

乳腺 Paget's 病的影像学特征分析

曾亮¹ 王雁² 罗思平¹ 余娟¹ 李国英³ 徐明⁴ 梁超^{1*}

(1. 深圳市第二人民医院, 广东 深圳 518035; 2. 深圳市康宁医院, 广东 深圳 518020; 3. 广州医科大学第一附属医院, 广东 广州 510000; 4. 广州医科大学第二附属医院, 广东 广州 510000)

[摘要] 目的: 通过分析乳腺 Paget's 病的影像学特征, 提高对本病的检出率和认识。方法: 回顾性分析 68 例三家三甲医院自 2000 年 1 月至 2022 年 6 月期间病理学确诊为 Paget's 病的患者, 采用描述性统计分析其临床特征、X 线、超声、磁共振成像 (MRI) 和病理学特征。结果: 59 例乳腺 Paget's 病患者纳入研究, 59 例累及乳头乳晕, 8 例累及皮肤, 55 例有乳内病变, 15 例出现腋下淋巴结转移者。乳内病变包含导管原位癌 19 例, 浸润性导管癌 16 例, 浸润性导管癌合并原位癌 20 例。分子分型包括 Luminal A 型 12 例, Luminal B 型 9 例, 人表皮生长因子受体 2 (HER2) 过表达型 32 例, 三阴性 2 例。X 线对钙化灶的探测较显优势; 超声对肿块、乳头乳晕侵犯和淋巴结的评估较有优势; MRI 对乳头乳晕侵犯、非肿块病变的评估较有优势。结论: 临床特征、X 线、超声、MRI 结合对诊断乳腺 Paget's 病具有较高的临床价值。

[关键词] Paget's 病; 湿疹样乳腺癌; 磁共振成像; 病理学特征

[中图分类号] R 737.9 [文献标识码] B

Imaging Feature Analysis of Mammary Paget's Disease

ZENG Liang¹, WANG Yan², LUO Siping¹, YU Juan¹, LI Guoying³, XU Ming⁴, LIANG Chao^{1*}

(1. Shenzhen Second People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518035; 2. Shenzhen Kangning Hospital, Guangdong Shenzhen 518020; 3. The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong Guangzhou 510000; 4. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong Guangzhou 510000)

[Abstract] Objective By analyzing the imaging features of Paget's disease of the breast, the detection rate and understanding of this disease can be improved. Methods A retrospective analysis was performed on 68 patients diagnosed with Paget's disease pathologically from three hospitals from January 2000 to June 2022, including 59 patients who met the inclusion and exclusion criteria. Descriptive statistics were used to analyze their clinical, X-ray, ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI) and pathological features. Results Among 59 patients with Paget's disease, 59 patients had mammary papilla-areola complex invasion, 8 patients had skin invasion, 55 patients had intramammary lesions, 4 patients had no intramammary lesions, and 15 patients had axillary lymph node metastasis. There were 19 cases of ductal carcinoma in situ, 16 cases of invasive ductal carcinoma, and 20 cases of invasive ductal carcinoma complicated with carcinoma in situ. Molecular classification included Luminal A type (12 cases), Luminal B type (9 cases), human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) overexpression type (32 cases), and three negative type (2 cases). X-ray is superior in detecting calcification foci. Ultrasound was superior in the evaluation of tumor, papillary areolar invasion and lymph nodes. MRI has advantages in the evaluation of papillary areola invasion and non-mass lesions. Conclusion The combination of clinical features, X-ray, ultrasound and MRI is of great significance in the diagnosis of Paget's pathology of breast.

