

论著 • 临床研究

外阴佩吉特病伴腺癌 1 例并文献复习^{*}王 希^{1,2}, 张伶俐^{1,2△}, 陈 云², 颜乐融³(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药高等专科学校附属第一医院/
湖南省直中医医院妇科, 湖南 株洲 412000; 3. 湘南学院, 湖南 郴州 423000)

[摘要] 外阴佩吉特(Paget)病(VPD)是一种极为罕见的妇科恶性肿瘤,因其发病率低及临床症状不典型,故治疗缺乏循证医学证据。该文报道 1 例 VPD 伴腺癌的病例,以外阴肿物,伴有瘙痒、疼痛症状为表现,病理活检明确诊断,入院后经妇科肿瘤多学科综合治疗协作组团队行广泛性外阴切除术+双侧腹股沟淋巴结清扫术+肛周病损切除术+带蒂皮瓣移植术,术后愈后良好。该文通过回顾性分析此病例的诊疗过程并结合相关文献,探讨 VPD 的临床诊治,以期 VPD 的诊疗过程提供参考。

[关键词] 外阴佩吉特病; 腺癌; 诊断; 案例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.20.017

中图法分类号:R737

文章编号:1009-5519(2024)20-3507-03

文献标识码:A

Paget's disease of vulva with adenocarcinoma: a case report and literature review^{*}WANG Xi^{1,2}, ZHANG Lingli^{1,2△}, CHEN Yun², YAN Lerong³

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine/Hunan Province Directly Affiliated TCM Hospital, Zhuzhou, Hunan 412000, China; 3. Xiangnan University, Chenzhou, Hunan 423000, China)

[Abstract] Paget's disease of vulva(VPD), also known as vulvar Paget's disease, is a very rare gynecological malignant tumor, as its incidence is low and the clinical symptoms are not typical, therefore, the treatment lacks evidence-based medicine. This paper reports a case of VPD, which presents with vulva swelling, accompanied by pruritus and pain symptoms, and is diagnosed by pathological biopsy. After admission, the team of Multidisciplinary Comprehensive Treatment of Gynecological Tumors(MDT) performed extensive vulvar excision+bilateral inguinal lymph node dissection+perianal lesion excision+pedicled skin flap transplantation, and the postoperative recovery was good. This paper aims to retrospectively analyze the diagnostic and treatment process of this case and combine relevant literature to discuss the clinical diagnosis and treatment of VPD, in order to provide reference for the diagnosis and treatment of VPD.

[Key words] Paget's disease of vulva; Adenocarcinoma; Diagnosis; Case report

佩吉特(Paget)病是一种上皮组织来源恶性肿瘤,组织病理学以表皮内有大量淡染的 Paget 细胞为特点的特殊类型的皮肤肿瘤,分为乳房 Paget 病和乳房外 Paget 病^[1-2]。乳房外 Paget 病较为罕见,为 Paget 病的 1%~10%,发病率约为 0.6/10 万^[3-4],外阴 Paget 病(VPD)是乳房外 Paget 病的主要类型。VPD 临床症状具有非特异性,诊断主要依靠病理活检,常因漏诊、误诊造成病情进展^[5]。此外,其发病率极低,临床缺乏对该病的认识,治疗方案缺乏循证医

学证据。本文通过回顾性分析湖南中医药高等专科学校附属第一医院/湖南省直中医医院收治的 1 例 VPD 并腺癌的诊疗过程并结合相关文献,探讨 VPD 的临床特点、诊断及治疗,以期为未来的临床诊疗提供借鉴。

1 临床资料

患者,74 岁,绝经后女性,因“发现外阴肿物进行性增大伴瘙痒 20 年”于 2023 年 7 月 24 日入住湖南省直中医医院。患者 20 年前无意间发现外阴肿物,当

