

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.039
View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.039>

· 临床病例讨论 ·

食管腺鳞癌伴 Paget's 病 1 例

孙文佳，张天铭，李晓文，张俊菲，张盛，樊利芳

(华中科技大学同济医学院附属湖北肿瘤医院病理科，武汉 430070)

[摘要] 食管Paget's病非常少见，可单独发生，也可合并浸润性腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌。华中科技大学同济医学院附属湖北肿瘤医院报道1例食管腺鳞癌伴Paget's病男性患者，58岁，因“进行性进食梗阻伴声嘶3个多月”就诊。病理检查示食管鳞状上皮、食管黏液腺及导管被Paget细胞广泛累及，黏膜下可见腺鳞癌浸润。免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)显示Paget细胞及浸润性癌巢中的腺癌成分均表达CK7，不表达p40；鳞状细胞癌成分p40强阳性而CK7阴性。患者术后行化疗及免疫治疗，随访12个月，未见复发或转移。

[关键词] 食管肿瘤；腺鳞癌；Paget's病；免疫组织化学

Esophageal adenosquamous carcinoma with Paget's disease: A case report

SUN Wenjia, ZHANG Tianming, LI Xiaowen, ZHANG Junfei, ZHANG Sheng, FAN Lifang

(Department of Pathology, Hubei Cancer Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430070, China)

Abstract Esophageal Paget's disease is very rare. It can occur alone or in combination with invasive adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and adenosquamous carcinoma. A man aged 58 years with a case of esophageal adenosquamous carcinoma with Paget's disease was reported in Hubei Cancer Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, who was presented with "progressive food dysphagia with hoarseness for more than 3 months". Pathological examination showed that the esophageal squamous epithelium, esophageal mucous glands and ducts were extensively involved by Paget cells, and submucosal adenosquamous carcinoma was seen. Immunohistochemistry (IHC) showed that both Paget cells and adenocarcinoma components in invasive carcinoma nests expressed CK7 but not p40; whereas the squamous cell carcinoma components were strongly positive for p40 but negative for CK7. The patient underwent postoperative chemotherapy and immunotherapy, and was followed up for 12 months, the patient's health status was fairly good, with no recurrence or metastasis.

Keywords esophageal neoplasms; adenosquamous carcinoma; Paget's disease; immunohistochemistry

Paget's 病一般见于乳头乳晕处皮肤，少数情况下也可发生于食管。食管 Paget's 病可合并浸润性腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌。现报道 1 例食管腺鳞癌伴 Paget's 病患者的临床病理学特征、免疫表型、治疗及预后，并复习文献总结其组织起源、鉴别诊断等，以提高临床及病理医师对该病的认识。

1 病例资料

患者，男，58岁，因“进行性进食梗阻伴声嘶3个多月”于2021年4月9日行胃镜检查示：距门齿30 cm食管腔狭窄，周边黏膜粗糙、肿胀，伴上段食管扩张(图1)。于病变处取活检，病理检查提示不排除异型增生的可能。为求进一步诊治，患者于4月29日来华中科技大学同济医学院附属湖北肿瘤医院(以下简称我院)就诊并收入院。患者入院后查血清肿瘤标志物未见异常。计算机体层成像(computed tomography, CT)显示食管胸下段管壁增厚，肿瘤可能。5月6日我院胃镜下取活检，病理报告为“小块鳞状上皮至少为重度异型增生，取材表浅，不排除浸润性癌”。5月8日食道钡餐显示食管胸中下段长约2.5 cm充盈缺损、管腔狭窄、边缘不规则、黏膜中断破坏(图2)，钡剂通过缓慢，考虑食管胸中下段癌。患者于5月11日行经腹、右胸两切口食管癌根治术。



图1 胃镜示食管腔狭窄，周边黏膜肿胀

Figure 1 Gastroscopy shows narrowing of the esophageal lumen and swelling of the surrounding mucosa

