

乳腺外佩吉特病诊疗进展

雷攀, 解晓都, 张鹏, 余佳成, 杨楠, 梁培禾

重庆医科大学附属第二医院 泌尿外科(重庆 400072)

【摘要】 乳腺外佩吉特病(extramammary Paget's disease, EMPD)是一种发现历史较长的罕见皮肤恶性肿瘤,好发于老年人,不同国家、地区发病情况存在明显差异,整体上随着人口老龄化的加剧,发病率呈上升趋势。本病生物学行为常表现为惰性,临床上易与多种皮肤疾病混淆,加之发病机制,尤其是细胞起源仍存在争议,常导致病程迁延,诊断被延误。EMPD可分为原发和继发两类,其诊断及评估强调活检,并注意伴发身体内肿瘤的检查。EMPD的治疗复发率较高,可分为手术和非手术两类,前者关键在于病灶切除范围的确定,术中/切缘病理检查较为重要;后者目前尚缺少统一规范的方案。本文就EMPD的诊疗及研究现状进行评述,以期为本病相关临床医生及研究人员提供参考。

【关键词】 乳腺外佩吉特病;皮肤恶性肿瘤;外阴;诊断;治疗

【中图分类号】 R737.9

文献标志码 A

DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.06.006

Advances in the diagnosis and treatment of extramammary Paget's disease

LEI Pan, XIE Xiaodu, ZHANG Peng, YU Jiacheng, YANG Nan, LIANG Peihe

Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400072, China

【Abstract】 Extramammary Paget's disease (EMPD) is a rare cutaneous malignancy with a long discovery history, predominantly affecting the elderly. The incidence of EMPD varies significantly across different countries and regions, and overall, it has been rising in parallel with the aging population. The biological behavior of EMPD is typically indolent, and it is often clinically confused with various dermatological conditions. Additionally, the pathogenesis, especially the cellular origin, remains controversial, frequently resulting in a prolonged course and delayed diagnosis. EMPD can be classified into primary and secondary types. Diagnosis and evaluation emphasize biopsy, with attention also required for screening for associated internal malignancies. EMPD has a high recurrence rate and treatment strategies can be broadly categorized into surgical and non-surgical approaches. The former focuses on determining the extent of lesion excision, with intraoperative margin pathology examinations being crucial. Standardized protocols are still lacking for the latter. This article reviewed the current state of diagnosis, treatment, and research of EMPD, aiming to provide a reference for clinicians and researchers involved in this condition.

【Key words】 Extramammary Paget's disease; Malignant skin tumors; Vulva; Diagnosis; Treatment.



专家简介: 梁培禾,重庆医科大学附属第二医院泌尿外科副主任、主任医师/教授、硕导、留加博士后,入选重庆市中青年高端医学后备人才、留学生创新基金支持计划、全国十大男科科普专家。任中国性学会理事、性医学分会副主任委员、医药科普分会副主任委员、中国医师协会男科与性医学分会委员、中国中西医结合学会男科专委会常务委员、重庆市医学会男科及性医学分会副主任委员、重庆市科学传播

专家团健康普及首席专家等学术职务。承担或参与国家、市级课题7项,发表SCI、CSCD等论文30余篇,主编及参编专著15部。

1874年,现代病理奠基人之一JAMES PAGET描述了女性乳头乳晕周围皮肤湿疹样改变与乳腺癌关系,乳腺佩吉特病(Paget病)正式出现在人们面前。1889年,CROCKER等^[1]首次描述了阴囊和阴茎同样的病变。1901年,DUBREUILTH首次报道了外阴Paget病。随后,乳腺外佩吉特病(extramammary Paget's disease, EMPD)作为一种罕见的恶性肿瘤逐渐受到研究者的关注。本病发病以老年人为主,随着全球老龄化加剧,发病率呈上升趋势。临床上EMPD通常发生于生殖器(男性阴茎阴囊、女性外阴)及肛门周围,偶见腋窝等其他部位或多部位同时发生,皮损表现与多种皮肤病,尤其是慢性湿疹相似,导致了较高的误诊/漏诊率。同时,EMPD治疗上也缺少统一的方案,复发率高,相关研

基金项目: 重庆市自然科学基金项目(CSTB2023NSCQ-MSX0195);重庆市留学人员回国创业创新支持计划(cx2019146)

通信作者: 梁培禾, E-mail: 302478@cqmu.edu.cn

引用本文: 雷攀,解晓都,张鹏,等. 乳腺外佩吉特病诊疗进展[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(2): 488-493, 501. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.06.006.