^{*} 基金项目:湖南省中医药科研项目(2015120)。

作者简介:王希(1998—),硕士研究生,主要从事临床妇科工作。△ 通信作者, E-mail:1053914246@qq.com。

时不大,无瘙痒、疼痛,未行特殊诊治,其后外阴肿物逐渐增大,出现瘙痒症状,间断予药膏涂擦(具体药物不详)治疗,症状稳定。半年前无明显诱因感外阴瘙痒逐渐加重,搔抓后肿物表面破溃,伴疼痛,遂至该院门诊就诊,妇检:右侧大阴唇红肿增大约 4 cm×3 cm,表面溃破潮红、湿疹样改变;会阴后联合处可见一大小约 2 cm×2 cm 菜花样赘生物;阴道缩窄,因疼痛无法配合内诊。门诊拟“外阴肿物性质待查”收入院。完善外阴组织活检,结果示外阴中上段免疫组织化学(免疫组化):Vim(−),CK-Pan(+),细胞角蛋白 7(CK7)(+),CK20(局部+),S100(−),P53(10%+),P63(−),CK5/6(−),P16(部分+),CK19(+),CAM5.2(+),Ki-67 指数(30%+),Syn(−);外阴下段免疫组化:Vim(−),CK-Pan(+),CK7(+),CK20(−),S100(−),P53(10%+),P63(−),CK5/6(−),P16(部分+),CK19(+),CAM5.2(+),Ki-67 指数(40%+),Syn(−)。(外阴中上段及下段活检)苏木精-伊红(HE)形态结合免疫组化符合 Paget 病,见图 1。盆腔核磁共振成像(MRI)平扫+增强:(1)右侧外阴结节不均匀中度强化,结合临床考虑 Paget 病,见图 2。(2)右侧腹股沟结节明显不均匀强化,淋巴结转移可能。乳腺彩色多普勒超声、胸部 CT、膀胱镜检查、胃肠镜检查均未提示其他相关病变。结合临床表现、实验室检查、影像学检查及病理检查诊断为原发性 VPD。经妇科肿瘤多学科综合治疗协作组(MDT)团队讨论,首选手术治疗,拟定广泛性外阴切除术+双侧腹股沟淋巴结清扫术,术中送快速病理确定切缘状态,在不破坏盆底功能前提下尽可能切除病变组织,必要时行皮瓣移植术。2023 年 8 月 11 日患者在全身麻醉插管下行广泛性外阴切除术+双侧腹股沟淋巴结清扫术+肛周病损切除术+带蒂皮瓣移植术。术中于阴蒂正中上 3 cm 沿两侧大阴唇外侧(超过肿块边缘 1 cm)达肛门作一椭圆形切口,切口深达筋膜层,内侧于尿道口上缘 0.5 cm 及阴道口下缘 0.5 cm 环形切开黏膜,将整个外阴全部切下。肛周病灶于肛门上缘 0.5 cm,两侧 0.5 cm,绕开下缘“C”形切开肛周皮肤黏膜,保留肛门括约肌。快速冰冻病理示 6、9、12 点切缘均有肿瘤累及。遂再次距切缘外切除外阴皮肤及皮下组织约 2 cm,外阴皮肤缺损范围较大,于右侧大腿处设计皮瓣,旋股外侧动脉降支第一穿支为中心处,测量皮瓣的血管蒂长度约 13 cm,皮瓣大小约为 13 cm×5 cm,带蒂皮瓣移植。术后常规病理结果示广泛外阴切除标本免疫组化:EMA(+),CD15(个别+),AR(+),GCDPF-15(小灶+),CK7(+),CK20(−),P63(−),Ki-67 指数(50%),ER(−),