[Keywords] Paget's disease; Eczematoid breast cancer; Magnetic resonance imaging; Pathological features

乳腺 Paget's 病是乳腺癌的一种特殊类型, 又称湿疹样乳腺癌, 在乳腺癌中属罕见病, 发病率只有 1%~3%^[1]。乳腺 Paget's 病通常表现为乳头-乳晕复合体或皮肤的湿疹样改变, 早期很容易被当作皮肤病而耽误诊疗。乳腺

X 线、超声、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 影像学检查对乳腺 Paget's 病的早期诊断至关重要。因此, 本文作者通过分析乳腺 Paget's 病的影像学特征, 以提高临床对本病的检出率和认知水平。

[收稿日期] 2024-01-19

[基金项目] 深圳市第二人民医院临床研究项目 (2023yilecyj019)

[作者简介] 曾亮, 男, 主管技师, 主要从事影像诊断及技术工作。

[*通信作者] 梁超 (E-mail: 947654136@qq.com; Tel: 13631697464)

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 68 例在深圳市第二人民医院、广州医科大学第一附属医院、广州医科大学第二附属医院三家三甲医院自 2000 年 1 月至 2022 年 6 月期间病理学确诊为 Paget's 病的患者。本研究已通过深圳市第二人民医院伦理委员会的知情同意申请（伦理号为：2023-095-03PJ）。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

（1）病理学诊断包含“Paget's”关键词。（2）患者术前经乳腺超声、X 线、MRI 三种影像学检查中至少 1 种。

1.2.2 排除标准

（1）乳腺外 Paget's 病。（2）其他类型乳腺癌导致的乳腺 Paget's 病播散。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集

收集患者病历资料，记录患者的性别、发病年龄、病程、发病部位、组织病理学特征，对患者症状进行统计，包括：有无乳头、乳晕、皮肤异常，有无触及乳腺肿块、有无乳头溢液，有无淋巴结肿大。

1.3.2 影像学检查

1.3.2.1 乳腺 X 线检查 设备：采用美国通用电气（General Electric Company，通用电气）公司的数字化乳腺摄影机（美国，密尔沃基）进行双侧乳腺头尾位、轴位、内外斜位、常规位拍摄，必要时采用点压放大及其他辅助体位摄片。曝光条件：根据患者乳房体积进行自动调整。加压：8~12 N。观察指标：根据 2022 版美国放射学会报告和数据库图谱（American College of Radiology, Breast imaging-reporting and data system, ACR BI-RADS ATLAS）指南^[2]对乳腺的病灶情况进行评估，包括病灶有无肿块、钙化、结构扭曲、不对称、乳房内淋巴结、皮肤病变、孤立性导管扩张、乳头乳晕等相关征象及病变位置等多方面进行观察。

1.3.2.2 乳腺超声检查 设备：采用 GE LOGIC E9（美国，密尔沃基）彩色多普勒诊断仪，探头频率为 MHz。观察指标：根据 2022 版 ACR BI-RADS ATLAS 指南，对超声报告进行记录，包括有无肿块、钙化、伴随征象、皮肤、乳头乳晕、导管扩张等特殊征象。

1.3.2.3 MRI 检查 设备：采用 Philips Ingenia（荷兰，阿姆斯特丹）3.0 T 超导型扫描仪，配 7 通道乳腺专用表面线圈。具体成像序列及参数如下：（1）轴位 T2WI 压脂：TR/TE 4200 ms/79 ms，层厚 5 mm，层间距 0.5 mm，矩阵 288 mm×256 mm，FOV 320 mm×320 mm。

（2）轴位 T1WI：TR/TE 690 ms/13.0 ms，层厚 5 mm，层间距 0.5 mm，矩阵 280 mm×340 mm，FOV 280 mm×

340 mm。（3）轴位 DWI：单次激发平面回波成像技术 TR/TE 4765 ms/73.2 ms，层厚 5 mm，层间距 0.5 mm，矩阵 128 mm×130 mm，FOV 280 mm×340 mm，b 值取 1000 s·mm⁻²。（4）动态增强扫描：采用 3D T1 高分辨各向同性容积激发（T1-weighted high-resolution isotropic volume examination, THRIVE）序列，共扫描 1+5 期，每期扫描时间 60 s。TR/TE 3.9 ms/2.0 ms，层厚/层间距 1.0 mm/0.5 mm，FOV 280 mm×340 mm，视野 280 mm×340 mm，翻转角 12°。第 1 期为平扫蒙片。对比剂钆喷酸葡胺（gadopentetic acid, Gd-DTPA）（剂量：0.2 mmol·kg⁻¹）于第 2 期开始前经高压注射器以 2.0 mL·s⁻¹ 流率注入左肘正中静脉。（5）延迟矢状位：TR/TE 2.0 ms/2.0 ms，层厚/层间距 5.0 mm/0.5 mm，矩阵 320 mm×288 mm，视野 220 mm×220 mm，翻转角 12°。（6）后处理：增强各期减影图和各期最大密度投影成像（maximum intensity projection, MIP）图。观察指标：根据 2022 版 ACR BI-RADS ATLAS 指南，对病灶为肿块还是非肿块样强化进行统计，包含病灶范围、有无累及乳头乳晕和皮肤、时间信号曲线、有无腋下淋巴结肿大。

