

中文摘要

乳腺 Paget 病与乳腺导管癌关系的研究

目的:

通过对乳腺 Paget 病 (MPD)、导管原位癌 (DCIS)、浸润性导管癌 (IDC) 患者的雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、表皮生长因子受体-2 (HER-2)、Ki-67 表达情况及临床数据进行回顾性分析, 探讨 MPD 与乳腺导管癌的关系, 进而分析 MPD 细胞的起源问题。

方法:

回顾分析某医院 2010 年至 2019 年的乳腺癌患者 152 例, 其中 MPD 41 例 (单纯乳腺 Paget 病 4 例, 乳腺 Paget 病伴导管原位癌 27 例, 乳腺 Paget 病伴浸润性导管癌 10 例), DCIS 患者 52 例, IDC 患者 59 例。所有皮肤活检标本均经 10% 福尔马林溶液固定, 常规石蜡包埋组织切片, 连续 4 μm 厚切片, 采用 EnVision 两步法对每例手术标本进行 ER、PR、HER-2、Ki-67 的免疫组化检测。对比三组患者 ER、PR、HER-2、Ki-67 的阳性率及临床数据, 数据进行统计学分析, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

结果:

MPD 与 DCIS、IDC 对比发现, 疾病好发年龄、临床表现存在统计学差异 ($P < 0.05$)。在 MPD 组内, 单纯乳腺 Paget 病组、乳腺 Paget 病伴导管原位癌组、乳腺 Paget 病伴浸润性导管癌组间 ER、PR、HER-2、Ki-67 均无统计学差异。MPD 与 DCIS、IDC 三组患者分别两两对比, ER 阳性率均有统计学差异 ($P < 0.05$), 三组 Ki-67 阳性率均无统计学差异 ($P > 0.05$)。DCIS 与 IDC 的 PR、HER-2 阳性率无统计学差异 ($P > 0.05$), 而 MPD 与上述两组的 PR、HER-2 阳性率有统计学差异 ($P < 0.05$)。

结论:

MPD 与 DCIS、IDC 的免疫表型及临床数据对比, 发现三组具有不同的临床

表现及免疫组化病理特征，提示 MPD 与乳腺导管癌的病因及发病机制可能存在不同，是不同的肿瘤实体。在 MPD 组内，单纯乳腺 Paget 病、乳腺 Paget 病伴导管原位癌、乳腺 Paget 病伴浸润性导管癌具有相似的免疫组化特征，提示 MPD 表皮内病变与伴发乳腺导管病变是连续的，并非独立的。

关键词：

乳腺 Paget 病，导管原位癌，浸润性导管癌，免疫组化，组织来源

Abstract

Study on the relationship between Mammary Paget's disease and ductal carcinoma of the breast

Objective:

Through retrospective analysis of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), epidermal growth factor receptor-2 (HER-2), Ki-67 and clinical data in patients with mammary Paget's disease (MPD), ductal carcinoma in situ (DCIS) and invasive ductal carcinoma (IDC), the relationship between MPD and ductal carcinoma of the breast was discussed, and then the origin of MPD cells was analyzed.

Methods:

A retrospective analysis was made of 152 patients with breast cancer from XX Hospital from 2010 to 2019, including 41 patients with MPD (4 patients with simple Paget's disease, 27 patients with Paget's disease with ductal carcinoma in situ, 10 patients with Paget's disease with invasive ductal carcinoma), 52 patients with DCIS, and 59 patients with IDC. All skin biopsy specimens were fixed with 10% formalin solution, and paraffin-embedded tissue sections were made with continuous sections of 4 μm thick. Immunohistochemical detection of ER, PR, HER-2 and Ki-67 were performed on each surgical specimen by EnVision two-step method. The positive rates of ER, PR, HER-2, Ki-67 and clinical data of the three groups were compared, and the data were statistically analyzed. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Result:

The positive rate of ER was statistically different among the three groups ($p < 0.05$), and the positive rate of Ki-67 was not statistically different among the three groups ($p > 0.05$). There was no statistical difference in the positive rates of PR and

HER-2 between DCIS and IDC ($p>0.05$), but there was statistical difference in the positive rates of PR and HER-2 between MPD and the above two groups ($p<0.05$).

Conclusion:

Comparing the immunophenotypes and clinical data of MPD with DCIS and IDC, it was found that the three groups had different clinical manifestations and immunohistochemical pathological features, indicating that the etiology and pathogenesis of MPD and breast ductal cancer may be different and are different tumor entities. In MPD group, simple breast Paget disease, breast Paget disease with ductal Carcinoma in situ, and breast Paget disease with invasive ductal carcinoma have similar immunohistochemical characteristics, suggesting that MPD intraepidermal lesions and associated breast ductal lesions are continuous and not independent.