GATA3(+),SOX10(−)。考虑 Paget 病,局灶真皮层见浸润性低分化腺癌(结合免疫组化符合:低分化皮脂腺癌,最大径约 2.3 cm,浸润深度 1.2 cm),6、9、12 点切缘表皮内见肿瘤细胞累及,3 点及基底切缘未见肿瘤累及。(肛周病变)Paget 病。尿道口活检黏膜上皮内见个别肿瘤细胞累及。外阴肿块外切缘 9 点表皮内见肿瘤细胞累及。右侧腹股沟浅部淋巴结见肿瘤转移(3/8)。左侧腹股沟浅部、深部,右侧腹股沟深部淋巴结均未见肿瘤转移,分别为 0/9、0/2、0/3,见图 3。术后患者创面切缘至肛周,皮肤潮湿且粪便通过,易致切口感染,术后于切口处分泌物培养及临床药物部协助调整抗生素,伤口清洁消毒,氧气吹干保持局部皮肤干燥,避免厌氧环境,甲硝唑注射液保留灌肠,减少厌氧菌感染;益生菌调理肠道菌群。患者带蒂皮瓣移植,存在血管张力,右下肢钉子鞋固定 1 周。此外,注意预防血栓形成、减轻水肿及营养支持治疗。患者于 2023 年 9 月 5 日切口愈合良好出院,术后拒绝后续放疗。2024 年 1 月 23 日至该院复诊,妇检:外阴可见陈旧性手术瘢痕,愈合良好,未见明显异常。盆腔 MRI 平扫+增强:外阴部软组织增厚,结合病史,考虑术后改变,原病变区域未见强化,见图 4。再次告知警惕远期复发可能,患者拒绝后续治疗。

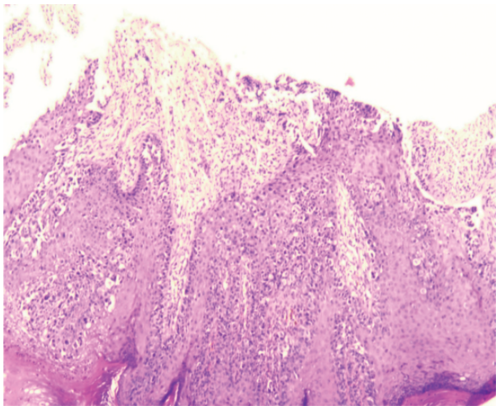


图 1 VPD 患者肿物活检病理(HE,100×)

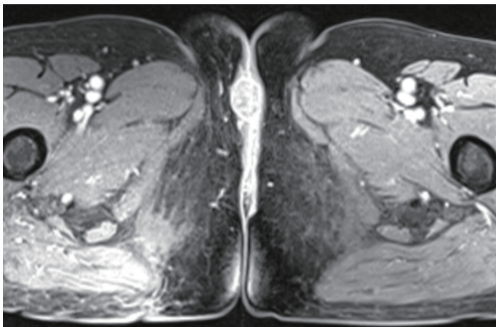


图 2 患者术前盆腔 MRI 平扫+增强

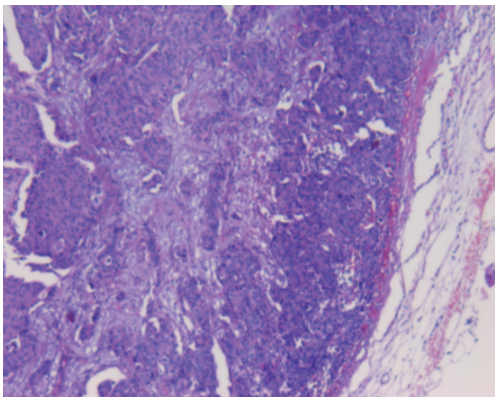


图 3 VPD 患者术后病理结果(HE,100×)



