧后联合见醋白。门诊行病理检查示: 鳞状上皮重度不典型增生; 加行免疫组织化学检查示: CK5/6(-), LCK(+), H-CK(-), P63(-), CK(+), 结合HE染色及免疫组织化学结果支持外阴 Paget's 病(图1)。门诊心脏超声: 左心增大, 左室明显, 二尖瓣少至中等量返流; 左室壁弥漫性运动减低, 左室收缩功能指标明显减低[左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF) 25%]; 左室舒张功能减低。明确诊断为: 外阴 Paget's 病。考虑患者年龄大、心脏功能差, 手术风险大, 建议行根治性放疗, 故于2016年10月18日入放疗科行放疗。患者既往有“扩张性心肌病”病史7年, 长

期服用抗心力衰竭药物(具体不详)。入院体格检查: 生命体征平稳, 心界向两侧扩大, 肺部及腹部未见异常。妇科检查示外阴双侧大阴唇片状增厚, 呈苔藓样改变, 范围约2 cm, 阴道通畅, 宫颈光滑未见糜烂及赘生物。入院诊断: 1) 外阴 Paget's 病; 2) 扩张性心肌病; 3) 慢性心力衰竭, 心功能III级[美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)分级]。

1.2 辅助检查

入院后完善相关检查: CT示外阴软组织局部增厚(图2), 必要时行MRI检查(考虑患者体内有节育环, 未行MRI检查)。心电图示完全性左束支阻滞。肿瘤标志物: 糖类抗原72-4为11.17。血常规、肝肾功能基本正常。

1.3 治疗经过

排除放疗禁忌后于2016年10月18日至2016年12月13日期间在放疗科行根治性放射治疗及相关辅助治疗。

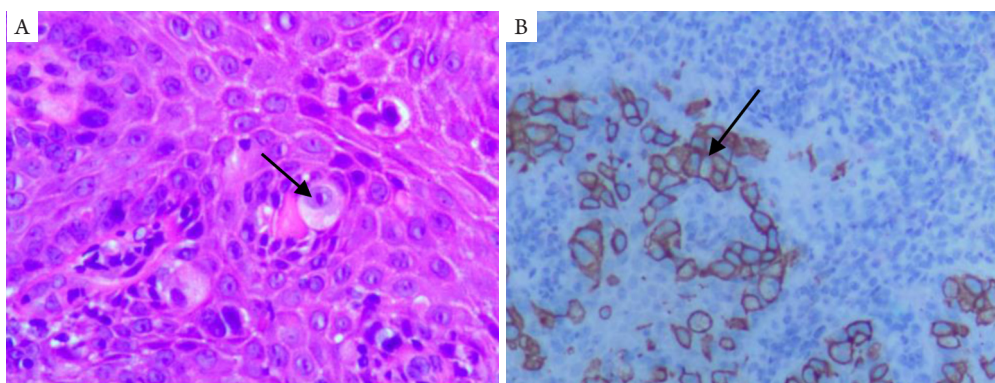


图1 外阴 Paget's 病患者病理图像

Figure 1 Histopathological images of patient with vulvar Paget's disease

(A) 镜下可见单个或成群的圆形或卵圆形 Paget 细胞(箭头所示)弥漫分布于表皮全层, 以中层和基底层多见。瘤细胞体积明显大于周围角化细胞, 细胞胞质丰富, 呈透明或浅嗜伊红色。核大, 有异性, 核膜清楚, 核仁明显, 可见核分裂(HE, × 200); (B) 免疫组织化学示 CK 阳性(箭头所示, ISH, × 200)。

(A) Single or grouped Paget cells (shown as arrow) in circular or oval shape were diffusely distributed in the whole layer of epidermis, mainly in the middle layer and basal layer under microscope. The volume of tumor cells was obviously larger than the surrounding keratinocytes. The rich cytoplasm of tumor cells was transparent or slightly eosinophilic. Large, atypical nuclei and nuclear division were observed, with clear nuclear membrane and obvious nucleoli (HE, × 200); (B) Result of immunohistochemistry indicated that CK was positive (shown as arrow, ISH, × 200).