究缺少系统性和全面性。鉴于此,本文针对该领域的临床诊疗及研究进展作一评述,以期对相关临床及研究工作提供参考。

1 流行病学

WHO对罕见病的定义为患病人数占总人口的0.65/1 000 ~ 1/1 000,中国则为患病率 < 1/10 000或单病种患者人数 < 140 000人的疾病。据此,EMPD属罕见病范围。本病好发于老年人,中国一项涉及246名男性的EMPD统计显示平均发病年龄为64岁^[2-3]。另有研究显示,诊断时中位年龄为72岁(63~79岁)^[4],白人女性统计则显示高峰发病率年龄为65岁,部位多见于外阴,占有外阴恶性肿瘤的1%~5%^[5]。不同国家和地区EMPD发病率存在较大差异,例如:中国大陆地区2016年EMPD患病率为0.42/10万人年(95% CI: 0.19~0.73),其中女性居多^[6];中国台湾地区2007年EMPD患病率为0.12/10万人年^[7];荷兰EMPD患病率为0.11/10万人年^[8];欧洲(年龄标准化后)EMPD患病率为0.06/10万人年^[9];美国肛门、外阴、阴道部位合计EMPD患病率为1.2/100万人年^[10];日本EMPD患病率为8.6/100万人年^[11];加拿大EMPD患病率为1.1/100万人年^[12];韩国EMPD患病率为0.68/100万人年^[13]。上述除中国大陆外均属发达且老龄化较严重的国家/地区,而中国大陆中发病率较高的也是发达的东南沿海地区,且近年呈现出上升趋势。EMPD发病存在性别差异,白种人群体的研究显示以女性为主,男女比例为1:2~1:7。相比之下,亚洲则男性占比高。这种差别的原因一定程度上来源于文化差异,亚洲女性较保守,可能导致私密部位疾病的就诊率较低。EMPD遗传性不明确,罕见家族性聚集,目前仅有日本和英国分别报告6例和1例家族性EMPD^[14]。除此以外。

2 临床特点

EMPD通常累及顶泌汗腺分布丰富的部位,男性主要是阴囊阴茎,女性则主要是外阴,此外还有会阴和肛周。少见发病部位为腋窝、腹股沟、外耳道以及眼睑。患者腹股沟可触及淋巴结肿大固定多提示转移。少数患者可能同时在两个远隔部位发病,如腋窝和阴囊,提示可能存在多中心起源。本病早期症状主要为瘙痒(占70%),常见皮损表现为边界清楚的红斑,可夹杂白斑。病灶往往进展缓慢,面积较大时常伴有周围色素沉着或中央色素沉着减少,病灶中心常见破溃渗液。局部复发者则常见手术瘢痕附近散在红色丘疹,微突出表皮,伴有渗液;进展期则可出现疼痛、出血、结节、糜烂、溃疡等表现,往往提示皮肤侵犯或潜在的皮肤附属器癌^[15]。EMPD患者常自认为是湿疹而导致病情拖延,临床上该疾病也常被误诊为湿疹或特应性皮炎,甚

至经长期“湿疹治疗”后可出现缓解,最终完善皮肤病理检查后才得以明确。KANG等^[16]进行的中国人群研究显示诊断平均延迟时间长达3.6年。

3 细胞起源和病理学

目前,EMPD的肿瘤细胞起源尚未达成共识,主要有以下假说:①皮肤上皮的多能干细胞;②皮肤Toker细胞^[17];③皮肤大汗腺^[18];④体内肿瘤皮肤转移;⑤外生殖器黏膜Paget细胞向内扩散并侵犯尿路上皮、宫颈等^[19];⑥胚胎起源细胞恶性转化后形成多个病灶^[20];⑦基因及信号通路异常,如FOXAI基因的高表达或与雌/雄激素受体的共表达,以及类固醇受体和核受体信号通路的激活^[21]。其中,胚胎学起源的证据很少,但可以解释侵袭性腺癌和表皮病变之间“跳跃区”的高发病率以及内部肿瘤的发生。目前学界普遍根据是否存在浸润将EMPD分为上皮性及浸润性两类,或根据组织细胞来源将EMPD分为原发性和继发性(来源为周围器官,而非外阴上皮),需对患者进行全面仔细检查才能区分。临床上常能观察到EMPD合并有身体内部器官肿瘤,如阴茎阴囊的EMPD可能合并有肾癌、膀胱癌、前列腺癌等泌尿系统肿瘤^[19,22];女性外阴的EMPD可能合并卵巢、子宫的恶性肿瘤^[23]。EILERS等^[24]的研究显示,40名患病部位为肛门、生殖器的患者中,33%患有潜在的皮肤附属器癌,25%患有内部或皮肤恶性肿瘤。还有研究显示,31%的肛周患者患有肛门直肠癌,直肠癌是最常见的内部恶性肿瘤^[25]。部分患者内部肿瘤位于身体远隔部位,如阴囊EMPD合并肺腺癌,合并肿瘤患者预后往往较差^[2]。但既往研究认为老年人本身患癌风险高,匹配年龄后,合并肿瘤发生率并无明显增高,因此,无症状患者没有必要常规进行筛查。