术后送检9 cm长食管一段及部分近端胃，距食管切缘4 cm处食管中下段可见大小约2.5 cm × 1.5 cm × 1 cm的稍隆起型肿块，肿块表面及周围黏膜灰白，未见溃疡。显微镜下见肿块表面至食管

胃交界处鳞状上皮广泛被 Paget 细胞累及，病变范围最大径约5 cm， Paget 细胞多聚集在鳞状上皮基底部，部分区域上皮全层被 Paget 细胞取代(图3)，这些细胞异型性明显，在鳞状上皮内呈单个或小簇状分布，与周围鳞状细胞之间可见间隙，细胞呈圆形或印戒样，细胞质丰富嗜碱性或透明，细胞核圆形或新月形，核染色质粗糙，核分裂象多见。局部食管黏膜可见鳞状上皮异型增生、原位癌向浸润性鳞状细胞癌过渡。黏膜下食管黏液腺及导管亦可见 Paget 细胞浸润，部分腺体腺上皮被完全取代而肌上皮尚保留，从而形成原位腺癌图像(图4)。固有肌层至肌层外纤维膜均可见腺鳞癌浸润(图5)，其中鳞状细胞癌成分可见角化珠，大部分腺癌成分在鳞状细胞癌巢内呈单个或簇状的 Paget 样分布，局部呈腺样排列。淋巴管内可见癌栓，神经侵犯阳性。送检淋巴结中 1 枚可见癌转移，免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)证实转移成分为鳞状细胞癌。IHC 显示鳞状上皮内 Paget 细胞(图6)、食管黏液腺和导管内原位腺癌(图7)及浸润性癌巢中的腺癌成分均表达 CK7，不表达 p40；而鳞状细胞癌成分正好相反，p40 强阳性而 CK7 阴性(图8)。腺鳞癌及 Paget 细胞部分表达癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)，所有肿瘤细胞 HMB45、MelanA、Sox-10、p16 均阴性。过碘酸雪夫(periodic acid-Schiff, PAS)黏液染色阴性。



图2 食道钡餐显示食管胸中下段充盈缺损、管腔狭窄、黏膜中断破坏

Figure 2 Esophageal barium meal shows filling defect, lumen stenosis, and mucosal disruption in the middle and lower thoracic esophagus

病理诊断为食管腺鳞癌伴 Paget's 病，侵犯食管壁全层达纤维被膜。淋巴结(1/20枚)可见癌转移(食管及贲门周围淋巴结0/11枚、另送

食管旁淋巴结1/7枚、隆突下淋巴结0/2枚)。患者术后行奈达铂+紫杉醇化疗6周期及卡瑞丽珠单抗免疫治疗9周期，随访12个月，未见复发或转移。

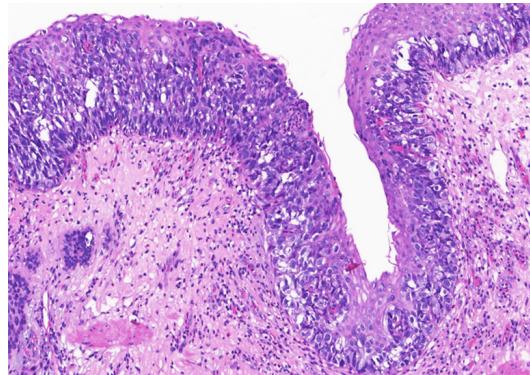


图3 食管Paget's病(HE, ×100)
Figure 3 Esophageal Paget's disease (HE, ×100)

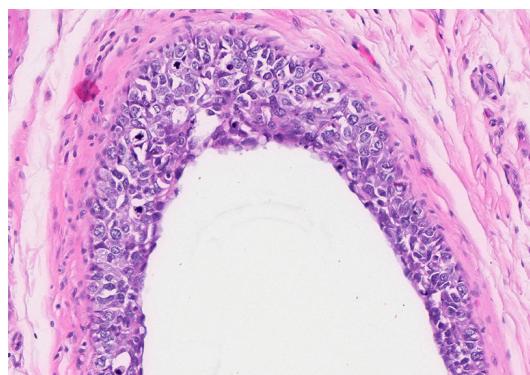


图4 食管腺导管原位腺癌(HE, ×400)
Figure 4 In situ adenocarcinoma of esophageal gland duct (HE, ×400)