1.4 病理学检查

统计所有患者的病理组织学和免疫组化结果，部分患者做人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）基因检测。包括有无乳腺内病变、有无累及乳头乳晕、皮肤、胸壁、脉管、免疫组化指标、分子分型、病理分期、临床分期。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件统计数据，对患者资料进行描述性分析，计数资料用百分比表示。

2 结果

2.1 临床资料统计

68 例排除 5 例乳腺外 Paget's 病及 4 例浸润性小叶癌或/和小叶原位癌 Paget's 播散后，有 59 例乳腺 Paget's 病患者纳入研究。包括 1 例男性，58 例女性，平均年龄（54.3±9.6）岁。

2.2 病理学结果统计

59 例乳腺 Paget's 病患者，其中 59 例累及乳头乳晕，8 例累及皮肤，55 例有乳内病变，15 例出现腋下淋巴结转移者。55 例乳内病变包含导管原位癌 19 例，浸润性导管癌 16 例，浸润性导管癌合并原位癌 20 例。分子分型包括 Luminal A 型 12 例，Luminal B 型 9 例，HER2 过表达型 32 例，三阴型 2 例。

典型左乳 Paget's 病患者病理大体标本与免疫组化结果见封三图 1。Paget's 病患者 HER2 基因检测结果

见封三图 2。乳腺钼靶或体格检查阴性的 Paget's 病患者，MRI 显示高级别导管原位癌，见封三图 3。

2.3 影像学结果统计

59 例乳腺 Paget's 病患者有 55 例行 X 线检查，59 例

行超声检查，42 例行 MRI 检查，具体影像学征象见表 1。X 线对钙化灶的探测较显优势；超声对肿块、乳头乳晕侵犯和淋巴结的评估较有优势；MRI 对乳头乳晕侵犯、非肿块病变的评估较有优势。

表 1 乳腺 Paget's 病影像学统计结果

[n(%)]

方 法	n	乳头乳晕受累	皮肤病变	肿块	非肿块	肿块合并非肿块	恶性钙化	淋巴结
X 线	55	48(87.3)	3(5.4)	14(25.5)	9(16.4)	2(3.6)	12(21.8)	9(16.4)
超声	59	59(100.0)	8(13.6)	38(64.4)	19(32.2)	2(3.4)	5(8.4)	19(32.2)
MRI	42	42(100.0)	2(4.8)	8(19.0)	26(61.9)	8(19.0)	0(0.0)	9(21.4)

注：MRI 一磁共振成像。

3 讨 论

James Paget 爵士在 1874 年记录了 15 例发生慢性乳头溃疡的女性，所有受累乳房均在 2 年内发生癌症^[3]。这种溃疡是乳头和乳晕的湿疹样皮损，伴有大量清亮的淡黄色渗出液，该病最终被称为乳房 Paget's 病或乳腺 Paget's 病。尽管 Paget 认为乳头改变本身是良性疾病，但最终人们认为乳头表皮内的典型细胞（Paget 细胞）实际为恶性^[4]。流行病学中 Paget's 病远比乳腺癌的其他表现少见，在美国每年新诊断出的女性乳腺癌病例中仅占 1%~3%^[4]。男性中也可发生，但极其罕见。