图2 CT平扫示外阴局部软组织增厚

Figure 2 Computed tomography plain scan mainly showed the vulva soft tissue was thickening

静态调强放疗：采用热塑体膜固定下CT扫描，将扫描CT图像上传至pinnacle计划系统进行靶区勾画。结合妇检及辅助检查结果确定肿瘤大体靶区(gross tumor volume, GTV)，本例患者主要包括双侧大阴唇病变区域；由于外阴Paget's病易沿着上皮迁移，故本例患者临床肿瘤靶区(clinical tumor volume, CTV)在GTV的基础上外扩2 cm同时包括双侧腹股沟区域作为预防性照射区域，但不包括肌肉、骨骼等组织；计划靶区(planning tumor volume, PTV)包括CTV+器官运动及摆位误差，本病例在CTV基础上外扩0.5 mm形成PTV。同时勾画相邻区域危及器官：膀胱、直肠、小肠、股骨头等。勾画完成后物理师进行计划设计，采用6 MV X线五野静态调强放疗，PTV总剂量4 500 cGy/25次，180 cGy/次，5周完成。后采用9 Mev-电子线源皮距照射局部加量，照射范围包括整个外阴区，总剂量600 cGy/2次，300 cGy/次，2 d完成。

放疗过程中无明显不适，每周复查血常规及肝肾功能无明显异常，病情平稳予以出院，现随访中。

2 讨论

Paget's病是Jmaes Paget^[1]于1874年首先在乳腺发现并记录的一种罕见疾病。乳外Paget's好发于有毛发覆盖的腋窝、生殖器等部位，在骨、宫颈、肛门等部位也有报道。部分患者可能出现腋窝、生殖器、脐部等多中心病变同时存在^[2]。外阴Paget's病约占外阴恶性肿瘤的1%~2%^[3]，发病患者多为50岁以上绝经后的老年妇女^[4]。起病过程隐匿、进展缓慢、无特异性临床症状，主要表现为外阴瘙痒、烧灼感、流液等，部分患者可无明

显临床症状，外阴外观可呈红斑、苔藓样变、湿疹样变、局部皮肤过度角化、糜烂等多种形态改变，易被误诊为老年性阴道炎、外阴湿疹、恶性黑色素瘤等疾病。其临床预后与肿瘤切缘结果、肿瘤浸润深度(1 mm为界)、是否伴有淋巴结转移及治疗方式等多种因素有关^[5-6]。根据肿瘤是否浸润将其分为浸润性与非浸润性外阴Paget's病，发病率前者约为后者两倍，浸润性外阴Paget's病术后阳性切缘可能性大，复发常见，预后相对较差。

根据肿瘤细胞起源不同，外阴Paget's病分为原发性与继发性。原发性外阴Paget's病指起源于上皮内附件的恶性肿瘤，而继发性外阴Paget's病主要从临近的胃肠道及泌尿生殖道等区域扩散而来的上皮内癌。目前对于外阴Paget's病等乳外Paget's病具体发病机制不清楚，而其特征性细胞Paget细胞的起源有如下猜测^[7]：1)可能起源于表皮内的附属结构，如顶泌汗腺(大汗腺)、表皮基底层的多能干细胞及毛囊漏斗部的干细胞；2)也有研究^[7]表明TOKER细胞可能是导致乳外Paget's病的重要细胞。

外阴病变病理组织学活检是外阴Paget's病首选诊断方法，而组织学检查发现表皮及附件内见到Paget细胞是确诊外阴Paget's病的金标准，Paget细胞主要表现为：核大、可见胞浆空泡化，黏蛋白含量高，PAS染色阳性的圆形非典型细胞^[8-9]，对于常规病理无法诊断的患者可进一步行免疫组织化学协助诊断，而典型的Paget细胞免疫组织化学主要表现为大小汗腺标志物阳性，即包括：细胞角蛋白7(cytokeratin 7, CK7)、巨囊性病液体蛋白-15(gross cystic disease fluid protein 15, GCDFFP-15)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)等^[10]，Ki-67与Cyclin D1表达情况有助于鉴别浸润性和原位外阴Paget's病^[11]。而有研究^[12]表明P63表达与否则可作为鉴别原发与继发的重要方法。另据报道^[13]高达50%~60%的乳外Paget's病患者存在HER-2过表达或基因扩增，且HER-2过表达(+++)患者往往提示肿瘤呈浸润性发展及淋巴结转移可能^[14]，预后也相对更差。对于不愿行活组织检查或疾病筛查及复查的患者细胞学检查也是一种选择。在影像学方面CT，MRI和PET-CT等可协助诊断，PET-CT对于评估外阴Paget's病淋巴结受累情况价值较高。

