doi:10.11659/jjssx.07E024124

·病例报道·

阴囊 Paget 病 1 例

杨钰嫣[1],姚 尧[1],夏 蕾[1,2,3]（1.重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心,重庆 401336;2.中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所/天津放射医学和分子核医学重点实验室,天津 300110;3.天津医科大学肿瘤放疗科/国家癌症研究中心/天津市癌症临床研究中心/肿瘤预防和治疗重点实验室,天津 300060）

Penoscrotal Paget's disease: a case report

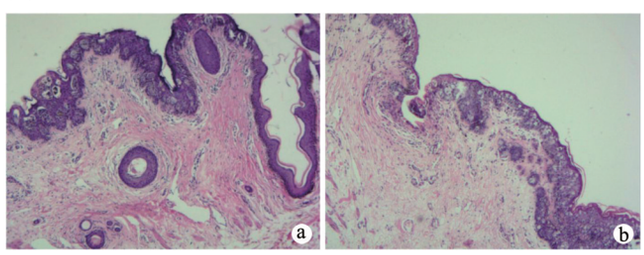
YANG Yu-yan[1], YAO Yao[1], XIA Lei[1,2,3]（1.Cancer Center, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401336, China; 2. Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College/Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Tianjin 300110, China; 3.Department of Radiation Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital/ National Clinical Research Center for Cancer/ Tianjin's Clinical Research Center for Cancer/ Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China）

[关键词]乳腺外Paget病;阴囊Paget病;皮肤病
[中图分类号]R739.5 [文献标志码]B [收稿日期]2024-07-23

乳腺外 Paget 病(extramammary Paget's disease, EMPD)是一种罕见的皮肤恶性疾病,其患病率约为 0.4/1 000 000,占所有皮肤 Paget 病的 6.5%,好发于中老年人;在所有类型 EMPD 中,以发生于阴囊的 EMPD 最少见(阴囊 14.0%、肛周 20.0%、外阴 65.0%)[1-2]。重庆医科大学附属第二医院 2024 年 4 月收治 1 例阴囊 Paget 病患者,本文期望通过回顾该患者的诊疗过程,为临床此类患者的诊治及减少术后复发提供参考。

1 临床资料

患者,男,86 岁。因"确诊阴囊 Paget 病 2 年余"入院。2020 年 10 月于重庆医科大学附属第二医院行阴囊皮肤恶性肿瘤切除术,术后病理提示:(阴囊)Paget 病;免疫组化:CK7(+)、CK5/6(−)、HER-2(+)、Ki-67(约 30%+)、HMB45(−)、CEA(+)、MelanA(+)、CK20(−);切缘阴性。出院后患者无意间触及左侧阴囊皮肤红斑,约米粒大小,无压痛,未予以重视,后病灶逐渐增大。2022 年 7 月为明确诊断,于重庆医科大学附属第二医院行皮肤活检,病理提示:左侧阴囊 Paget 病。2023 年 3 月因右侧阴囊出现皮肤红斑,再次于重庆医科大学附属第二医院行皮肤活检,病理提示:(阴囊右侧皮肤组织)表皮内见异型细胞巢,后经免疫组化确诊为 Paget 病;于 2023 年 4 月行阴茎病损切除术+阴囊病损切除术,术后病理活检示(图 1):①阴囊 3 号皮肤未见肿瘤;②阴茎 4 号皮肤见肿瘤,一侧水平切缘见肿瘤;③(右侧阴囊皮肤病损)Paget 病,水平及基底切缘未见肿瘤;④阴茎瘢痕见肿瘤。免疫组化:CK7(−)、CEA(−)、CEA(+)、GATA-3(+)、CK7(+)、HER-2(2+)、CEA(+)、CK5/6(−)、Ki-67(约 20%+)。



a:阴茎 4 号皮肤见肿瘤;b:阴囊皮肤 Paget 病

图 1 患者阴囊及阴茎病理图片(×100)

2 方法与结果

为寻求更有效的治疗方式,我们对该患者进行全外显子组测序,结果未见明显异常。排除禁忌后于 2024 年 4 月 29 日至 2024 年 6 月 5 日在重庆医科大学附属第二医院行阴囊病变部位放射治疗,肿瘤靶区:60 Gy/2 Gy/30 f,计划靶区:60 Gy/2 Gy/30 f,剂量体积直方图见图 2,靶区勾画见图 3);辅以复方黄柏溶液湿

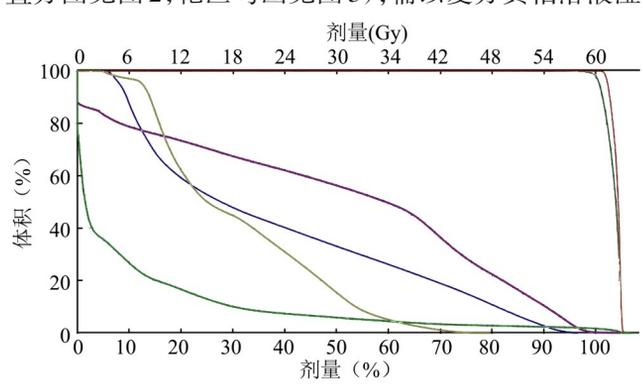


图 2 患者剂量体积直方图

[基金项目]国家自然科学基金青年项目(82304072);2024 年重庆市硕士研究生科研创新项目(CYS240301)

