

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»
(ФГБОУ ВО «СПбГУ»)
Медицинский факультет, кафедра патологии

Шелехова К. В., Константинова А. М., Рогачев М. В.

**Экстрамаммарная болезнь Педжета:
классификация и морфологическая диагностика**

*Учебно-методическое пособие
для обучающихся в системе высшего и дополнительного
профессионального образования*

Санкт-Петербург
2015

УДК: 618.19-006.66-076.5(07)

ББК: 55.62я7

Шелехова К. В., Константинова А. М., Рогачев М. В. Экстрамаммарная болезнь Педжета: классификация и морфологическая диагностика: учебно-методическое пособие. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. – 2015. – 24 с.

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор М. Г. Рыбакова, заведующая кафедрой патологической анатомии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Учебно-методическое пособие используется на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся по теме «Опухоли кожи». В нем представлена информация о современной классификации экстрамаммарной болезни Педжета, подробно изложены особенности морфологической диагностики данного типа опухолей.

Учебно-методическое пособие предназначено для обучающихся в системе высшего образования (аспирантов, ординаторов, интернов, студентов) и дополнительного профессионального образования (слушателей циклов повышения квалификации).

Издано при поддержке **Фонда профилактики рака**



Утверждено
в качестве учебно-методического пособия
Ученым советом ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 10 от « 27 » октября 2015 г.
©Шелехова К. В. Коллектив авторов, 2015

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Общая характеристика занятия.....	6
Цель занятия.....	6
Форма проведения занятия.....	6
План занятия.....	6
Характеристика аногенитальных маммаро-подобных желез (МПЖ) и клеток Токера.....	7
Экстрамаммарная болезнь Педжета: характеристика и патогенез..	12
Современная классификация ЭМБП.....	13
Экстрамаммарная болезнь Педжета: морфология.....	14
Поражение придатков кожи при экстрамаммарной болезни Пе- джета.....	16
Практический подход к диагностике экстрамаммарной болезни Педжета.....	18
Вопросы для самоконтроля.....	19
Список рекомендуемой литературы.....	24

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМПЖ – аногенитальные маммаро-подобные железы

МПЖ – маммаро-подобные железы

ЭМБП – экстрамаммарная болезнь Педжета

Введение

Экстрамаммарная болезнь Педжета (ЭМБП) является сравнительно редкой опухолью кожи аногенитальной области, патогенез которой до конца не ясен.

В последнее десятилетие, в связи с открытием клеток Токера, была предложена новая классификация экстрамаммарной болезни Педжета, включающая в себя первичную форму (вероятным источником которой являются клетки Токера) и вторичную (в том числе и ЭМБП, возникающую из карциномы аногенитальных маммароподобных желез).

Наряду с типичной морфологией, ЭМБП может, как клинически, так и морфологически быть похожей на другие патологические процессы, что затрудняет постановку диагноза и нередко требует применения дополнительных методов исследования, в том числе, иммунофенотипирования.

Общая характеристика занятия по теме «Экстрамаммарная болезнь Педжета: классификация и морфологическая диагностика»

Изучение темы «Экстрамаммарная болезнь Педжета: классификация и морфологическая диагностика» проводится в рамках специальности (раздела) «Патологическая анатомия» на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся в системе высшего (аспиранты, ординаторы, интерны, студенты) и дополнительного профессионального образования (слушатели циклов повышения квалификации).

Цель занятия

Изучить классификацию и особенности морфологической диагностики ЭМБП. Ознакомить обучающихся с недавно описанной формой ЭМБП и научить грамотно проводить дифференциальную диагностику первичных и вторичных типов ЭМБП, что важно для дальнейшей тактики ведения пациентов.

Форма проведения занятия

Самостоятельное изучение препаратов обучающимися с индивидуальной консультацией преподавателя; разбор диагностически трудных случаев; участие куратора в разборе случаев.

План занятия

1. Характеристика аногенитальных маммаро-подобных желез (МПЖ) и клеток Токера.
2. Экстрамаммарная болезнь Педжета: характеристика и патогенез.
3. Современная классификация ЭМБП.
4. Экстрамаммарная болезнь Педжета: морфология.
5. Поражение придатков кожи при ЭМБП.

Характеристика аногенитальных маммаро-подобных желез и клеток Токера

Среди желез, локализующихся в коже человека, до 90-х годов XX столетия были известны сальные, эккринные, апокриновые, ресничные железы Молля и мейбомиевы железы хряща век, а также церуминозные железы в области наружного слухового прохода. Молочные железы считаются некоторыми авторами модифицированными апокриновыми железами.