Key words:

Mammary Paget's disease, Ductal carcinoma in situ, Invasive ductal carcinoma, immunohistochemistry, tissue source

关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解吉林大学有关保留、使用学位论文的规定，同意吉林大学保留或向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅；本人授权吉林大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文和汇编本学位论文。

（保密论文在解密后应遵守此规定）

论文级别：☒ 硕士 ☐ 博士

学科专业：皮肤性病学

论文题目：乳腺 Paget 病与乳腺导管癌关系的研究

作者签名：郭中勋

指导教师签名：于艳

2023年 8月 30日

目 录

第 1 章 前言.....	1
第 2 章 研究对象与方法	5
2.1 对象.....	5
2.2 方法.....	5
2.3 结果判读	5
第 3 章 结果.....	6
3.1 MPD 组一般资料.....	6
3.2 DCIS 组一般资料	7
3.3 IDC 组一般资料.....	8
3.4 临床表现特点	10
3.5 发病年龄及其特点	11
3.6 组织病理免疫组化特点	12
第 4 章 讨论.....	17
第 5 章 结论.....	20
参考文献.....	21
综 述.....	28
参考文献.....	33
作者简介及在校期间所取得的科研成	38
致 谢.....	39

中英文对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
MPD	Mammary Paget's disease	乳腺 Paget 病
DCIS	Ductal carcinoma in situ	导管原位癌
IDC	Invasive ductal carcinoma	浸润性导管癌
ER	Estrogen receptor	雌激素受体
PR	Progesterone receptor	孕激素受体
HER-2	Human epidermal growth factor receptor-2	表皮生长因子受体-2
TC	Toker cell	Toker 细胞
PAS	Periodic acid-schiff	酸性希夫染色
P13K	Phosphatidylinositol 3 kinase	磷脂酰肌醇 3 激酶
MAPK	Mitogen activated protein kinase	丝裂原活化蛋白激酶
KT	Keratin	角蛋白
CKT	Cytokeratin	细胞角蛋白
EMA	Epidermal Membrane Antigen	上皮膜抗原
CEA	Carcinoembryonic antigen	癌胚抗原

第 1 章 前言

乳腺 Paget 病 (Mammary Paget's disease, MPD) 最初在 1874 年由詹姆斯·佩吉特对其进行了较完善的描述, 它是一种特殊类型的乳腺癌, 临床发病率低, 我国目前统计其发病率占有所有恶性乳腺肿瘤的 1.6%^[1], 是一种罕见类型的乳腺癌。MPD 最常见于绝经后妇女, 比浸润性导管癌 (Invasive ductal carcinoma, IDC) 的最高发病率晚了 5 至 10 年^[2-4]。MPD 也可能在男性中发生, 尽管不太常见, 其临床行为似乎与女性相似^[5-7]。MPD 通常表现为单侧乳房受累, 受累乳房乳头和乳晕发生明显变化^[8]。大多数病例伴有乳头和乳晕的感觉变化, 出现瘙痒或灼热, 皮肤变化缓慢, 通常表现为红斑和乳头溢液。无论是否局部外用皮质类固醇药物, 这些病变都可能出现缓解, 这导致了可能会出现延迟诊断的情况^[9]。病变几乎总是首先出现在乳头上, 然后扩散到乳晕, 很少累及周围皮肤^[10、11]。MPD 的晚期特征是乳头乳晕复合体溃疡和破坏, 通常伴有乳头回缩或扁平化。尽管其恶性程度相对较低, 一般进展缓慢, 预后良好, 早期发现仍具有重要的临床意义。该病病程缓慢, 随疾病进展皮损可逐渐向周围扩大, 历经数年, 病变可逐步累及乳房大片区域, 当疾病迁延至晚期, 病变可进一步向深部扩展, 可于乳腺内扪及肿块, 并可伴有腋窝转移的肿大淋巴结。该病从有乳头病变到出现临床肿块之前要经过很长时间, 如能在该段时间内及时诊断本病, 可以保证患者获得长期生存机会。