EMPD诊断依赖于病理检查,最重要的依据是找到Paget细胞。Paget细胞镜下形态胞浆丰富、核大而突出,常单个或者多个成簇位于表皮内,同时伴有腺体分化,常见角化过度或者角化不全,可能侵犯附属毛囊及腺体^[26]。此外,病灶周围常能看到免疫细胞浸润,可能是瘙痒症和湿疹样表现的根本原因^[27]。当肿瘤发生真皮浸润时往往提示血行或淋巴转移,是重要的预后指标。

病理学上EMPD需与Bowen病、黑色素瘤、基底细胞癌、银屑病、生殖器真菌病等鉴别。免疫组化指标,EMPD中SOX10、S100和HMB-45为阴性,可见CAM 5.2弥漫性染色,EMA、CEA、CK7、MUC1等阳性,这些指标可用于与黑色素瘤鉴别^[14]。Bowen病则通常为P63(+)、CK7(-)、CAM 5.2(-)。原位鳞状细胞癌中P63阳性,S-100、CK7阴性^[28]。原发性EMPD和继发性EMPD表达不同的标志物,原发性EMPD中TRPS1表达强阳性,继发性EMPD中则CK7、CK20、CDX2为阳性,

GCDFP15 和 GATA3 为阴性^[29-30]。既往还有研究发现, 乳腺/乳腺外 Paget 病可见 CD5 弥散性表达, Bowen 病、表皮内皮脂腺癌、原位黑色素瘤中则无 CD5 表达; 可作为尿路上皮癌或前列腺癌诊断证据的 AMACR, 可表达于多数原发性 EMPD 中^[31]。

4 诊断

4.1 诊断及鉴别诊断

EMPD 患者病史多较长, 部分原因是患者因发生于隐私部位而拖延及自行用药, 另一部分原因则是误诊为湿疹等其他疾病^[32]。因此, 应对所有 4~6 周标准局部治疗无反应的大汗腺承载区瘙痒性湿疹样病变的患者进行活检。镜下典型的 Paget 细胞及免疫组化染色可用于 EMPD 与其他皮肤恶性肿瘤, 以及原发性与继发性的鉴别。皮肤镜检查在非色素沉着的经典形式的 EMPD 诊断中具有一定价值^[33]。循环游离 DNA (细胞游离 DNA) 在转移性和非转移性 EMPD 中均有增加, 可能有助于本病筛查^[34]。

患者即使经病理检查确定诊断后, 往往也可能在进行疾病编码时发生错误。国内报道某三甲皮肤专科医院 2009-2019 年收治 EMPD 36 例, ICD-10 编码错误率高达 75%, 主要原因是肿瘤交搭跨界、复合癌、复发癌以及编码员与临床医生沟通不畅等^[35]。这个现象虽未直接涉及诊断问题, 但从侧面说明了其清晰诊断的复杂性和困难程度, 以及病例统计面对的问题。

4.2 诊断后评估及分期诊断

EMPD 以老年患者为主, 术前应进行基础生理条件及合并疾病的评估。对于特殊部位的 EMPD, 普遍共识需筛查邻近区域是否存在伴发肿瘤, 但目前尚缺少统一具体的筛查方案。一般而言, 病灶位于肛周者应行直肠指诊、肠镜等检查; 男性病灶位于阴茎阴囊处者应行血清 PSA、尿脱落细胞学等检查; 女性病灶位于外阴者应行生殖器彩超以及阴道镜等检查, 还有一些学者建议进行膀胱镜检查、腹盆腔 CT 扫描和 PET 扫描等检查。

术前淋巴结评估及术中淋巴结活检, 基本达成了一致意见。淋巴结的扩散通常仅限于侵袭性 EMPD^[36]。SHU 等^[37]总结了 41 例侵袭性 EMPD 的资料, 发现 34% 患者存在淋巴结扩散。对于微侵入性 (乳头状真皮)、侵入性 (网状真皮) 或侵犯血管淋巴管的 EMPD, 除根据胸腹盆腔 CT 或 PET 进行综合评估外, 前哨淋巴结活检具有一定价值^[36]。OHARA 等^[38]对 301 例侵袭性 EMPD 患者的资料进行了多因素分析, 结果显示肿瘤厚度和淋巴管浸润与生存率显著相关, 但浸润程度或距离肛周的位置与生存率无关; 有两个或多个淋巴结转移者预后差; 双侧淋巴结转移的分布不是影响预后的重要因素; 5 年生存率远处转移者为 7%, 无远处转移者则为