В 1991 году S. C. J. Van der Putte провел исследование микроскопической анатомии аногенитальной области, в котором он подробно описал новый вариант кожных желез, имеющих специфическое гистологическое строение, отличающее их от эккринных, апокриновых и молочных желез и в то же время имеющих с ними общие черты. Первоначально они были названы «аногенитальными потовыми железами» из-за их общих черт с эккринными и апокриновыми потовыми железами, но при дальнейшем изучении было выявлено значительное сходство их гистологического строения со строением молочных желез, и термин «аногенитальные маммаро-подобные» железы вульвы оказался более предпочтительным.

Маммаро-подобные железы являются нормальным компонентом аногенитальной области и локализуются: у женщин – преимущественно в складке между малой и большой половыми губами, в меньшей концентрации – в области промежности и вокруг анального отверстия; у мужчин – в венечной борозде, на вентральной стороне

полового члена и в перианальной области. Основными чертами МПЖ являются их способность формировать лобулярные структуры, напоминающие молочные железы, промежуточное гистологическое строение между эккринными и апокриновыми железами и наличие выраженной фиброзной стромы, которая отсутствует у эккринных и апокриновых желез.

Секреторный эпителий состоит из базального слоя миоэпителиальных клеток и внутреннего слоя, либо призматических клеток с признаками апикальной секреции, либо клеток кубической формы в дольках. Вокруг желез имеется строма, состоящая из concentрически расположенных соединительнотканых волокон. Протоки МПЖ открываются прямо на поверхность кожи в бороздке между малой и большой половыми губами. Эпителий протока представлен двумя рядами клеток – внутренним рядом призматических клеток и наружным, состоящим из миоэпителиальных клеток. Последние присутствуют вплоть до внедрения протоков в эпидермис.

МПЖ могут значительно варьировать по форме и количеству вне зависимости от возраста, начиная от наличия нескольких простых по форме желез у одних женщин до многочисленных сложных дольчатых желез у других.

МПЖ могут экспрессировать рецепторы к прогестерону и эстрогенам, карциноэмбриональный антиген (CEA), низкомолекулярный кератин, GCDFP-15.

Аналогично коже соска молочной железы эпителий верхней части выводных протоков МПЖ содержит клетки Токера. Эти клетки имеют характерные цитологические черты: круглое ядро со скудным хроматином и светлую или оптически прозрачную цитоплазму, и практически в 100 % случаев экспрессируют СК7. Они могут располагаться поодиночке, скоплениями и формировать тубулярные структуры в эпидермисе. Так как морфологически клетки Токера являются доброкачественным аналогом злокачественных клеток Педжета, они представляют интерес как возможный источник первичной интраэпидермальной экстрамаммарной болезни Педжета (ЭМБП).

Основные гистологические характеристики в сравнительном аспекте с другими железистыми структурами кожи представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные гистологические черты МПЖ и их сравнительная характеристика с другими потовыми и молочными железами

Тип желез /структура	Эккринные	Апокриновые	Аногенитальные	Молочные
Размер секреторной части железы	Маленький	Большой	Большой, может варьировать	Большой
Форма секреторной части железы	Железистый клубочек, состоящий из спирально закрученных трубочек	Железистый клубочек, состоящий из спирально закрученных трубочек с более широким просветом, чем у эккринных желез	Секреторная часть более сложного строения, форма варьирует, могут быть короткие ответвления от основного протока с образованием альвеол, из которых формируются дольки (напоминающие дольки молочной железы)	Альвеолы, соединенные внутридольковыми протоками, образуют многочисленные дольки. Долька и внутридольковый терминальный проток образуют терминальную дольково-протоковую единицу
Место впадения протока	Поверхность кожи (акросирингиум)	Волосной фолликул	Поверхность кожи аногенитальной области	Поверхность кожи соска
Размер и форма протока	Прямой и узкий в дерме. Штопорообразный и узкий в эпидермисе (акросирингиум)	Прямой и узкий в дерме	Длинный и широкий, ближе к секреторной части спиралевидно закручивается	Широкий собирающий проток делится на более мелкие и узкие сегментарные, субсегментарные и терминальные протоки