MPD 病理常表现为乳头表皮内具有腺体特征的肿瘤细胞^[12、13]。角质形成细胞之间的紧密连接被破坏, 细胞内液体泄漏到皮肤表面^[13]。MPD 细胞大而苍白, 具有丰富的透明细胞质和非典型细胞核, 核仁突出, 对酸性希夫 (PAS) 染色呈阳性, 并且对淀粉酶具有抗性, 这表明存在支持其腺体来源的中性多糖^[14-16]。它们可以被发现为单个分散的细胞、排列在巢中的大量细胞、管状^[16]或腺体结构^[17]。它们通常位于基底层, 但也可能位于表皮的上部^[18]。可见真皮的反应性变化, 包括浆细胞浸润、新生毛细血管形成和浆液性渗出^[19]。较少观察到皮肤中的 MPD 细胞侵入真皮, 与具有皮肤侵袭的晚期侵袭性癌相比, 具有良好的结果^[20、21]。MPD 伴发乳腺实质性癌症多为导管原位癌 (Ductal carcinoma in situ, DCIS) 和 IDC, 在病理分型上可分为单纯乳腺 Paget 病、乳腺 Paget 病伴导管原位癌、乳腺 Paget 病伴浸润性导管癌^[1]。ER、PR、HER-2、Ki-67 是指导乳腺癌治疗和预后预测的

重要生物学指标^[22]。免疫组化 MPD 细胞常过表达表皮生长因子受体-2 (Human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)，不同程度表达雌激素受体 (Estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (Progesterone receptor, PR)、Ki-67。目前研究认为 ER、PR 阳性患者对激素治疗具有更高的反应性，通过内分泌治疗可显著改善患者的病情，尤其 ER、PR 均为阳性患者，其内分泌治疗效果优于仅有一项阳性的患者^[23]，且 ER、PR 表达阳性的乳腺癌，一般组织分化好，病情进展更加缓慢，术后更不易复发，生存率较高。HER-2 是有 ERBB2 基因编码的跨膜生长因子受体蛋白，HER-2 调节细胞通过磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径生长，具有维持正常细胞调节、细胞增殖和分化的作用，也是乳腺癌常用的基因标志物。其过度表达与高级别、大的乳腺肿瘤和较差的预后相关。作为肿瘤组织重要的信号传导通路，它的过表达可导致肿瘤发生、转移以及药物抵抗和放化疗敏感性下降，提示肿瘤增殖能力强、侵袭性高术后易复发，预后差。Ki-67 是细胞增殖状态下被调控的蛋白，它存在于增殖细胞核中，除 G0 期、G1 早期外，其他各期均有表达，是一种用于评估癌症细胞增殖活性的增殖相关核抗原。研究表明 Ki-67 阳性表达能可靠而迅速地反映恶性肿瘤增殖率，与多种恶性肿瘤的发展、转移、预后有关，Ki-67 高表达提示肿瘤易转移、恶性程度高^[24]。最近，Ki-67 被证明是乳腺癌症患者生存率的独立预后标志物。

目前对于 MPD 的发病机制已经提出了一些假设，其中主要的是嗜表皮学说和原位转化理论，目前多数学者比较认同嗜表皮学说。嗜表皮学说认为 MPD 细胞起源于深部乳腺导管细胞，肿瘤性导管上皮细胞通过乳房的导管系统迁移蔓延至乳头，到达表皮^[25、26]。绝大多数 MPD (90.2%，37/41) 合并乳腺癌，也有很多资料提供了类似的数据^[27、28]，这一现象支持了这种理论。如果在活检中采取足够的切片并进行研究，多数患者可以发现其下方的导管受累，无受累的患者也可能因为我们的检测手段无法检出微小的癌变，这解释了未发现潜在肿瘤的患者。程等人^[29]对 MPD 细胞进行了电镜观察，发现其与腺上皮细胞具有相似的结构，即微绒毛结构，提示 MPD 细胞可能来源于腺上皮细胞。对这一理论的额外支持是免疫组化的研究，证明当针对通常认为是乳腺来源的抗角蛋白 (KT)、抗细胞角蛋白 (CKT)、抗上皮膜抗原 (EMA)、癌胚抗原 (CEA) 等进行测试时，MPD 细胞具有与潜在导管癌细胞相似的免疫反应性和凝集素^[30-32]。neu 蛋白 (c-erbB-2 癌蛋