因外阴Paget's病临床症状无特异性或无明显症状，需与外阴湿疹、阴道念珠菌病、外阴各种真菌病、老年性阴道炎等疾病鉴别，在病理上需

与具有Paget样细胞的疾病相鉴别, 包括恶性黑色素瘤、皮脂腺瘤、皮肤T细胞淋巴瘤等^[15]。故对于外阴Paget's病诊断应结合患者症状、体征、病理检查及其他辅助检查。

目前对于外阴Paget's病主要治疗手段仍然是外科手术, 手术方式需根据肿瘤侵犯范围具体制定, 包括局部切除、广泛扩大切除、微创等手术方式。因肿瘤细胞易沿着上皮迁徙的特性, 行手术治疗时需将肉眼可见病灶以外1~2 cm甚至更远距离纳入手术范围以减少阳性切缘的发生^[16]。由于传统手术切除范围较广、损伤大且术后并发症多, 现有专家^[17-18]提出在满足1 cm安全切缘的条件下行Mohs微创手术联合术后辅助放疗, 其疗效无影响, 且有助于患者快速恢复及对美观影响较小。

尽管手术治疗是该病的首选治疗方式, 但由于Paget's病易沿着皮下迁移, 肿瘤周围常存在卫星病灶, 实际肿瘤范围往往超过肉眼所见, 导致患者阳性切缘发生率高, 术后复发率高(20%~60%); 同时手术创伤大, 术后严重影响患者外阴部美观及功能, 所以目前越来越多研究集中于微创加放疗的联合治疗模式。对于有术后高危复发因素的患者, 如同时伴有腺癌、淋巴结转移、切缘阳性、多灶性病变、Ki-67及HER-2高表达^[19]等, 建议行术后辅助放疗以减少复发。而对于无法耐受手术或不愿接受手术的患者放疗更是其主要治疗手段。放疗照射范围需包括肉眼可见肿瘤及周围2~5 cm的区域, 对于肿瘤浸润真皮层或腹股沟区, 及盆腔淋巴结有明确肿瘤转移证据的患者需考虑行区域淋巴结预防性照射^[20]。目前尚无较统一的推荐照射剂量, 根据已有的研究经验^[21]建议照射总剂量约达到50 Gy可能比较合适, 因外阴Paget's病病变多在表浅, 目前多采用X线与电子线混合照射以提高皮肤表面剂量。

单独化疗无法彻底治愈乳外Paget's病, 目前主要应用于术后辅助治疗及晚期患者, 以达到降低复发、减少肿瘤负荷、延长生存期等目的。由于外阴Paget's病患者发病年龄较高, 多合并有其他疾病, 许多患者无法耐受标准方案的化疗。小剂量的PF方案联合化疗(铂类联合5-FU)在不明显影响患者生活质量的同时, 能延长患者生存期, 被认为可作为乳外Paget's患者的首选化疗方案^[22]。

咪喹莫特^[23]作为一种新型免疫调节剂通过调节细胞免疫而起到抗肿瘤作用, 其主要作用机制是通过与单核巨噬细胞、朗格汉斯细胞、树突状细胞等细胞表面Toll样受体相结合, 引起相应细胞

释放多种细胞因子诱导上皮细胞凋亡。作为一种局部用药, 咪喹莫特具有治疗有效率高、全身反应较少等优点, 被广泛应用于原发或复发的外阴Paget's病患者。

对HER-2过表达或基因扩增阳性的外阴Paget's病患者, 曲妥珠单抗单药或联合紫杉类化疗是备选治疗方案之一^[24], 可以提高患者总体生存率, 且不良反应较少, 特别是对于有高复发风险及其他治疗失败后复发的患者。

外阴Paget's病是一种低度恶性的罕见肿瘤性疾病。临床症状无特异性, 易被漏诊及误诊为其他妇科疾病。主要诊断方法为病理组织学检查。手术切除是首选的治疗方法, 而放疗、化疗、免疫治疗及靶向治疗等越来越多运用到外阴Paget's病的综合治疗中, 特别是对于无法手术或复发的患者具有重要的治疗作用。本病例通过根治性放疗使患者临床症状改善, 暂未见复发征象, 但观察时间较短, 存在一定的局限性, 需要进一步延长观察时间以明确疗效。