84% ($P < 0.001$)。基于这些结果, 我们提出了一种新的 TNM 分期系统 (见表 1)^[38]。但新的 TNM 分期系统有待更多的病例加以确认或修订。

表 1 EMPD 的 TNM 分期及分组
Table 1 TNM and stage classification system for EMPD

TNM			
	0	1	2
T	Tumor in situ	Tumor thickness ≤ 4 mm AND no lymphovascular invasion	Tumor thickness > 4 mm OR lymphovascular invasion
N	No LN metastasis	1 LN metastasis	2 or more LN metastasis
M	No distant or LN metastasis beyond regional LN basin	Distant organ metastasis or LN metastasis beyond regional LN basin	(-)
Staging			
	T	N	M
I	1	0	0
II	2		
IIIa	Any	1	
IIIb		2	
IV		Any	1

5 治疗及预后

EMPD 的治疗主要分为手术和非手术两类方式, 不同治疗方法可单用, 亦有多种治疗方案联合使用 (手术 + 非手术或各种非手术方法组合) 的报道, 总体 5 年生存率为 75%~95%^[39]。进展和转移者预后不良, 转移者需行全身性治疗, 但结果并不确定。

5.1 局部扩大切除或者根治性切除

EMPD 手术切除范围长期以来并未达成一致。FANNIN 等^[40]的研究中, 100 例外阴 EMPD 术后患者进行了中位数为 3 年的随访, 总体复发率为 34%, 根治性外阴切除术、根治性半外阴切除术和广泛局部切除术的复发率分别为 15%、20% 和 43%。部分学者提出局部扩大切除范围为 1~2 cm 时, 复发率较低^[5]。还有研究显示扩大切除范围距离病灶 3 cm 时可达到切缘阴性的效果^[41]。

EMPD 病灶具有跳跃性、多中心性、边界不清等特点, 肿瘤实际范围往往超过了肉眼边界, 导致切缘阳性率较高。因此, 有学者提出, 在没有 Mohs 手术机会时, 应将切缘定在肉眼可见病变边界外约 5 cm 处, 但可能面临皮肤缺损较大需植皮或皮瓣转移的问题, 进而干扰肿瘤复发的检测^[42]。病灶位于阴茎、阴囊时, 由于皮肤松弛, 通常无需植皮。与原位相比, 侵袭性 EMPD 患者术后局部复发率高, 复发率分别为 35% 和 67%^[43]。具体手术过程中, 基底部分能够达到切缘阴性, 主要挑战在于水平切缘阳性。研究表明切缘阳性和术后复发

有关^[41],和术后总生存率则无关^[44]。针对切缘问题,很多学者致力于术前及术中肿瘤边界或切除范围的明确,例如使用光敏剂^[45]、反射共聚焦显微镜^[46]以及术前进行EMPD病灶的护理^[47]等,但这些措施尚处在探索阶段,有待大样本量的研究加以证实。对于有黏膜侵犯的原发EMPD,可尝试保留肛门、生殖器和泌尿功能的微创手术方法。继发性EMPD,如高级别宫颈上皮内瘤变合并外阴EMPD多施行子宫及全外阴切除术、直肠恶性肿瘤合并肛门EMPD常采用Miles术。此类手术花费高、风险大、手术创面大,且术后生活质量下降明显。

5.2 Mohs'手术

Mohs'手术(Mohs micrographic surgery, MMS)的主要特点在于术中外科医生可利用显微镜检查肿瘤边缘,是一种广泛用于皮肤恶性肿瘤的术式,尤其是基底细胞癌等病变连续的肿瘤。EMPD的复发往往发生在切缘阳性患者的切口位置,患者无其他肉眼可见的、可以切除的病灶。总体上,Mohs'手术显示出良好的根治率,梅奥诊所认为这种术式较好保留了正常组织,且切缘阳性率低于局部扩大切除术^[48]。但是,这一术式在大大延长手术时间,增加医生工作量的同时,仍不能回避肿瘤多中心起源和跳跃式传播的问题^[49]。

