

·乳腺癌专题·

# 乳腺 Paget's 病诊断与治疗相关研究进展

刘珊灵<sup>1</sup>, 冉 冉<sup>1</sup>, 涂 刚<sup>1,2</sup>

(1.重庆医科大学研究生院,重庆 400016;

2.重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科,重庆 400016)

**摘要:**乳腺 Paget's 病是一种特殊类型的乳腺癌,目前关于 Paget's 细胞来源尚不明确。病理学检查为确诊乳腺 Paget's 病的金标准,术前全面评估是否合并肿块及有无淋巴结转移对选择治疗方式十分重要,乳腺 MRI 能够发现早期病变,有较高价值。改良根治术为治疗乳腺 Paget's 病的经典术式,目前保乳术成为一种手术趋势,根据术后病检辅以放疗、化疗。本文通过对近年乳腺 Paget's 病相关文献的复习、整理,对本病的诊断、鉴别诊断与治疗方式等进行综述。

**关键词:**乳腺 Paget's 病;磁共振成像;保乳术

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.07.001

文章编号:1006-1959(2019)07-0001-04

## Advances in Research on Diagnosis and Treatment of Paget's Disease in Breast

LIU Shan-ling<sup>1</sup>, RAN Ran<sup>1</sup>, TU Gang<sup>1,2</sup>

(1. Graduate School of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Department of Endocrine and Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** Paget's disease is a special type of breast cancer. The current source of Paget's cells is not clear. Pathological examination is the gold standard for the diagnosis of Paget's disease in breast. Comprehensive evaluation of whether or not the tumor is combined with lymph node metastasis is important for the treatment of choice. Breast MRI can detect early lesions and has higher value. Modified radical surgery is a classic procedure for the treatment of Paget's disease of the breast. At present, breast-conserving surgery has become a surgical trend, which is supplemented by radiotherapy and chemotherapy according to postoperative disease. This article reviews the diagnosis, differential diagnosis and treatment of this disease by reviewing and collating the literature on Paget's disease in recent years.

**Key words:** Breast Paget's disease; Magnetic resonance imaging; Breast-conserving surgery

乳腺 Paget's 病较为罕见,占乳腺原发肿瘤的 1%~3%,这一概念为 Sir James Paget's 在 1874 年首次提出,主要表现为乳头-乳晕区皮肤的湿疹样改变。该病易与其他皮肤疾病相混淆,常常被误诊误治,严重影响预后。其治疗主要为手术治疗,包括改良根治术、保乳术等手术治疗,目前保乳术越来越多地应用于临床。是否有明显乳房内肿块、合并浸润性癌或导管内原位癌及有无淋巴结转移为影响本病预后的主要因素,仅有乳头、乳晕病变者预后最好,合并乳房内肿块较差,伴淋巴结转移者预后最差,本文现对其诊治进行综述。

### 1 乳腺 Paget's 病的诊断

**1.1 流行病学** 乳腺 Paget's 临床发病率低,国外报道本病发病率占女性乳腺癌的 1%~1.4%,平均 2.5%。我国发病率据报道占 0.6%~3%,平均 1.8%。本病最常发生于 40~70 岁,平均年龄 50 岁,以女性为主,绝经后女性多见,发病高峰在绝经后第 6~7 年,多为单侧发病,但有报道指出病变可延伸至乳腺周围皮肤甚至对侧乳晕。男性少见,仅占 0.8%<sup>[1]</sup>,但也曾有男性乳腺 Paget's 病以及双侧原发乳腺 Paget's 病的报道。