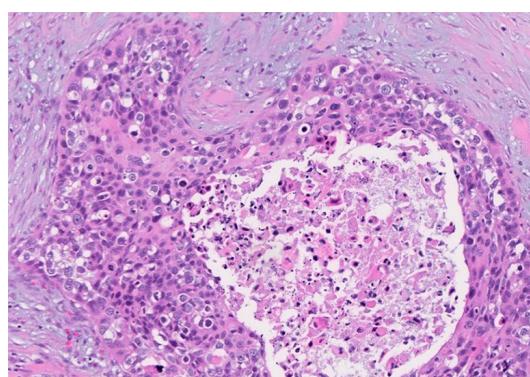


图5 食管浸润性腺鳞癌(HE, ×200)
Figure 5 Esophageal invasive adenosquamous carcinoma (HE, ×200)



图6 IHC示鳞状上皮内Paget细胞CK7阳性(EnVision, ×100)
Figure 6 IHC staining shows Paget cells in the squamous epithelium are positive for CK7 (EnVision, ×100)

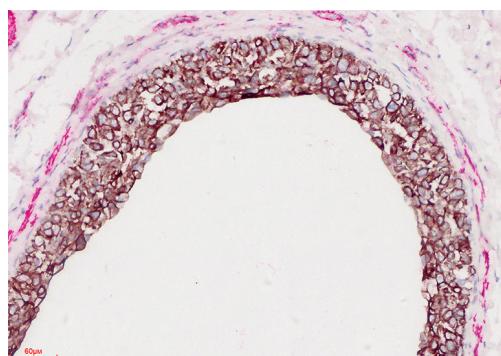


图7 IHC双重染色示食管腺导管内原位腺癌CK7阳性, SMA示肌上皮完整(CK7: 褐色, SMA: 红色; EnVision, ×400)
Figure 7 IHC double staining shows in situ adenocarcinoma of esophageal gland duct is positive for CK7, SMA shows intact myoepithelial (CK7: Brown, SMA: Red; EnVision, ×400)

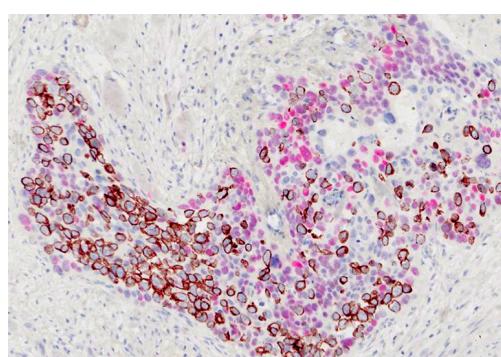


图8 IHC双重染色示浸润性癌细胞巢中腺癌成分CK7阳性, p40阴性, 而鳞状细胞癌成分p40阳性, CK7阴性(CK7: 褐色, p40: 红色; EnVision, ×200)
Figure 8 IHC double staining shows that adenocarcinoma components in invasive carcinoma nests express CK7 but not p40; whereas the squamous cell carcinoma components are positive for p40 but negative for CK7 (CK7: Brown, p40: Red; EnVision, ×200)

2 讨论

食管腺鳞癌占食管癌的0.37%~1%，由腺癌和鳞状细胞癌2种成分混合组成，多见于40岁以上的成人，发病率在70岁左右达到峰值，男女比例为4:1~8:1^[1]。腺鳞癌的镜下形态多样，2种成分可以混合存在，也可截然分开，其中腺癌成分的典型特征为管状、腺样结构，偶见黏液分泌。本例腺鳞癌中2种成分混杂，大部分腺癌成分在鳞状细胞巢中呈单个或簇状的Paget样分布，不形成典型的腺管状结构，不易辨识，但本例经IHC双重染色，可清楚显示同一癌巢中的2种成分，此种分布模式罕见。