5.3 基于术中冰冻病理检查的改良手术

鉴于单纯根治性手术复发率高,Mohs'手术人力物力消耗大,近年出现了一种新的手术方式,即术中在切缘间断取材送冰冻活检,直至阴性,减少手术时间的同时,获得了与Mohs'手术基本一致的复发率。但术中冰冻切片分析可能存在误导性,术者针对切缘可疑阳性者常常选择再次扩大切除,而阴性者则可能在术后的石蜡切片中被证明为阳性。术中有限时间常难以对边缘状态进行整体评估。FISHMAN等^[50]发现,术中冰冻切片分析和肉眼视觉判断,二者形成的手术边缘差异无统计学意义,假阴性率分别为38%和35%。该研究进一步证实,通过切缘状态并不能预测局部复发,阴性切缘者和阳性切缘者分别有33%和40%出现复发。Ki-67及PAS染色可用于评估标本边缘。FENG等^[51]的研究纳入了64例患者,结果显示Ki-67和PAS阳性共表达的患者,需要比标准建议进行更宽的切除(距离病灶边界3 cm)以确保边缘阴性,降低复发率。

5.4 光动力治疗

老年患者存在免疫力低、营养状况差、合并症多的情况,而手术则面临切除大块皮肤,伤口感染风险大、愈合延迟、影响生活质量等问题。光动力疗法(photo-dynamic therapy, PDT)使用肿瘤定位的光反应性药物(如5-氨基乙酰丙酸)与适当波长的光结合来杀死肿瘤细胞,优势在于操作方便、照射范围大、可循环多次,杀死肿瘤细胞的同时保留了皮肤的完整性,能使肿瘤获

得长期缓解,适合于基础疾病多或拒绝手术的患者。光动力治疗也可用于外科手术后的辅助治疗,以降低复发率^[52]。有研究显示31例手术后接受PDT治疗的患者无复发,7例单独接受PDT治疗的患者仅有1例复发^[53]。然而,光动力治疗也存在不足,如部分病人对光敏剂过敏,文献报道复发率较高等^[54]。

5.5 放射治疗

放射治疗对皮肤肿瘤如基底细胞癌等有较好的疗效,可用于拒绝手术或存在禁忌证的EMPD患者,术后切缘阳性者、病灶面积大或远处转移伴有疼痛的患者亦可选择^[55]。有报道1例阴囊EMPD患者在局部切除和咪喹莫特治疗失败后,经过3个月的放射治疗获得了成功^[56]。另一项小型研究中,6名男性EMPD患者行放射治疗,随访时间6个月至14年,5例完全缓解^[57]。既往利用SEER数据库进行的较大规模回顾性研究发现,放射治疗结局与临床经验之间存在矛盾,纳入1 439例患者的队列分析发现放射治疗的效果较差,疾病特异性生存期(disease specific survival, DSS)低于未接受过放疗的患者(11年vs 18年)^[4]。出现这样结果的原因可能是患者之间的辐射场、剂量、引流淋巴结受累程度、时间表和来源并非随机分布,放疗的患者常常伴有真皮浸润、远处转移等。此外,该研究对象是侵袭性EMPD患者,对局限于表皮的EMPD放疗效果尚不清楚。放射治疗主要的副作用有放射性皮炎、放射性肠炎等。目前EMPD放射治疗相关论文普遍纳入病例数目少,尚不能得出明确结论。

5.6 口服或静脉使用化学药物治疗

全身性治疗主要用于有淋巴结及远处转移的患者。紫杉醇对上皮性肿瘤有效,且耐受性良好,可在门诊给药。既往有使用紫杉醇联合卡铂3周达到肿瘤缓解,以及卡铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶治疗后12月内没有复发的报道^[58]。还有报道,手术联合术后多西他赛和氟尿嘧啶类药物的疗效好^[59]。5-氟尿嘧啶、多西他赛、紫杉醇、博来霉素治疗等都可能有助于疾病缓解^[60-62]。总体上,EMPD的化疗由于病例数量少,目前未形成统一的方案,仅有小样本研究报道,同时部分研究的结果不能排除发表偏倚。

化疗可与放疗联合进行治疗。有案例报道腹股沟淋巴结转移患者照射48.5 Gy后,采用丝裂霉素C(第一次剂量20 mg/m²,后续剂量10 mg/m²,每8周1次)和5-氟尿嘧啶(每次24小时输注为1 000 mg/m²,连续3天,每4周1次)进行化疗,一个疗程后腹部CT完全正常化;对全身转移以及终末期患者,化疗联合放疗可能具有缓解病情,减轻疼痛的意义^[63]。