白) 在 MPD 细胞中过度表达证明了该假设, 即表皮角质形成细胞分泌一种趋化因子, 将 MPD 细胞吸引到表皮^[33, 34]。neu 蛋白作为生长因子起作用并增强肿瘤细胞的运动性; 膜表达的 neu 蛋白和运动因子(可能由表皮角质形成细胞分泌)的相互作用导致癌细胞向表皮的趋化性和迁移。而原位转化理论认为 MPD 影响乳头表皮和下方乳腺肿瘤的过程是相互独立的, 表皮的恶变与乳腺深部肿块无关。原位转化理论得到了 MPD 患者的组织学研究的支持^[35]。对这一理论的进一步支持来自超微结构研究, 这些研究证明了角质形成细胞和 MPD 细胞之间的微绒毛和桥粒附着, 它们减弱了 MPD 细胞的迁移性, 并表明其表皮内起源^[36, 37-39]。还证实了具有角质形成细胞和 MPD 细胞特征的异常细胞, 被认为是角质形成细胞和 MPD 细胞之间的中间细胞^[40-44]。一些作者认为 MPD 源自 Toker 细胞(Toker cell, TC), TC 是具有透明细胞质的上皮细胞, 是乳头皮肤的正常成分, 在乳头周围数量最多。1970 年, Cyril Toker 首先对 TC 进行了很好的描述。TC 细胞与 MPD 细胞相似, 细胞的尺寸大, 胞质淡染, 胞质内不含粘蛋白, 细胞核有数个较小的核仁^[45]。一些研究认为 TC 是由乳管末端导管细胞迁移而来, 可能是某些 MPD 的前体细胞, 无癌性 MPD 患者和具有非典型特征的 TC 存在支持这种观点^[46-48]。Kuan^[49]的研究支持了这一理论, 该研究报告了 MPD 中与 TC 相同的表型细胞素(MUC1, MUC2 和 MUC5AC)。潜在癌症的免疫特征和表型表明 MPD 细胞和 TC 的共同起源。一些基因水平的研究支持原位转化理论, Zhang G 等^[50]通过研究发现没有潜在癌症的 MPD 与伴有癌症的 MPD 具有相似的 KMT2C 突变频率, 这表明潜在的癌症在 MPD 的突变中没有显著作用。他又进一步分析了多个受试者的 MPD 细胞和对应导管癌细胞的突变状态, 发现两者的基因单核苷酸变异、插入和缺失数量均不一致, 几乎没有共享的突变事件, 这表明 MPD 细胞和其下方的癌症具有不同的驱动因素, 是不同的实体, MPD 细胞不是下层癌症向上皮扩散的产物。还有学者认为 MPD 细胞起源表皮内细胞, 并可以向下发展, 形成乳腺内肿瘤, Duan 等^[51]检索了 146 名 MPD 患者, 有 6 例患者 MPD 细胞侵入真皮, 证明了 MPD 细胞具有侵袭性, 可以向下方皮肤浸润。

我们认为如果 MPD 始发于乳腺实质内乳腺导管癌, 是一种乳腺导管癌累及表皮的演变过程, 那么 MPD 与乳腺导管癌在临床表现及与预后相关的免疫组织化学染色特征应该是一致或相似的。基于这种想法我们回顾分析 41 例 MPD 患

者、52 例 DCIS 患者、59 例 IDC 患者三组患者临床数据及 ER、PR、HER-2、Ki-67 的阳性率情况，分析三者异同，进而去分析 MPD 细胞的起源问题。

第2章 研究对象与方法

2.1 对象

回顾分析吉林大学第一医院及第二医院 2010 年至 2019 年的乳腺癌患者 152 例，其中 MPD41 例（其中单纯乳腺 Paget 病 4 例，乳腺 Paget 病伴有导管原位癌 27 例，乳腺 Paget 病伴有浸润性导管癌 10 例），DCIS 患者 52 例，IDC 患者 59 例，均经临床和病理确诊，患者年龄 18-84 岁，平均年龄 50.6 ± 10.95 岁。

2.2 方法

所有皮肤活检标本均经 10%福尔马林溶液固定，常规石蜡包埋组织切片，连续 4 μm 厚切片，采用 EnVision 两步法对每例手术标本进行 ER、PR、HER-2、Ki-67 的免疫组化检测。统计 MPD、DCIS 和 IDC 的一般资料、临床表现、ER、PR、HER-2、Ki-67 的阳性率，进行卡方检验， $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.3 结果判读

ER、PR、Ki-67 在细胞核表达，HER-2 在细胞浆和细胞膜表达。ER、PR 阳性认定为阳性细胞 $\geq 10\%$ 。HER-2 阳性认定为阳性细胞 $\geq 10\%$ 。Ki-67 阳性细胞数 $\geq 10\%$ 为阳性。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/585204120331011120>