[通信作者]夏 蕾,E-mail:xialei@cqmu.edu.cn

敷,3次/日;可见光局部照射2次/日;保留灌肠2次/日(地塞米松+维生素B12+云南白药粉+利多卡因);生长因子凝胶局部涂抹。

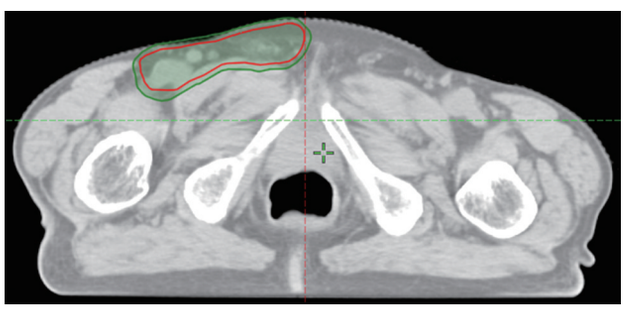


图3 患者靶区勾画图

3 讨论

EMPD的主要治疗方式是广泛的局部切除,但术后仍有20%~60%的复发率[3]。回顾患者多次诊疗过程,我们发现该患者初次手术时已达到切缘阴性,但在术后21个月和29个月相继于对侧和同侧阴囊出现复发,免疫组化检测结果显示:初次诊断时HER-2(+),复发后HER-2(2+),提示复发后HER-2表达高于初诊时,其可能是复发的影响因素。

多年来,不论是单纯病变切除,还是半/根治性外阴切除,手术根治在很大程度上依赖于足够大的手术切除范围,切缘阳性是无复发生存期较短的重要且独立预测因素[4-5]。本例患者反复出现术后复发可能是由于Paget细胞广泛侵入表皮,无法精准确定病变范围,难以完全切除[6]。基于此,有研究者提出传统HE染色可能出现切缘假阴性,导致患者仍有较高的术后复发率,在Mohs手术中使用CK7免疫染色比不使用CK7免疫染色的患者5年无瘤率高(94.6% *vs.* 72.0%,P=0.012)[7]。但该项技术的应用是否能成为降低术后复发率的有效手段,还需大量样本加以验证。

目前,EMPD的5年生存率为75%~95%,但其高侵袭性容易引起肿瘤进展和转移,患者预后质量也会随之降低[8]。有研究发现,EMPD复发组HER-2阳性表达患者比例高于非复发组(44.00% *vs.* 24.13%),即HER-2阳性可能会使EMPD侵袭性增高,从而增加患者复发率[9];本例患者复发后HER-2表达亦高于初诊时。为了改善预后,抗HER-2靶向治疗逐渐被应用于EMPD患者。有患者在接受曲妥珠单抗和紫杉醇联合治疗后,无病生存期达到30个月[10]。也有研究显示,1例阴囊Paget病患者在接受紫杉醇、曲妥珠单抗及帕妥珠单抗联合治疗后达到完全缓解[11]。但本例患者因自身原因未能进行靶向治疗。未来可针对以下问题进行研究:①HER-2阳性能否成为EMPD患者的治疗标志物,抗HER-2靶向治疗能否有效降低患者复发率?②EMPD在抗HER-2靶向治疗中的获益程度是否与HER-2扩增和/或过表达状态有关?③除了曲妥珠等抗HER-2的单抗,抗HER-2的抗体药物偶联物药物在EMPD中是否具有更广泛的应用前景?

纵观本例患者的整个发病过程,虽然已经采用了目前普遍认为行之有效的治疗方式,但患者在术后仍出现多次复发。术后该例患者因自身原因,仅接受了局部放疗,并未采用联合治疗。针对病损范围广、体力状况评分较好的患者,是否可以探索在不增加放射性损伤的同时采用联合治疗,以进一步降低此类患者的复发率,改善预后,这也是未来精准治疗的研究方向之一。

[参考文献]

[1] 聂廷芬,周之海. 乳房外Paget病免疫组化研究进展[J]. 国际皮肤性病学杂志,2007,33(5):308-310. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-4173.2007.05.016.

[2] Dauendorffer JN, Herms F, Baroudjian B, et al. Penoscrotal Paget's disease [J]. Ann Dermatol Venereol, 2021, 148(2): 71-76. doi: 10.1016/j.annder.2020.08.051.

[3] 薛姣龙. 乳房和乳房外Paget病临床分析及COX-2、HER2等蛋白的研究[D]. 济南:山东大学,2014.

[4] Carton I, Lebreton M, Tesson C, et al. Paget's disease of the vulva: a challenge for the gynaecologist [J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021,50(1):101896. doi:10.1016/j.jogoh.2020.101896.

[5] Do J, Do SI, Kim HS. Identification of predictive factors for post-operative recurrence and clinical outcomes of primary vulvar extramammary Paget disease [J]. In Vivo, 2023, 37(6): 2618-2627. doi:10.21873/invivo.13369.

[6] Ren F, Zhao S, Yang C, et al. Applications of photodynamic therapy in extramammary Paget's disease[J]. Am J Cancer Res, 2023, 13(10): 4492-4507.

[7] 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. doi: 10.1097/DSS.0000000000001355.

[8] Zhu H, Lewis DJ. Efficacy of trastuzumab in HER-2-positive advanced extramammary Paget's disease [J]. Expert Opin Biol Ther, 2022, 22(5): 673-674. doi:10.1080/14712598.2022.2066472.

[9] 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. doi: 10.1111/j.1600-0560.2008.01148.x.

[10] Ichiyama T, Gomi D, Fukushima T, et al. Successful and long-term response to trastuzumab plus paclitaxel combination therapy in human epidermal growth factor receptor 2-positive extramammary Paget's disease: a case report and review of the literature[J]. Mol Clin Oncol, 2017,7(5):763-766. doi:10.3892/mco.2017.1422.

[11] Nowicka-Matus K, Salkus G, Sønderkær M, et al. Scrotal Paget's disease associated with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic apocrine carcinoma with complete response to paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab [J]. JCO Precis Oncol, 2023,7:e2300173. doi:10.1200/PO.23.00173.

(编辑:杨 颖)