**作者简介:**刘珊灵(1994.9-),女,云南文山山人,硕士研究生,主要从事乳腺及甲状腺疾病方向的研究

**通讯作者:**涂刚(1968.10-),男,重庆人,博士,主要从事乳腺及甲状腺疾病方向的研究

**1.2 临床表现** 乳腺 Paget's 病主要为乳头、乳晕区皮肤慢性湿疹样改变,表现为乳头瘙痒伴疼痛、烧灼感,皮肤粗糙变厚,脱屑、糜烂,破溃、结痂,反复发生,重者乳头变平,甚至消失。局部应用糖皮质激素可短期缓解症状,很可能导致本病被误诊为皮肤良性病变,从而延误治疗<sup>[2]</sup>。少部分患者仅表现为皮肤表面色素沉着<sup>[3]</sup>,部分可伴乳房内肿块,多位于乳晕附近。Wong SM<sup>[4]</sup>等研究显示较多乳腺 Paget's 病伴浸润性癌或导管内原位癌,较少只存在乳头病变。国外有文献证实 67%~100% 的乳腺 Paget's 患者伴有浸润性癌或导管内癌,其中约 60% 位于中央区乳头-乳晕复合体(NAC)下方,30%~40%为多中心肿瘤<sup>[5]</sup>。研究认为乳腺 Paget's 病多合并浸润性癌或导管内原位癌,并且为影响本病预后的独立因素<sup>[6]</sup>。目前我国尚无大样本研究统计资料。

**1.3 组织病理学检查** 确诊该疾病主要以组织学检查找到 Paget's 细胞为金标准。Paget's 细胞镜下表现为细胞体积大,核染色质深染,具有丰富的嗜碱性或嗜两性的胞质,细胞核大而圆,核仁突出,通常分布于表皮中下层,可单独分散或呈簇状、巢状或具有空腔的腺样结构分布<sup>[7]</sup>。

免疫组化可进一步明确该疾病,并与其他疾病相鉴别,常用的指标有:雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、雄激素受体(AR)、人类表皮生长因子受

体-2(Her-2)、细胞周期素 D1(Cyclin D1)、黏蛋白-1(MUC-1)、巨囊性病液状蛋白-15(GCDFP-15)、S100、角蛋白-7(CK-7)等。最近有研究表明,乳腺分化抗原 NY-BR-1 的表达可能在乳腺 Paget's 病的发病机制中发挥作用<sup>[8]</sup>。女性乳腺 Paget's 病中 ER 及 PR 较少表达,而 AR 表达阳性占 71%~88%,根据 SEER 统计显示,男性患者中 ER 及 PR 的阳性表达率均高于女性。鉴于乳腺 Paget's 病存在雄激素受体的高表达,雄激素受体的靶向治疗可能成为乳腺 Paget's 病治疗的未来趋势<sup>[9]</sup>。

Her-2 过表达与乳腺肿瘤高发、预后差关系密切,据研究统计,在 80%~100%的女性乳腺 Paget's 病患者中均有 Her-2 的过表达,而在男性乳腺 Paget's 病中 Her-2 过表达仅占 7%<sup>[10]</sup>。S-100 钙结合蛋白通常用来区分乳腺 Paget's 病与黑色素瘤,但高达 25%的乳腺 Paget's 病呈阳性。因此,可通过 HMB-45、Melan-A 等其他黑色素瘤标志物来进一步鉴别诊断。CK 为细胞角蛋白,有 98%~100%的乳腺 Paget's 病 CK-7 表达阳性。有研究认为 CK-7 可作为乳腺 Paget's 病的组织学标志,敏感性较高,但已有报道指出部分鲍温病也可表现为 CK-7 阳性,且近期有 CK-7 表达阴性的乳腺 Paget's 病的案例报道,这种情况下可通过 GATA3 染色协助诊断<sup>[11]</sup>。2013 年,Crignis GS 等<sup>[12]</sup>采用皮肤镜对 1 例典型的乳腺 Paget's 病进行研究,发现了在偏振光下可见“蝶蛹样”结构,这一特征最近在文献中有所描述,但在乳腺 Paget's 病例中尚未报道。