Paget's 病是比可触及肿块或乳腺 X 线钼靶摄影异常更罕见的乳腺癌表现，但在诊断慢性持续性乳头异常时应特别注意。Paget's 病临床表现的特征性表现为鳞屑性、炎症性、囊泡样或溃疡性病变，始于乳头，之后蔓延至乳晕。乳头回缩很罕见，但可能在较晚期出现。疑似 Paget's 病患者的诊断性检查应侧重于明确诊断和识别深部乳腺癌。深部乳腺癌（原位癌或浸润癌）的发生率为 85%~88%，但患者通常没有乳房肿块或乳腺钼靶异常^[5]。偶尔还会有血性分泌物。Paget's 病通常为单侧受累，但也有患者双侧受累^[5]。在临床及影像表现上，（1）约 50% 的 Paget's 病患者有可触及的乳房肿块；肿块和乳头-乳晕复合体（nipple-areolar complex, NAC）的距离通常为 2 cm 以上^[3]。（2）20% 的患者有乳腺钼靶异常，但没有可触及的肿块^[6]。（3）12%~15% 的患者没有可触及的肿块、乳腺钼靶异常或乳腺实质癌变^[5]。25% 的患者既无深部肿块也无乳腺钼靶异常，但有隐匿的导管原位癌。

有可触及的乳房肿块或乳腺钼靶异常时，深部浸润癌的可能性更高，而导管原位癌更常见于没有可触及肿块或乳腺钼靶异常的患者^[7]。详细的病史应记录病变的持续时间以及所有相关症状，包括疼痛、乳头溢液、出血、烧灼感和瘙痒。还应涵盖患者的乳腺癌风险，包括遗传性乳腺癌的危险因素。应进行双侧乳房检查，着重了解有无相关异常。85%~88% 的患者有深部乳房恶性肿瘤，

大约 50% 的患者有可触及的肿块。乳头刮片细胞学检查可准确诊断 Paget's 病，但一般是通过乳头全层钻孔活检或楔形活检确诊。钻孔活检的应用更为广泛。楔形活检可包含输乳管，这有助于发现有无引起 Paget's 病的导管原位癌。

Paget 细胞的免疫组化染色与导管上皮细胞一致，但与乳头组织周围的表皮角质形成细胞不一致^[8]。Paget's 病中几种分子标志物的表达也与深部乳腺实质肿瘤一致^[9]。超过 80% 的 Paget's 病存在 HER2 基因过表达或扩增^[9-10]。一项报道发现，23 例 PDB 病例均为抗 HER2 单克隆抗体染色阳性，深部导管癌的染色也均为阳性，但正常乳头表皮染色均为阴性^[5]。Paget 细胞从导管系统向乳头表皮的扩散可能是由某种运动因子介导，而后者通过 HER2 受体发挥效应。Paget 细胞和深部导管癌存在共同的遗传学改变和 / 或可能有同样的前体细胞。

可见在一些乳腺钼靶或体格检查阴性的 Paget's 病女性中，MRI 或许会发现隐匿性癌变，使患侧乳房得到针对性治疗。但术前检查结果为阴性也不能可靠排除深部癌变。MRI 对浸润性乳腺癌的敏感性较高，特别是乳腺钼靶阴性病变，其对导管原位癌的敏感性也很高，特别是高级别导管原位癌。

据此笔者得出结论：（1）Paget's 病的预后取决于有无深部浸润性导管癌或腋淋巴结转移。肿瘤分期的预后意义大于 Paget's 病。通过研究调查乳腺 MRI 对乳腺钼靶阴性 Paget's 病女性的作用^[11]。最大型的研究纳入了 34 例 Paget's 病女性，其中 32 例有组织学确诊的乳腺癌（7 例为浸润性，25 例为导管原位癌）^[11]。所有患者都在术前接受乳腺钼靶，其中 13 例还接受了患侧乳腺 MRI 检查。在 23 例活检证实为 Paget's 病而乳腺钼靶为阴性的女性中，8 例接受了 MRI 检查，有 4 例检出其他检查未能发现的病变（3 例导管原位癌，1 例浸润癌），其中 3 例因病变广泛而需行乳房切除术。但另外 4 例患者中有 3 例未能通过 MRI 发现癌症（2 例单灶性导管原位癌，1 例浸润癌）。（2）在无可触及乳房肿块的女性 Paget's