5.7 外用药物治疗

有个案报道,肛周患者5-氟尿嘧啶局部外用有效^[62]。咪喹莫特是相对常用的药物,其确切作用机制

尚不清楚,有研究显示其可调节免疫应答,具有刺激先天免疫和后天免疫,增强抗原向幼稚T淋巴细胞的呈递以及朗格汉细胞迁移到区域淋巴结等作用^[64]。目前,咪喹莫特已被FDA批准用于治疗局部皮肤疾病,如光化性角化病、浅表基底细胞癌和生殖器疣等,常用方法是每周3次,连续16周,部分患者有刺激和烧灼感;此外,现有文献也散见其治疗EMPD失败报道^[65]。

5.8 靶向治疗

荟萃分析发现,HER2在女性和男性患者中的表达分别为32%和26%。HER-2阳性与从诊断到淋巴结转移的中位时间较短相关^[66]。一项小样本量的回顾性研究发现,11例EMPD患者中有3例(27.3%)HER-2阳性,均成功接受曲妥珠单抗和紫杉醇联合治疗^[67]。有一名患者治疗5个月,疾病无反应,随后在该患者肿瘤DNA中发现存在HER-3,可能是导致乳腺癌和EMPD曲妥珠单抗耐药的原因。曲妥珠单抗还可联合多西他赛用于HER-2阳性患者的治疗,整体上曲妥珠单抗的副反应较小,但应用病例目前较少^[68]。

5.9 内分泌治疗

基础研究提示肿瘤中表达雄激素受体^[69]。裸鼠实验显示,接种Paget's细胞后给予不同激素,可影响肿瘤生长及激素受体表达,提示激素治疗可能有效^[70]。男性阴茎阴囊EMPD合并前列腺癌,后者进行抗雄激素治疗后,伴发的EMPD也有好转^[20]。还有文献报道,雌激素受体阳性的EMPD患者合并前列腺癌,经他莫昔芬、戈舍瑞林和比卡鲁胺联合治疗,两种肿瘤都获得了缓解^[71]。

5.10 其他治疗方式

激光(二氧化碳激光气化)治疗复发率高,且术后阶段患者较为痛苦。基础研究表明PD1/PDL1在EMPD中表达低,近年大放异彩的免疫检查点抑制剂可能疗效欠佳^[72]。

6 小结与展望

本文回顾了EMPD的流行病学、临床表现、细胞起源组织病理学、诊断以及鉴别诊断、评估分期和治疗方式,总结了既往发表的文献。由于其罕见性,EMPD始终存在着如下问题有待解决:①细胞起源,尽管进行了大量的免疫组化研究,但是并没有获得共识性结论;②缺少相对统一的治疗方案,治疗后复发率较高;③多数EMPD病例通常诊断为原位癌,然而一旦发生转移,往往表现出更强的侵袭性特征;已有多种方案被提出用于治疗转移性EMPD,但疗效有限。因此,未来我们应加强EMPD的基础和临床研究,努力开发新的治疗方法,制定相对统一的诊疗方案,进而提高EMPD的疗效。

7 参考文献

- [1] CROCKER HR. *Pemphigus vegetans* (neumann)[J]. *Med Chir Trans*, 1889, MCT-72(1): 233-255.
- [2] YAO HJ, XIE MK, FU SB, *et al.* Survival analysis of patients with invasive extramammary Paget disease: implications of anatomic sites[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 403.
- [3] KANG ZH, ZHANG QA, ZHANG QF, *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.
- [4] KARAM A, DORIGO O. Treatment outcomes in a large cohort of patients with invasive Extramammary Paget's disease[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(2): 346-351.
- [5] 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.
- [6] XU L, YIN SL, WANG SF, *et al.* Prevalence of mammary Paget's disease in urban China in 2016[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2572.
- [7] CHENG PS, LU CL, CHENG CL, *et al.* Significant male predisposition in extramammary Paget disease: a nationwide population-based study in Taiwan [J]. *Br J Dermatol*, 2014, 171(1): 191-193.
- [8] SIESLING S, ELFERINK MA, VAN DIJCK JA, *et al.* Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(8): 951-955.
- [9] ZWAN J M V D, SIESLING S, BLOKX W A M, *et al.* Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe[J]. *European Journal of Surgical Oncology*. 2012, 38(3):214-221.
- [10] DESANTIS CE, KRAMER JL, JEMAL A. The burden of rare cancers in the United States[J]. *CA a Cancer J Clin*, 2017, 67(4): 261-272.
- [11] OGATA D, NAMIKAWA K, NAKANO E, *et al.* Epidemiology of skin cancer based on Japan's National Cancer Registry 2016 - 2017[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(7): 2986-2992.
- [12] GHAZAWI FM, LE M, ALAKEL A, *et al.* 125 the epidemiology and clinical characteristics of extramammary Paget disease patients in Canada and assessing the risk of second malignancies[J]. *J Investig Dermatol*, 2019, 139(9): S235.
- [13] SHIN DW, BAE J, HA J, *et al.* Trends in incidence and survival of patients with vulvar cancer in an Asian country: analysis of the Korean Central Cancer Registry 1999 - 2018[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164(2): 386-392.
- [14] DEMITSU T, GONDA K, TANITA M, *et al.* Extramammary Paget's disease in two siblings[J]. *Br J Dermatol*, 1999, 141(5): 951-952.
- [15] KANITAKIS J. Mammary and extramammary Paget's disease[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007, 21(5): 581-590.
- [16] KANG ZZQ, ZHANG Q, LI X, *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: 13233 - 13240.
- [17] REGAUER S. Extramammary Paget's disease—a proliferation of adnexal origin?[J]. *Histopathology*, 2006, 48(6): 723-729.
- [18] ZHOU ZB, ZHOU B, WU XB, *et al.* Case report: a case of Paget disease outside the axillary breast[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(13): e37541.
- [19] CHEN CV, FRANCOIS RA, MULLY TW, *et al.* Positive NKX3.1 as a diagnostic pitfall for prostate cancer in extramammary Paget's disease of genitourinary sites[J]. *Histopathology*, 2024, 84(3): 565-569.
- [20] RAO YM, ZHU JC, ZHENG HY, *et al.* Cell origin and genome