Тип желез /структура	Эккринные	Апокриновые	Аногенитальные	Молочные
Клеточный состав:				
– проток	Двухслойный эпителий кубической формы (миоэпителий отсутствует)	Двухслойный эпителий кубической формы (миоэпителий отсутствует)	Двухслойный эпителий: внутренний ряд – призматический эпителий. Наружный ряд – миоэпителий	Многорядный шиповатый
– секреторная часть	Внутренний ряд – железистый кубический или призматический эпителий (светлые и темные клетки). Наружный ряд – миоэпителий	Внутренний ряд – железистый кубический или призматический эпителий (крупные клетки) с апикальной секрецией. Наружный ряд – миоэпителий	Внутренний ряд – железистый призматический и кубический эпителий в дольковых структурах, призматический с апикальной секрецией в протоках, аналогичных дольковым протокам в молочной железе. Наружный ряд – миоэпителий	Внутренний ряд – один-два слоя кубического эпителия (м.б. апокринизация). Наружный ряд – миоэпителий.
Строма	Незначительно выражена, рыхлая	Незначительно выражена, рыхлая	Обильная, от рыхлой до плотной, часто с циркулярно расположенными фибробластами веретеновидной формы	Обильная, от рыхлой до плотной

Экстрамаммарная болезнь Педжета: характеристика и патогенез

Болезнь Педжета традиционно подразделяется на маммарную и экстрамаммарную.

Маммарная болезнь Педжета почти всегда ассоциирована с подлежащей опухолью молочной железы и представляет собой кожную манифестацию протокового рака.

Экстрамаммарная болезнь Педжета – это злокачественная эпителиальная опухоль, наиболее часто локализующаяся в аногенитальной области или в промежности, и клинически характеризующаяся возникновением эритематозных пятен и бляшек, часто с эрозированной поверхностью.

Гистогенез ЭМБП до сих пор служит предметом дебатов и разногласий, и на настоящий момент общепринятым считается существование двух форм заболевания – первичной и вторичной. При вторичной ЭМБП поражение эпителия происходит при педжетоидном распространении клеток из подлежащей аденокарциномы, происходящей чаще всего из нижних отделов желудочно-кишечного или мочевыделительного тракта.

При первичной интраэпителиальной ЭМБП, не ассоциированной с подлежащей аденокарциномой, в качестве источника возникновения заболевания рассматривались придатки кожи (апокриновые железы, эккриновые железы), плюрипотентные герминативные клетки эпидермиса и эктопические молочные железы. На сегодняшний день, наиболее вероятным источником первичной интраэпидермальной ЭМБП считаются клетки Токера.

Современная классификация ЭМБП

Согласно последней редакции «Классификации ВОЗ опухолей репродуктивной системы» классификация ЭМБП содержит следующие нозологические формы:

1. Первичная ЭМБП, возникающая как первичная интраэпидермальная опухоль:

- а) первичная ЭМБП *in situ*,
- б) микроинвазивная ЭМБП (≤ 1 мм),
- в) инвазивная ЭМБП (инвазия > 1 мм).

2. Вторичная ЭМБП, возникающая из карциномы аногенитальных МПЖ.

3. Вторичная ЭМБП, возникающая из:

- а) карциномы из придатков кожи,
- б) карциномы бартолиновых желез,
- в) карциномы других внутренних органов (шейка матки, прямая кишка, уретра).

Экстрамаммарная болезнь Педжета: морфология

Опухолевые клетки при ЭМБП обычно расположены поодиночке, преимущественно в базальных отделах эпидермиса, они крупного размера, со светлой вакуолизированной цитоплазмой пенистого вида и везикулярными ядрами (рис. 1).

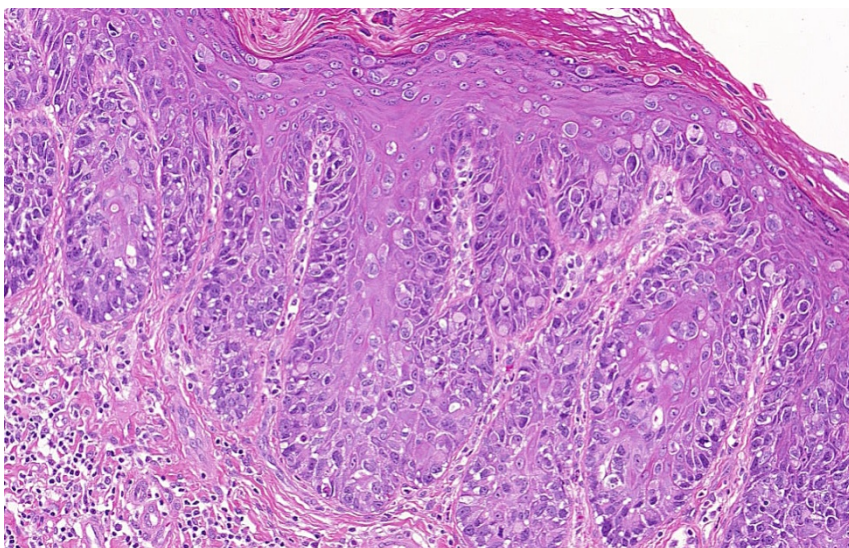


Рис. 1. Типичная морфологическая картина экстрамаммарной болезни Педжета.