#### 1.4 影像学检查

1.4.1 乳腺超声 乳腺 Paget's 病在超声下表现为乳头、乳晕区的增厚以及导管扩张,乳头扁平、不对称等改变,同时超声对乳房深部病变敏感性较高,可见是否存在乳头下方或乳晕旁肿块。有研究指出在合并乳腺肿块的乳腺 Paget's 病中,超声的检出率是钼靶的 3 倍<sup>[13]</sup>。

1.4.2 钼靶 X 线 钼靶 X 线可显示乳头、乳晕皮肤增厚、钙化,乳晕后方导管增粗,乳头内陷,且能发现乳腺实质结构扭曲、紊乱,钙化,乳房内肿块等。由于缺乏深入研究,钼靶 X 线在本病的诊断中的检查价值评价不一,有关乳腺 Paget's 病钼靶检查阳性率报道差异较大,从 17.5%~97%<sup>[14]</sup>。国外有文献报道确诊为乳腺 Paget's 病的患者中有 22%~50%的钼靶显示为阴性,但因钼靶摄片可发现深部肿块、乳头乳晕微小钙化等,对术前评估及预后判断有参考意义。

1.4.3 乳腺 MRI 乳腺 MRI 是发现隐匿性乳腺癌的重要诊断工具,在乳腺 Paget's 病中,常合并乳腺导管内癌或浸润性癌,约占 10%~28%<sup>[15]</sup>,因此乳腺 MRI 在早期诊断中起到重要作用。乳腺 MRI 能够以动态增强

序列进行对比,有助于区分正常或病变的乳头、乳晕,并且帮助评估肿瘤的侵犯程度。Kim HS<sup>[16]</sup>等对 10 例确诊为乳腺 Paget's 病患者进行分析,乳腺 MRI 对同时合并导管内癌或浸润性癌的患者均提示乳头有明确的病变,敏感性为 100%。Dominici LS 等<sup>[17]</sup>对 51 例乳腺 Paget's 病患者进行分析,其中行乳腺 MRI 检查的 23 例患者中有 17 例存在隐匿性乳腺癌,占 74%。这些研究表明,与钼靶摄片相比,乳腺 MRI 在发现隐匿性乳腺癌上更为敏感,因此在术前分期评估及治疗方案制定中意义重大。

## 2 治疗

### 2.1 手术治疗

2.1.1 改良根治术 嗜表皮理论指出 Paget's 细胞来自乳腺内癌细胞,其沿导管上皮迁移<sup>[18]</sup>,因此本病需行全乳切除术。多年以来,改良根治性切除术一直为乳腺 Paget's 病的标准术式<sup>[19]</sup>。多选择长梭形手术切口,应包括需要切除的乳头-乳晕复合体(NAC)。术中可行前哨淋巴结活检术,若前哨淋巴结活检结果为阴性,可不行腋窝清扫术;若为阳性,则行腋窝淋巴结清扫。若选择行改良根治术患者追求美观,可行即刻乳房重建,包括背阔肌/腹直肌转移皮瓣重建,或植入假体等,对患者术后的生理及心理康复有极大帮助<sup>[20]</sup>。

2.1.2 保留皮肤的全乳房切除术 随着手术技术的革新及医学的发展,保留皮肤的乳房切除术已成为可能并且必将作为新兴的手术趋势。沿 NAC 边缘作一个弧形小切口,通过切口切除包括乳头、乳晕及其下方的所有乳腺组织,但其他覆盖的皮肤都尽可能完整保留。同时可以通过自体皮肤移植来修复创面。有一项研究随访了 539 例接受保留皮肤的乳房切除术和即刻乳房重建的患者,结果显示局部总复发率为 5.5%,平均随访时间为 65.4 月<sup>[2]</sup>,也有其他相关研究显示该手术方式的复发率较低。因此,在与标准术式相比之下,保留皮肤的乳房切除术复发风险并未增加,对于患者来说是更加合理、美观的治疗方式。