- profile difference of penoscrotum invasive extramammary Paget disease compared with its *in situ* counterpart[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 972047.
- [21] SUMITOMO C, IWATA Y, ARIMA M, *et al*. A clinicopathological analysis of forkhead box A1 (FOXA1) and estrogen receptor alpha expression in extramammary Paget's disease[J]. *Fujita Med J*, 2023, 9(3): 236-239.
- [22] LI YC, LU LY, YANG YT, *et al*. Extramammary Paget's disease of the scrotum associated with hepatocellular carcinoma[J]. *J Chin Med Assoc*, 2009, 72(10): 542-546.
- [23] CHO A, KIM DY, SUH DS, *et al*. Outcomes and prognostic factors of surgically treated extramammary Paget's disease of the vulva[J]. *J Gynecol Oncol*, 2023, 34(6): e76.
- [24] EILERS G, JORDAN RC. Unusual case of extramammary Paget disease of the oral mucosa: a case report and literature review[J]. *J Cutan Pathol*, 2024, 51(9): 666-671.
- [25] IM M, KYE KC, KIM JM, *et al*. Extramammary Paget's disease of the scrotum with adenocarcinoma of the stomach[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57(2 suppl): S43-S45.
- [26] MCDANIEL B, BROWN F, CRANE JS. Extramammary Paget Disease. [J]. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 31, 2023.
- [27] ALLEN A SMITH. Pre-Paget cells express a Paget cell marker before losing a keratinocyte marker[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2021, 10(1):58-59.
- [28] LAU J, KOHLER S. Keratin profile of intraepidermal cells in Paget's disease, extramammary Paget's disease, and pagetoid squamous cell carcinoma *in situ*[J]. *J Cutan Pathol*, 2003, 30(7): 449-454.
- [29] ELEANOR E COOK, BETH T HARRISON, MICHELLE S HIRSCH. TRPS1 expression is sensitive and specific for primary extramammary Paget disease[J]. *Histopathology*, 2023; 83 (1): 104-108
- [30] OHNISHI T, WATANABE S. The use of cytokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget's disease[J]. *Br J Dermatol*, 2000, 142(2): 243-247.
- [31] MAYES D, PATTERSON J, RAMNANI D, *et al*. α -methylacyl coenzyme A racemase is immunoreactive in extramammary Paget disease[J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 127(4): 567-571.
- [32] BAEHRENDTZ H, EINHORN N, PETERSSON F, *et al*. Paget's disease of the vulva: the Radiumhemmet series 1975-1990[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 1994, 4(1): 1-6.
- [33] GIULIA BAZZACCO, IRIS ZALAUDEK, ENZO ERICCHETTI. Dermoscopy to differentiate clinically similar inflammatory and neoplastic skin lesions[J]. *Ital J Dermatol Venerol*, 2024, 159(2): 135-145
- [34] MIJIDDORJ T, KAJIHARA I, TASAKI Y, *et al*. Serum cell-free DNA levels are a useful marker for extramammary Paget disease[J]. *Br J Dermatol*, 2019, 181(3): 505-511.
- [35] 卢佳佳, 熊玉申, 杨惠玲, 等. 36例乳房外佩吉特病 ICD-10 编码分析[J]. *中国病案*, 2019, 20(1): 27-29.
- [36] MORRIS CR, HURST EA. Extramammary Paget disease: a review of the literature-part I: history, epidemiology, pathogenesis, presentation, histopathology, and diagnostic work-up[J]. *Dermatol Surg*, 2020, 46(2): 151-158.
- [37] SHU B, SHEN XX, CHEN P, *et al*. Primary invasive extramammary Paget disease on penoscrotum: a clinicopathological analysis of 41 cases[J]. *Hum Pathol*, 2016, 47(1): 70-77.
- [38] OHARA K, FUJISAWA Y, YOSHINO K, *et al*. A proposal for a TNM staging system for extramammary Paget disease: retrospective analysis of 301 patients with invasive primary tumors[J]. *J Dermatol Sci*, 2016, 83(3): 234-239.