病患者中,有数项研究都探究过局限性手术或乳头-乳晕切除术联合术后乳腺放疗^[4]。结果发现其局部复发率、挽救成功率以及无远处转移生存率均与导管原位癌患者相当。(3)与没有可触及肿块的 Paget's 病相比,伴可触及肿块的 Paget's 病往往分期更高,因而 5 年生存率也更低^[12]。一般而言,在伴和不伴可触及肿块的 Paget's 病女性中,5 年生存率分别为 20%~60% 和 75%~100%^[12]。鉴别诊断既包括良性病因(湿疹、接触性和放射性皮炎、乳头腺瘤),也包括恶性疾病,如鲍文病(表皮鳞状细胞癌)、基底细胞癌、恶性黑素瘤的浅表蔓延^[10]。考虑到这些鉴别诊断,怀疑湿疹或皮炎时通常会考虑短期外用类固醇治疗。但即使存在 Paget's 病,湿疹样改变也可能会部分愈合或短暂改善。为免延误确诊,乳头异常持续 4~6 周以上时应考虑活检和/或乳房影像学检查。(4)MRI 不应常规用于所有新诊断出乳腺癌的患者^[5],因其并不能降低切缘阳性率。术前 MRI 还会增加患者的焦虑、活检率和乳房切除率,但没有证据表明此举有益。

[参考文献]

- [1] MARKARIAN S, HOLMES D R. Mammary Paget's Disease: An Update [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (10): 2422.
- [2] American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) [EB/OL]. (2022-04-01) [2022-07-06]. https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/BIRADS_CEM_2022.pdf.
- [3] LIN C W, CHIANG M H, TAM K W. Treatment of Mammary Paget Disease: A systematic review and meta-analysis of real-world data [J]. *Int J Surg*, 2022, 107: 106964.
- [4] FRANCESCHINI G, MASON E J, DI LEONE A, et al. Multidisciplinary management of mammary Paget's disease: recommendations to optimize oncological and aesthetic outcomes [J]. *Ann Ital Chir*, 2022, 93: 481-482.
- [5] LI C, YANG X, WANG P, et al. Mammary Paget's disease diagnosed with reflectance confocal microscopy [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 32: 102069.
- [6] PIRAS A, BOLDRINI L, VENUTI V, et al. Mammary Paget's disease and radiotherapy: a systematic literature review [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25 (4): 1821-1827.
- [7] PÉREZ J C, SALGADO A C, PÉREZ-MIES B, et al. Extramammary Paget Disease: a Therapeutic Challenge, for a Rare Entity [J]. *Curr Oncol Rep*, 2023, 25 (10): 1081-1094.
- [8] CHO W C, DING Q, WANG W L, et al. Immunohistochemical expression of TRPS1 in mammary Paget disease, extramammary Paget disease, and their close histopathologic mimics [J]. *J Cutan Pathol*, 2023, 50 (5): 434-440.
- [9] HU X W, LIU H, MA D S, et al. Expression of MSI1 and HER2 in mammary Paget's disease and their correlation with clinicopathological features and prognosis [J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2023, 52 (8): 832-837.
- [10] ANGELICO G, SANTORO A, INZANI F, et al. Hormonal Environment and HER2 Status in Extra-Mammary Paget's Disease (eMPD): A Systematic Literature Review and Meta-Analysis with Clinical Considerations [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10 (12): 1040.
- [11] BAYSAL H, EROL C I, BAYSAL B, et al. The effects of clinicopathological and imaging findings on recurrence and survival in mammary Paget's disease [J]. *North Clin Istanbul*, 2023, 10 (5): 541-549.
- [12] FRANCESCHINI G, MASON E J, DI LEONE A, et al. Multidisciplinary management of mammary Paget's disease: recommendations to optimize oncological and aesthetic outcomes [J]. *Ann Ital Chir*, 2022, 93: 481-482.