2.1.3 保乳术 对于乳腺 Paget's 病,手术切除区域应包括整个 NAC 及复合体下方的锥形乳腺组织,切缘保持切阴性,但切除范围目前尚无统一。Polgar C<sup>[22]</sup>等认为切除的范围包括乳头、乳晕及下方可疑病灶周围至少 2 cm 的组织,其缺陷在于若仅为单纯缝合将导致乳房凹陷,美容效果不佳。因此可考虑于乳晕下方正常组织行“Y”形切口进行皮瓣成形术,覆盖原乳头乳晕区域,达到美观效果。

支持局部恶变理论的研究认为保乳术是安全的,目前大量回顾性研究显示,接受全乳切除术与保乳术患者总生存率差异无统计学意义,但需注意相关研究中行保乳术的患者均不伴乳腺肿瘤,或伴导

管内原位癌/浸润性癌肿块较小,无明显淋巴结肿大或转移的,临床分期较早,预后较好的患者。若乳腺 Paget's 病合并浸润性癌或原位癌,癌组织不一定仅仅局限在较小乳腺区域内,存在多中心、多病灶的可能性<sup>[9]</sup>,将会影响保乳术的实施且复发率较高,因此术前应根据患者症状、体征,以及查体及各种影像学手段检查进行充分评估,若仅为乳头、乳晕病变,无乳腺内肿块或腋窝、锁骨上下淋巴结无肿大或转移,可选择单纯乳房切除术或保乳术;如果合并乳房深部肿块者,治疗原则需同浸润性乳腺癌,即行改良根治术<sup>[23]</sup>。但值得注意的是,临床上往往有许多乳腺 Paget's 病合并导管内原位癌或浸润性癌早期无明显改变,临床查体及影像学检查难以识别,术中无法准确保证有效的切除范围,因此选择保乳术需谨慎。Polgar C 等<sup>[22]</sup>对 Paget's 病单独行肿瘤切除术/锥形切除术患者与锥形切除术后加以放疗的患者的 5 年复发率进行分析,两者的 5 年复发率分别为 28%和 5%。Dixon AR 等<sup>[24]</sup>的研究亦表明保乳术后不加以放疗的局部复发率高。因此,单纯行保乳术是一种不适宜的治疗方式,大量研究表明保乳术患者术后需加以放疗,能够更大限度地控制及减少肿瘤细胞,存在放疗禁忌证,或术后需行放疗的区域曾接受过照射的患者则不适宜行保乳手术。

2.1.4 前哨淋巴结活检技术(SNLB)相较于单纯浸润性癌,乳腺 Paget's 病合并的浸润性癌成份侵袭性更强,预后差,尤其是存在淋巴结转移的情况下<sup>[17]</sup>,淋巴结转移已成为本病预后的独立影响因素,因此,前哨淋巴结活检的应用尤为重要。关于前哨淋巴结活检技术在病理证实合并浸润性乳腺癌的乳腺 Paget's 病患者中的运用是明确的,但是否应该将其用于所有需手术治疗的乳腺 Paget's 患者尚有争议。

## 2.2 辅助治疗

2.2.1 辅助性放疗 在 1987~1992 年已有 4 篇论文描述了对于无明显乳房肿块的乳腺 Paget's 病患者仅行放射治疗而未行手术治疗,其中有两项研究报道在 42~60 个月的随访时间内无复发;另外两项研究显示,在 5~7.5 年的随访时间内,84%~85%的患者保持无病状态<sup>[25]</sup>。目前尚未见专门研究乳房切除术后放射治疗在乳腺 Paget's 病治疗中的作用的报道,临床上主要根据术前是否触及明显肿块、淋巴结转移情况(包括腋窝、锁骨上下淋巴结)决定术后是否辅以放射治疗。目前标准的放疗方案为整个患侧乳房区域的外照射(总剂量为 50 Gy),对于瘤床或残余的乳腺组织(例如行保乳术后)可增加照射剂量,但无论短程或长程的放射治疗均会引起或多或少的放疗后不良反应。