图 4 患者术后盆腔 MRI 平扫+增强

2 讨 论

1874 年美国外科病理学家 Paget 首次于女性乳腺皮肤发现 Paget 病,此后发现在汗腺分布丰富的部位,例如阴囊、阴茎等也可发病,统称为乳腺外 Paget 病。VPD 是一种极为罕见的妇科恶性肿瘤,仅占外阴恶性肿瘤的 1%~2%,好发于绝经后妇女^[6]。VPD 常表现为外阴瘙痒、疼痛。典型病灶为外阴皮肤溃疡、红斑、色素减退等^[7]。因其症状的非特异性,早期诊断较困难,确诊需要靠病理学检查。本例患者初起见外阴肿物,逐渐发展出现瘙痒,早期症状皮损不明显。病程日久,直至瘙痒加重,频繁抓挠,出现皮损、疼痛,来该院就诊,予病理活检才得以确诊。WILKINSON 等^[8]根据 Paget 细胞的来源将 VPD 分为原发性和继发性,前者起源于表皮细胞,后者继发于其他恶性肿瘤,常由结直肠癌和尿路上皮癌发展而来^[8-9]。免疫组化常用于鉴别两者,原发性 Paget 病常表现 CK7、癌胚抗原(CEA)和巨囊性病液状蛋白 15(GCDFP-15)阳性,不表达鳞状细胞分化的标志物,即 P63 和 P40,或黑素细胞的标志物(Mel-A、HMB45、S100)^[10]。本例患者 CK7 阳性,P63、S100 均为阴性,故考虑为原发性 Paget 病。原发性 Paget 病又根据 Paget 细胞浸润深度分为上皮内 Paget 病、浸润型 Paget 病和 Paget 病伴腺癌 3 种亚型,浸润程度决定其治疗方案、评估预后。

VPD 可能合并其他部位恶性肿瘤,是否需要完善检查排除同时存在或潜在的恶性肿瘤,目前尚未达成共识。本例患者参照外阴癌术前完善膀胱镜检查、胃镜检查排除胃肠道及泌尿系相关肿瘤。

手术是原发性 Paget 病的首选治疗^[11]。此外,药物、光动力等治疗也可在一定程度上控制疾病的发展,提高患者的生存年限^[12]。手术方式包括局部病灶切除、局部扩大切除术、莫氏显微手术和根治性切除术,手术范围应根据病变浸润深度及病理分型来选择。Paget 细胞常呈跳跃性及灶性生长,即便手术切缘阴性,也不能保证无异型细胞残留。大部分研究也认为,VPD 的复发与切缘阳性无关,故近年来的手术方式更倾向于创伤范围小的外阴病灶扩大切除术^[13]。但本例患者病变广泛,可触明显外阴肿块、肛周受累,盆腔 MRI 提示右侧腹股沟淋巴结转移可能,考虑至少是浸润型 Paget 病,需要扩大手术范围,最终采取广泛性外阴切除术+双侧腹股沟淋巴结清扫术+肛周病损切除术+带蒂皮瓣移植术。因病变累及部位常超出肉眼可见范围,术中送快速冰冻切片确定切缘状态,根据快速提示切缘阳性,再切 2 cm 的手术切缘。患者术后创伤范围大,创面围绕肛周,预防切口感染仍是值得重视的问题,考虑可参照肛周 Paget 病^[14],行乙状结肠造口术,待患者病情好转稳定后行造口还纳术。本例患者术后常规病理结果示 Paget 病伴腺癌,浸润深度是总生存期的重要预后因素,更深的浸润与较差的预后相关,该患者术后须辅助放化疗,预后较差。

综上所述,本例 VPD 伴腺癌患者以外阴肿物、瘙痒起病,早期症状不典型,未给予重视,疾病迁延日久,直至出现广泛皮损、疼痛才就诊,病理检查明确诊断,妇科肿瘤 MDT 团队行外阴癌根治术,术后愈后良好。VPD 伴腺癌病例报道极少,故总结本病例从发病到诊断、治疗经验,以期对 Paget 病的诊疗提供有效指导。

参考文献

[1] 张学军,郑捷. 皮肤性病学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:161.

[2] ISHIZUKI S, NAKAMURA Y. Extramammary paget's disease: diagnosis, pathogenesis, and treatment with focus on recent developments[J]. Curr Oncol, 2021, 28(4): 2969-2986.

[3] VAN DER ZWAN J M, SIESLING S, BLOKX W A M, et al. Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary(下转第 3513 页)