Paget's病又称湿疹样癌，组织病理学上表现为腺性分化的肿瘤细胞在非腺性表面上皮内生长。最初报道发生在乳头乳晕处皮肤；之后乳腺外Paget's病(extramammary Paget's disease, EMPD)逐渐被发现，最常见的部位是外阴(65%)、肛周区域(20%)、男性生殖器(14%)和腋下^[2]。也有EMPD发生在纯黏膜部位的病例报告，包括宫颈、支气管和口腔黏膜^[3]。食管Paget's病非常少见，从1988年Norihisa等^[4]第1次报道食管Paget's病至今，PubMed上外文报道10余例，国内共报道10例。食管Paget's病可单独发生，也可合并浸润性腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌。2009年刘程等^[5]和2012年刘仁乔等^[6]分别报道了1例食管鳞状细胞癌伴Paget's病，食管腺鳞癌伴Paget's病的报道仅有1988年的1例，据所知，本文中报道的为第2例。与第1例相比，本例镜下形态除了Paget's病及浸润的腺鳞癌外，还可观察到黏膜下腺体及导管中原位腺癌改变。

EMPD的组织起源一直存在争议，它可以原发于上皮内的病变，也可以是深部浸润性癌向邻近上皮浸润所致的继发改变。如何鉴别原发还是继发？文献中提到两者的鉴别点：原发性Paget's病一般病变范围广，且伴黏膜下腺体或食管导管上皮的癌变；而继发性Paget's病常局限于浸润性癌上方的鳞状上皮，不累及黏膜下腺体，Paget细胞与深部癌组织免疫表型相同^[6]。本例食管Paget's病分布于肿块表面至食管胃交界处鳞状上皮，病变范围广，并且累及黏膜下腺及导管，因此可能为上皮原发。原发性EMPD起源于哪种细胞类型呢？既往有多种细胞类型被提到，包括表皮或附属器的原始多能干细胞、角质形成细胞、黑色

素细胞^[7]。但Paget细胞为腺性分化，角质形成细胞、黑色素细胞起源可能性不大。对于食管而言，可以腺性分化的细胞类型包括黏膜上皮或附属腺体的干细胞、食管腺腺泡或导管细胞、食管胚胎残余柱状上皮或异位胃黏膜等。Matsukuma等^[8]认为食管Paget's病可能起源于食管腺的上皮内或其他部位的导管细胞，而不是胚胎残余或胃黏膜异位。因本例食管黏膜中既有向腺性分化的病变(Paget's病)，又有向鳞状分化的病变(鳞状上皮异型增生、原位癌)，所以本例中的Paget's病不排除黏膜上皮或附属腺体中具有多向分化潜能的干细胞起源可能。

本例需与以下疾病鉴别：1)鳞状细胞癌。食管鳞状细胞癌可出现Paget样播散，与真正的Paget's病在组织学上非常相似^[9]，特别是当活检组织中见Paget细胞全层累及上皮时很容易被误诊为鳞状上皮病变。例如本例患者在手术之前行两次活检，多位病理医师均考虑鳞状上皮异型增生。Paget's病具有腺性分化，CK7是Paget's病敏感且特异的指标，但是少数鳞状细胞癌亦可表达CK7，所以只有在鳞状细胞癌CK7阴性时才有鉴别意义^[6]。本例中腺癌细胞及Paget细胞CK7阳性，而鳞状细胞癌阴性，诊断明确。Paget细胞PAS、阿尔新蓝(alcian blue, AB)染色阳性，并且IHC示CEA阳性，可以鉴别两者^[10]。然而也有Paget细胞黏液染色阴性^[3,11]、鳞状细胞癌CEA阳性^[12]的报道。本例鳞状细胞癌成分及Paget细胞均表达CEA，PAS染色为阴性，说明CEA及黏液染色对两者的鉴别作用有限。2)恶性黑色素瘤。也可出现Paget样播散，S100、HMB45、Melana等IHC标记很容易将其鉴别。3)黏液表皮样癌。腺鳞癌与黏液表皮样癌最主要的鉴别点在于黏液表皮样癌中鳞状细胞和黏液分泌细胞是同源性的，并且可以观察到中间细胞^[1]。