参考文献

1. Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland[J]. St Barth Hosp Rep, 1874, 10: 87-89.
2. Abe S, Kabashima K, Nishio D, et al. Quadruple Extra-mammary Paget's disease[J]. Acta Derm Venereol, 2007, 87(1): 80-81.
3. Lam C, Funaro D. Extramammary Paget's disease: summary of current knowledge[J]. Dermatol Clin, 2010, 28(4): 807-826.
4. Fan L, 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.
5. Shaco-Levy R, Bean SM, Vollmer RT, et al. Paget disease of the vulva: a study of 56 cases[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 149(1): 86-91.
6. Mendivil AA, Abaid L, Epstein HD, et al. Paget's disease of the vulva: a clinicopathologic institutional review[J]. Int J Clin Oncol, 2012, 17(6): 569-574.
7. Willman JH, Golitz LE, Fitzpatrick JE. Vulvar clear cells of Tokier: precursors of extramammary Paget's disease[J]. Am J Dermatopathol, 2005, 27(3): 185-188.
8. Gonçalves Amorim A, Batista Fraga Mendes B, et al. Paget Disease of the Vulva: Diagnosis by Immunohistochemistry[J]. Case Rep Dermatol Med, 2015, 2015: 162483.
9. Gilliland K, Knapik J, Wilkinson EJ. Cytology of vulvar/vaginal paget

- disease: report of a case and review of the literature[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2013, 17(4): e26-e30.
10. Shaco-Levy R, Bean SM, Vollmer RT, et al. Paget disease of the vulva: a histologic study of 56 cases correlating pathologic features and disease course[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2010, 29(1): 69-78.
 11. Aoyagi S, Akiyama M, Shimizu H. High expression of Ki-67 and cyclin D1 in invasive extramammary Paget's disease[J]. *J Dermatol Sci*, 2008, 50(3): 177-184.
 12. Yanai H, Takahashi N, Omori M, et al. Immunohistochemistry of p63 in primary and secondary vulvar Paget's disease[J]. *Pathol Int*, 2008, 58(10): 648-651.
 13. Richter CE, Hui P, Buza N, et al. HER-2/NEU overexpression in vulvar Paget disease: the Yale experience[J]. *J Clin Pathol*, 2010, 63(6): 544-547.
 14. Masuguchi S, Jinnin M, Fukushima S, et al. The expression of HER-2 in extramammary Paget's disease[J]. *Biosci Trends*, 2011, 5(4): 151-155.
 15. van der Linden M, Meeuwis KA, Bulten J, et al. Paget disease of the vulva[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 101: 60-74.
 16. Kyriazanos ID, Stamos NP, Miliadis L, et al. Extra-mammary Paget's disease of the perianal region: a review of the literature emphasizing the operative management technique[J]. *Surg Oncol*, 2011, 20(2): e61-e71.
 17. Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA. Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 51(5): 767-773.
 18. Jeon MS, Jung GY, Lee JH, et al. Extramammary Paget disease of the vulva: minimal excision with adjuvant radiation treatment for optimal aesthetic results[J]. *Tumori*, 2016, 102(Suppl 2): 84-86.
 19. Tolia M, Tsoukalas N, Sofoudis C, et al. Primary extramammary invasive Paget's vulvar disease: what is the standard, what are the challenges and what is the future for radiotherapy?[J]. *BMC cancer*, 2016, 16(1): 563.
 20. 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.
 21. Itonaga T, Nakayama H, Okubo M, et al. Radiotherapy in patients with extramammary Paget's disease--our own experience and review of the literature[J]. *Oncol Res Treat*, 2014, 37(1/2): 18-22.
 22. Tokuda Y, Arakura F, Uhara H. Combination chemotherapy of low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced extramammary Paget's disease[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(1): 194-197.
 23. Machida H, Moeini A, Roman LD, et al. Effects of imiquimod on vulvar Paget's disease: A systematic review of literature[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 139(1): 165-171.
 24. Karam A, Berek JS, Stenson A, et al. HER-2/neu targeting for recurrent vulvar Paget's disease: a case report and literature review[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(3): 568-571.

本文引用: 安义均, 罗丹, 赵玉涛, 余立丹, 杨毅. 外阴Paget's病放射治疗1例并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(9): 2004-2008. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.040

Cite this article as: AN Yijun, LUO Dan, ZHAO Yutao, YU Lidan, YANG Yi. Radiotherapy of vulvar Paget's disease: a case report and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(9): 2004-2008. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.040