

## 肛管腺癌合并侵及外阴的肛周 Paget 病一例

李干斌 石维坤 张宁 林国乐

中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院基本外科, 北京 100005

通信作者: 林国乐, Email: Linguo@126.com

**Anal adenocarcinoma combined with perianal Paget disease involving vulva: a case report**

Li Ganbin, Shi Weikun, Zhang Ning, Lin Guole

**【摘要】** 肛周 Paget 病分原发性和继发性, 因其部位隐匿、症状缺乏特异性常被漏诊, 多点深层穿刺联合免疫组化检查有助于肛周 Paget 病的诊断与鉴别诊断, 根治性手术是主要治疗手段。本中心借鉴直肠癌的新辅助治疗模式, 诊疗 1 例肛管腺癌合并侵及外阴的肛周 Paget 病, 取得较好疗效。

**【关键词】** 肛管腺癌; 肛周 Paget 病; 手术; 新辅助治疗

**基金项目:** 中央高水平医院临床科研专项(2022-PUMCH-C-005)

患者为 69 岁老年女性, 主因“间断便血伴肛周不适”入院。患者 7 月余前无明显诱因出现间断便血, 伴肛周瘙痒疼痛, 于肛周可触及一质硬肿物; 排便习惯改变, 主要表现为腹泻和里急后重等。患者于外院第一次 2022 年 7 月 14 日查肠镜提示: 齿状线上可见隆起性病变, 肛周皮肤呈皲裂状改变, 质地较硬, 活检病理: (齿状线处) 高级别上皮内瘤变; (肛周皮肤) 少许鳞状上皮呈乳头瘤样增生, 其内可见散在异型细胞, 胞浆丰富, 呈腺体样分布, 符合 Paget 病改变。后于外院再次复查肠镜(2022 年 8 月 19 日) 可见, 肛管及肛周黏膜结节样隆起, 表面粗糙, 活检病理: (肛管) 中分化腺癌。肝肺无转移性病变, 肿瘤标记物水平正常。

入院后专科查体: 肛门右侧局部皮肤色素沉着, 表面皲裂状增生, 红白相间, 范围 2.0 cm×3.0 cm, 肛管右后壁可触及片状质硬肿物, 直径 1.5 cm, 累及肛门口及齿状线上缘, 臀沟内皮肤泛白向前与双侧大小阴唇相连续。见图 1A 和 1B。完善直肠 MRI 检查, 结果提示: 肛管全段 6 点至 12 点方向, 可见不规则肿块突入肠腔内, 呈等 T1、长 T2 信号, 其内可见较多黏液成分, 上下径为 3.8 cm, 最大截面 2.0 cm×4.0 cm, 病灶突出肛门外缘, 受累肛管狭窄, 右侧肛门外括约肌肌层低信号不完整, 病灶前缘累及阴道后壁, 分期 mrT4N0M0。见图 1C。

该患者同时合并有肛管腺癌和侵及外阴的肛周 Paget 病, 多学科会诊认为: (1) 皮肤科: 肛周皮肤活检组织部分为复层鳞状上皮, 基底层及表皮内可见异型样上皮细胞, 胞浆

淡染, 结合免疫组织化学(CK7、CK20、CEA、PAS 均为阳性) 和荧光诊断结果, 考虑乳房外 Paget 病, 见图 1D。(2) 妇科: 双侧大小阴唇之间色素减退、皲裂, 向后方与肛周处病变连续, 合并外阴 Paget 病可能性大, 手术不易切净, 建议先接受放疗。(3) 肿瘤内科: 该患者诊断明确, 但病变累及范围较大, 可考虑行新辅助放疗, 同期予以卡培他滨化疗增敏。(4) 整形美容外科: 可协助进行软组织病损切除与修复。最终, 该患者于 2022 年 10 月 4 日至 2022 年 11 月 8 日接受了 25 程长程放疗, 期间予以 2 程卡培他滨(825 mg/m<sup>2</sup>, 早晚各 1 次) 单药化疗增敏。新辅助治疗过程顺利, 患者未诉特殊不适。

新辅助治疗后再次评估病情。查体可见: 肛周皮肤散在红斑样改变, 肛周未见隆起性病变, 直肠指诊(胸膝位): 齿状线下方肛管右后侧壁仍可触及一质硬肿物, 不可推动, 较治疗前显著缩小, 双侧大小阴唇处病变较治疗前显著改善, 此次未见明显色素沉着, 无皮肤皲裂, 见图 1E 和 1F。直肠 MRI 可见: 肛管 6 点至 12 点方向, 有一不规则肿块突入腔内, 实性成分较前显著缩小, 其内可见黏液信号, 上下径为 2.9 cm, 最大截面 2.2 cm×1.3 cm, 病灶部分突出肛门外缘, 前缘累及阴道后壁, 受累肛管狭窄, 右侧肛门外括约肌受侵。符合肛管癌治疗后改变(ymrT4N0M0, mrTRG3 级), 见图 1G。肝肺未见转移性病灶, 肿瘤标记物正常。

该患者于 2023 年 2 月 23 日接受“腹腔镜腹会阴联合直肠癌根治+外阴病损切除修复术”, 手术过程顺利, 术后第 10 天顺利恢复出院。见图 1H 和 1I。术后病理结果: (肛管)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230505-00145

收稿日期 2023-05-05 本文编辑 朱雯洁

引用本文: 李干斌, 石维坤, 张宁, 等. 肛管腺癌合并侵及外阴的肛周 Paget 病一例[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(1): 75-76. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230505-00145.