EMPD一般首选手术治疗，足够的切缘可以降低复发风险，对于不宜手术的患者，可选择放射治疗^[2]。食管癌通常采取综合治疗，其中手术切除是基础，非手术治疗措施，如放射治疗和化疗在食管癌的治疗中发挥重要作用^[1]。食管Paget's病合并腺鳞癌的患者可能受益于多学科治疗模式，同时临床医师可能需要更加关注手术切缘有无肿瘤细胞累及。本例患者行经腹、右胸两切口食管癌根治术，食管上切缘未见肿瘤细胞累及，术后辅助化疗及免疫治疗，随访12个月，未见复发或转移。

参考文献

1. Schizas D, Kapsampelis P, Mylonas KS. Adenosquamous carcinoma of the esophagus: a literature review[J]. J Transl Int Med, 2018, 6(2): 70-73.
2. Sano A, Sakurai S, Komine C, et al. Paget's disease derived in situ from reserve cell hyperplasia, squamous metaplasia, and squamous cell carcinoma of the esophagogastric junction: a case report[J]. Surg Case Rep, 2018, 4(1): 81.
3. Lin DL, Liu J, Yang Z, et al. Esophageal invasive acantholytic anaplastic Paget's disease: report of a unique case[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(6): 2293-2297.
4. Norihisa Y, Kakudo K, Tsutsumi Y, et al. Paget's extension of esophageal carcinoma. Immunohistochemical and mucin histochemical evidence of Paget's cells in the esophageal mucosa[J]. Acta Pathol Jpn, 1988, 38(S): 651-658.
5. 刘程, 介建政, 佟杰, 等. 食管下段鳞癌伴Paget病一例[J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(4): 259.
LIU Cheng, JIE Jianzheng, TONG Jie, et al. A case of lower esophageal squamous cell carcinoma with Paget's disease[J]. Chinese Journal of Oncology, 2009, 31(4): 259.
6. 刘仁乔, 潘敏鸿, 范钦和. 食管鳞状细胞癌伴Paget病1例报道并文献复习[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(4): 452-454.
7. LIU Renqiao, PAN Minhong, FAN Qinhe. A case report of esophageal squamous cell carcinoma with Paget's disease and literature review[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2012, 28(4): 452-454.
8. Karakök M, Aydin A, Sari I, et al. Paget's disease of the esophagus[J]. Dis Esophagus, 2002, 15(4): 334-335.
9. Matsukuma S, Aida S, Shima S, et al. Paget's disease of the esophagus. A case report with review of the literature[J]. Am J Surg Pathol, 1995, 19(8): 948-955.
10. Ishihara A, Mori T, Koono M. Diffuse pagetoid squamous cell carcinoma of the esophagus combined with choriocarcinoma and mucoepidermoid carcinoma: an autopsy case report[J]. Pathol Int, 2002, 52(2): 147-152.
11. Abraham SC, Wang H, Wang KK, et al. Paget cells in the esophagus: assessment of their histopathologic features and near-universal association with underlying esophageal adenocarcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2008, 32(7): 1068-1074.
12. Haleem A, Kfoury H, Al Juboury M, et al. Paget's disease of the oesophagus associated with mucous gland carcinoma of the lower oesophagus[J]. Histopathology, 2003, 42(1): 61-65.
13. Nonomura A, Kimura A, Mizukami Y, et al. Paget's disease of the esophagus[J]. J Clin Gastroenterol, 1993, 16(2): 130-135.

本文引用: 孙文佳, 张天铭, 李晓文, 张俊菲, 张盛, 樊利芳. 食管腺鳞癌伴Paget's病1例[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(12): 3132-3136.
doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.039

Cite this article as: SUN Wenjia, ZHANG Tianming, LI Xiaowen, ZHANG Junfei, ZHANG Sheng, FAN Lifang. Esophageal adenosquamous carcinoma with Paget's disease: A case report[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(12): 3132-3136. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.039