2.2.2 辅助性化学治疗 如果合并有浸润性癌成份或

导管内癌伴局部浸润,术后可按浸润性癌处理,予以相应化疗方案巩固治疗。值得一提的是,组织学已确诊乳腺 Paget's 病患者,术前影像学检查(如超声、CT)均提示腋窝或锁骨上下淋巴结考虑转移患者,需进一步全身评估是否有远处转移,术前行新辅助化疗,达到降级降期的目的,尽最大可能减小患者术后复发率,延长生存时间,但因乳腺 Paget's 病较少出现淋巴结转移情况,目前国内并无大量相关研究。

2.2.3 辅助性靶向治疗 在乳腺 Paget's 病的系统治疗中,需考虑本病具有较差的生物学特性,如高分级、ER/PR 阴性、Her-2 过表达。因此,靶向治疗在改善预后及提高生存率方面发挥重要作用。Kothari AS<sup>[26]</sup>在一项研究中发现,与其他类型的乳腺癌相比,乳腺 Paget's 病的 Her-2 过表达率更高,该研究中 83%的患者表现为 Her-2 过表达,这可能表明抗 Her-2 单克隆抗体药物可能对治疗乳腺 Paget's 病有一定作用。ER、PR 多为阴性,因此内分泌激素治疗较少运用。目前有研究显示乳腺 Paget's 病雄激素受体存在高表达,雄激素受体的靶向治疗可能成为乳腺 Paget's 病治疗的未来趋势。

2.2.4 冷冻治疗 最近 Rzaca M 等<sup>[27]</sup>的一项研究显示,对于不愿意或不适合手术的患者 6 例患者,行冷冻治疗替代传统手术,在 5~10 年的随访期内,有 2 例出现瘢痕区域的局部复发,均经再次冷冻后成功治疗。因缺乏大量样本研究,对于冷冻治疗的安全性和有效性尚无定论,但冷冻治疗等非手术治疗方式将成为新的研究方向及未来治疗趋势。

## 4 总结

乳腺 Paget's 病是一种较少见的疾病,易与湿疹等皮肤良性疾病相混淆而贻误治疗,组织学检查找到 Paget's 细胞为确诊本病的金标准。外科手术治疗仍是乳腺 Paget's 病的首选治疗方式,但手术方式目前尚存在争议。目前保乳术加以放疗成为乳腺 Paget's 病的治疗趋势,乳腺 MRI 能够更好地发现隐匿性乳腺癌,在术前评估中意义重大。若合并乳房肿块或淋巴结转移者,则需行改良根治术或保留皮肤的全乳房切除术。SNLB 为手术治疗中不可缺少的一部分,有助于术中评估是否存在腋窝淋巴结转移。术后可根据是否合并浸润性癌或导管内原位癌、有无淋巴结转移及免疫组化辅化疗或靶向治疗。目前冷冻治疗成为一种新兴的治疗方式,但安全及有效性尚待研究。

## 参考文献:

- [1]Choudhury B,Bright Thomas R.Paget's disease of the male breast with underlying ductal carcinoma in situ ('DCIS')[J].J Surg Case Rep,2015(4):37.