高-中分化腺癌, CAP2 级, ypT2N0; (肛周及切除阴唇处皮肤病变) 部分鳞状上皮增生伴角化过度, 真皮浅层可见散在吞噬色素的细胞, 未见肿瘤细胞, 免疫组化: CK20(+)、CK7(-)、CDX-2(+)、MUC2(+)、GCDPF-15(+); 术中送检各切缘, 冰冻结果均为阴性。



图1 本病例治疗前后肛周和外阴情况 1A. 新辅助治疗前肛周病变外观图, 可见肿物突出于肛缘, 呈菜花状, 累及肛周皮肤; 1B. 新辅助治疗前外阴病变外观图, 与肛周病变相延续; 1C. 新辅助治疗前直肠 MRI 影像图, 肿物较大且突出于肠腔(mrT4N0); 1D. 新辅助治疗前外阴病活检结果, 可在正常基底层面上见大量核大深染的 Paget 样细胞(HE 染色, 40 $\times$ ); 1E. 新辅助治疗后肛周病变外观图, 肛周皮肤未见明显异常; 1F. 新辅助治疗后外阴处病变外观图, 范围较治疗前显著缩小; 1G. 新辅助治疗后直肠 MRI 影像图, 肿物较治疗前显著缩小(ymrT4N0); 1H. Miles+外阴病损切除术后整体会阴观; 1I. 术后第9天外阴伤口生长愈合情况

讨论 乳房外 Paget 病是一种上皮起源的恶性肿瘤, 主要分布在会阴、外生殖器汗腺丰富部位, 一般局限在表皮, 也可累及真皮或皮下软组织而成为具有复发转移倾向的侵袭性乳房外 Paget 病<sup>[1]</sup>。乳房外 Paget 病多为单发性病变, 仅 4% 患者可能合并多处病变<sup>[2]</sup>。乳房外 Paget 病发病率低, 临床表现缺乏特异性, 以红斑、糜烂、溃疡和色素沉着等皮肤病损为主<sup>[1,3]</sup>。多点深层穿刺是确诊乳房外 Paget 病的重要检查。Paget 细胞在形体上比角质形成细胞大, 细胞质呈苍白或淡颗粒状, 可单个或成簇细胞排列在表皮或真皮及皮下组织<sup>[4]</sup>。免疫组织化学也有助于其诊断与鉴别诊断, 角蛋白 CK7(+)、CK20(+)、SOX10(-)、癌胚抗原(+) 提示乳房外 Paget 病可能; 部位特异性标记物更有助于进一步鉴别诊断, 如 CDX2 和 CK20(+) 提示肛周病变可能<sup>[5]</sup>。超声、肠镜、核磁和 CT 等检查可进一步明确和鉴别诊断。

原发性乳房外 Paget 病的治疗以根治性手术为主, 保证各手术切缘阴性是首要原则, 可选择局部或扩大局部切除术或 Mohs 微创手术, 但术后复发率可高达 30%; 也可选择保守治疗或局部放疗。辅助化疗、靶向治疗以及免疫治疗也可应用于转移性乳房外 Paget 病的治疗。对于继发性乳房外 Paget 病, 需要多学科协作, 制定精准治疗方案<sup>[1,6]</sup>。

新辅助放疗可否应用于侵袭性乳房外 Paget 病、特别是合并有肛管腺癌的继发性乳房外 Paget 病的治疗及其确切疗效如何, 目前仍缺乏大样本临床研究来证实。本例患者肛管腺癌同时合并有侵及外阴的肛周 Paget 病, 病损累及范围大, 肛周至大小阴唇之间均为弥漫性病损, 若直接行手术治疗, 可能需行腹会阴联合切除加外阴病损切除, 手术范围广且创伤大, 可能需要皮瓣移植和外阴重建。因此经多学科会诊, 笔者团队决定借鉴中低位局部进展期直肠癌的新辅助治疗模式, 先进行新辅助放疗, 同时进行 2 周期的单药卡培他滨化疗。其理由首先是针对肛周及外阴 Paget 病, 通过放疗缩小病变范围; 其次是期望通过放化疗实现减瘤降期, 增加手术根治性和可切除性。该患者治疗结束后病灶显著缩小, 治疗后肛周未见明确隆起型病变, 且外阴病损范围较治疗前也明显缩小, 术后病理结果也证实, 经过放化疗后, 肛周及外阴处未见肿瘤细胞残留, 整体治疗效果佳。术中通过多次送检切缘确保根治性切除, 外阴处病变切除范围较局限, 可行一期缝合, 避免了皮瓣移植和外阴重建, 短期预后良好。

利益冲突 所有作者均声明本文不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Kibbi N, Owen JL, Worley B, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for extramammary Paget disease[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(4): 618-628. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.7148.
- [2] Yélamos O, Hibler BP, Cordova M, et al. Handheld reflectance confocal microscopy for the detection of recurrent extramammary Paget disease[J]. JAMA Dermatol, 2017, 153(7): 689-693. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.0619.
- [3] Wu M, Huang L, Lu X, et al. Utility of photodynamic diagnosis plus reflectance confocal microscopy in detecting the margins of extramammary Paget disease[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2021, 87(2): 207-213. DOI: 10.25259/IJDVL\_90\_20.
- [4] Bayan CY, Khanna T, Rotemberg V, et al. A review of non-invasive imaging in extramammary Paget's disease [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018, 32(11): 1862-1873. DOI: 10.1111/jdv.15072.
- [5] Pan ZY, Liang J, Zhang QA, et al. In vivo reflectance confocal microscopy of extramammary Paget disease: diagnostic evaluation and surgical management[J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 66(2): e47-e53. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.09.722.
- [6] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1353-1365. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.