- [39] MORRIS CR, HURST EA. Extramammary Paget's disease: a review of the literature part II: treatment and prognosis[J]. *Dermatol Surg*, 2020, 46(3): 305-311.
- [40] FANNING J, LAMBERT HC, HALE TM, *et al*. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 180(1 Pt 1): 24-27.
- [41] WANG Z, LU MJ, DONG GQ, *et al*. Penile and Scrotal Paget's disease: 130 Chinese patients with long-term follow-up[J]. *BJU Int*, 2008, 102(4): 485-488.
- [42] LONG B, SCHMITT AR, WEAVER AL, *et al*. A matter of margins: surgical and pathologic risk factors for recurrence in extramammary Paget's disease[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147 (2): 358-363.
- [43] ZOLLO JD, ZEITOUNI NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease[J]. *Br J Dermatol*, 2000, 142(1): 59-65.
- [44] ZHU Y, YE DW, YAO XD, *et al*. Clinicopathological characteristics, management and outcome of metastatic penoscrotal extramammary Paget's disease[J]. *Br J Dermatol*, 2009, 161 (3): 577-582.
- [45] YANG ZY, LI DM, SHI DM. Photodynamic application in diagnostic procedures and treatment of non-melanoma skin cancers[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2024, 25(5): 619-627.
- [46] SKARIA AM. The Median forehead flap reviewed: a histologic study on vascular anatomy[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(5): 1231-1237.
- [47] MURATA Y, KUMANO K. Extramammary Paget's disease of the genitalia with clinically clear margins can be adequately resected with 1 cm margin[J]. *Eur J Dermatol*, 2005, 15(3): 168-170.
- [48] LEE KY, ROH MR, CHUNG WG, *et al*. Comparison of mohs micrographic surgery and wide excision for extramammary paget's disease[J]. *Dermatol Surg*, 2009, 35(1): 34-40.
- [49] BAE JM, CHOI YY, KIM H, *et al*. Mohs micrographic surgery for extramammary Paget disease: a pooled analysis of individual patient data[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68(4): 632-637.
- [50] FISHMAN DA, CHAMBERS SK, SCHWARTZ PE, *et al*. Extramammary Paget's disease of the vulva[J]. *Gynecol Oncol*, 1995, 56(2): 266-270.
- [51] FENG CC, WANG LJ, ZHOU ZW, *et al*. Positive KI67 and periodic acid-schiff mandates wider range of excision in scrotal extramammary Paget's disease[J]. *Dermatol Surg*, 2013, 39(3): 381-386.
- [52] SACHDEVA M, TAI F, BARGMAN H. Treatment outcomes of adjunct and stand-alone photodynamic therapy in patients with extramammary Paget disease: a literature review[J]. *Dermatol Surg*, 2023, 49(5): 456-461.
- [53] GAO Y, ZHANG XC, WANG WS, *et al*. Efficacy and safety of topical ALA-PDT in the treatment of EMPD[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2015, 12(1): 92-97.
- [54] SACHDEVA M, TAI F, BARGMAN H. Treatment Outcomes of Adjunct and Stand-alone Photodynamic Therapy in Patients With Extramammary Paget Disease: A Literature Review[J]. *Dermatol Surg*. 2023, 49(5):456-461
- [55] KATANO A, YAMASHITA H. Complete remission of perineal extra-mammary Paget's disease by curative-intent radiotherapy using volumetric modulated arc therapy in a patient older than 90 years[J]. *J Cancer Res Ther*. 2024 Jan 22.
- [56] KIM TH, CHANG IH, KIM TH, *et al*. Extramammary Paget's disease of *Scrotum* treated with radiotherapy[J]. *Urology*, 2009, 74(2): 474.e1-474.e3.
- [57] TACKENBERG S, GEHRIG A, DUMMER R, *et al*. External beam radiotherapy of extramammary Paget disease[J]. *Cutis*, 2015, 95(2): 109-112.