- [2]常登峰,周方芳,王可人.乳腺 Paget 病的诊断及研究进展[J].中国实验学,2016,20(5):859-861.
- [3]潘丽洁,杨猛,姜楠,等.20 例乳房 Paget 病临床分析[J].中日友好医院学报,2014(6):326,385.
- [4]Wong SM,Freedman RA,Stamell E,et al.Modern Trends in the Surgical Management of Paget's Disease[J].Annals of Surgical Oncology,2015,22(10):3308-3316.
- [5]Leibou L,Herman O,Frاند J,et al.Paget's disease of the male breast with underlying ductal carcinoma in situ[J].Isr Med Assoc J,2015,17(1):64-65.
- [6]Durkan B,Bresee C,Bose S,et al.Paget's disease of the nipple with parenchymal ductal carcinoma in situ is associated with worse prognosis than Paget's disease alone[J].American Surgeon,2013,79(10):1009-1012.
- [7]Kang Z,Zhang Q,Zhang Q,et al.Clinical and pathological characteristics of extramammary Paget's disease:report of 246 Chinese male patients[J].Int J Clin Exp Pathol,2015,8(10):13233-13240.
- [8]Hashemi P,Kao GF,Konia T,et al.Multicentric primary extra-mammary Paget disease:a Tokel cell disorder[J].Cutis,2014,94(1):35.
- [9]Sandoval-Leon AC,Drews-Elger K,Gomez-Fernandez CR,et al.Paget's disease of the nipple [J]. Breast Cancer Res Treat,2013,141(1):1-12.
- [10]Fentiman IS,Fourquet A,Hortobagyi GN.Male breast cancer [J].Lancet,2006,367(9510):595-604.
- [11]Ozerdem U,McNiff JM,Tavassoli FA.Cytokeratin 7-negative mammary Paget's disease:a diagnostic pitfall [J].Pathol Res Pract,2016,212(4):279-281.
- [12]Crignis GS,Abreu Ld,Bucard AM,et al.Polarized dermoscopy of mammary Paget disease[J].An Bras Dermatol,2013(88):290-292.
- [13]詹小林,严昆,关瑞宏,等.彩色多普勒超声诊断乳腺 Paget 病的价值及分析[J].中国超声医学杂志,2015(8):755.
- [14]夏玉明,汪兴龙,刘明秀,等.乳腺皮肤改变的 X 线分析[J].吉林医学,2013,34(28):5868-5870.
- [15]Gaspari E,Ricci A,Liberto V,et al.An Unusual Case of Mammary Paget's Disease Diagnosed Using Dynamic Contrast-Enhanced MRI [J].Case Reports in Radiology,2013,2013(6):206235.
- [16]Kim HS,Seok JH,Cha ES,et al.Significance of nipple enhancement of Paget's disease in contrast enhanced breast MRI [J].Archives of Gynecology & Obstetrics,2010,282(2):157-162.
- [17]Dominici LS,Lester S,Liao GS,et al.Current surgical approach to Paget's disease[J].Am J Surg,2012,204(1):18-22.
- [18]何志军,钟京.乳腺 Paget 病的临床诊治分析[J].河南外科学杂志,2013,19(6):81.
- [19]Napolitano L,Crowe D.Pigmented mammary paget disease mimicking superficial spreading melanoma in an elderly African-american female[J].J Cutan Med Surg,2015,19(3):313-316.
- [20]Ling H,Hu X,Xu XL,et al.Patients with nipple-areola Paget's disease and underlying invasive breast carcinoma have very poor survival: a matched cohort study [J].PloS One,2013,8(4):e61455.
- [21]Helme S,Harvey K,Agrawal A.Breast-conserving surgery in patients with Paget's disease [J]. British Journal of Surgery,2015,102(10):1167-1174.
- [22]Polgar C,Orosz Z,Kovacs T,et al.Breast conserving therapy for Paget disease of the nipple:a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients [J].Cancer,2002,94(6):1904-1905.
- [23]Gradishar WJ,Anderson BO,Blair SL,et al.Breast cancer Version 3.2014[J].J Natl Compr Canc Netw,2014,12(4):542-590.
- [24]Dixon AR,Galea MH,Ellis IO,et al.Paget's disease of the nipple[J].Br J Surg,1991,78(6):722-723.
- [25]Stockdale AD,Brierley JD,White WF,et al.Radiotherapy for Paget's disease of the nipple: a conservative alternative[J].Lancet,1989(2):664-666.
- [26]Kothari AS,Beechey-Newman N,Hamed H,et al.Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease[J].Cancer,2002(95):1-7.
- [27]Rzaca M,Tarkowski R.Paget's disease of the nipple treated successfully with cryosurgery: a series of cases report[J].Cryobiology,2013(67):30-33.

收稿日期:2018-12-18;修回日期:2019-1-22

编辑/肖婷婷