Однако встречаются и другие морфологические варианты ЭМБП:

- «железистый» (клетки формируют glandулярные структуры);
- «гигантоклеточный» (клетки Педжета значительно крупнее, некоторые из них многоядерные);
- «пигментный» (пигмент может обнаруживаться как в опухоли-

вых, так и дендритных клетках; часто такие формы клинически напоминают меланомы);

– «гнездный» (клетки Педжета располагаются не только поодиночке, но и гнездами, симулируя морфологическую картину меланомы);

– «перстневидно-клеточный» (ядра опухолевых клеток оттеснены к периферии).

Помимо этого ЭМБП может сопровождаться другими морфологическими изменениями:

– гиперплазия эпидермиса (псориазиформная, напоминающая фиброэпителиому Пинкуса и др.);

– в дерме могут обнаруживаться структуры, напоминающие эккринную сириному (эти структуры также могут быть колонизированы опухолевыми клетками);

– напоминать папиллярную сириngoцистаденокарциному *in situ* (морфологически помимо типичных при ЭМБП изменений обнаруживаются зоны акантолиза с интактным базальным слоем, дермальные сосочки с воспалительным инфильтратом);

– ассоциация с другими доброкачественными и злокачественными опухолями (папиллярной гидраденомой, плоскоклеточной карциномой и интраэпителиальной неоплазией, меланомой, базальноклеточной карциномой и др.).

Цитоплазма клеток Педжета даёт положительное окрашивание с альциановым синим, реактивом Шиффа, муцикармином и коллоид-

ным железом.

Иммунный профиль ЭМБП представлен в таблице 2.

Таблица 2

Иммуногистохимическая характеристика
первичной и вторичной ЭМБП

Иммуногистохимический маркер	Первичная ЭМБП	Вторичная ЭМБП
AE1/3	+	+
CK7	+	+/-
CK20	-/+	+/-
EMA	+	+
CEA	+	+
GCDFP-15	+	-
CDX2	-/+	+/-
AR	+	-

Поражение придатков кожи при экстрамаммарной болезни Педжета

Придатки кожи являются путем распространения опухоли; иногда опухолевые клетки в волосяных фолликулах и эккринных потовых железах и их выводных протоках обнаруживаются на глубине более 3 мм (от поверхности эпидермиса).

Аднексальные структуры могут быть колонизированы опухолевыми клетками различными путями:

- одиночными клетками (рис. 2);
- группами клеток (рис. 2);
- с формированием железисто-подобных структур;
- замещение внутреннего слоя аднексальных желез и их выводных протоков с сохранением базального/миоэпителиального слоя; иногда напоминают дуктальную карциному *in situ*;
- замещение базального/миоэпителиального слоя придатков.

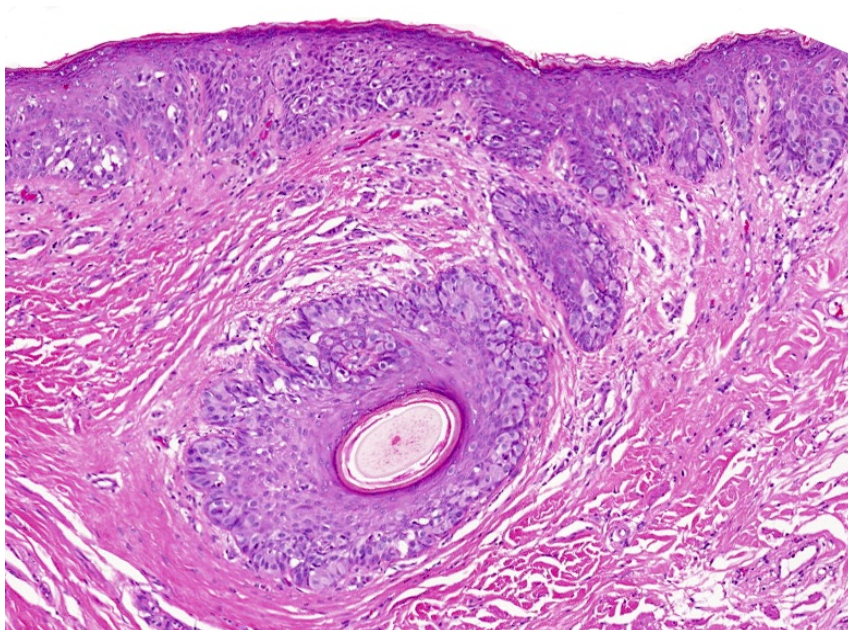
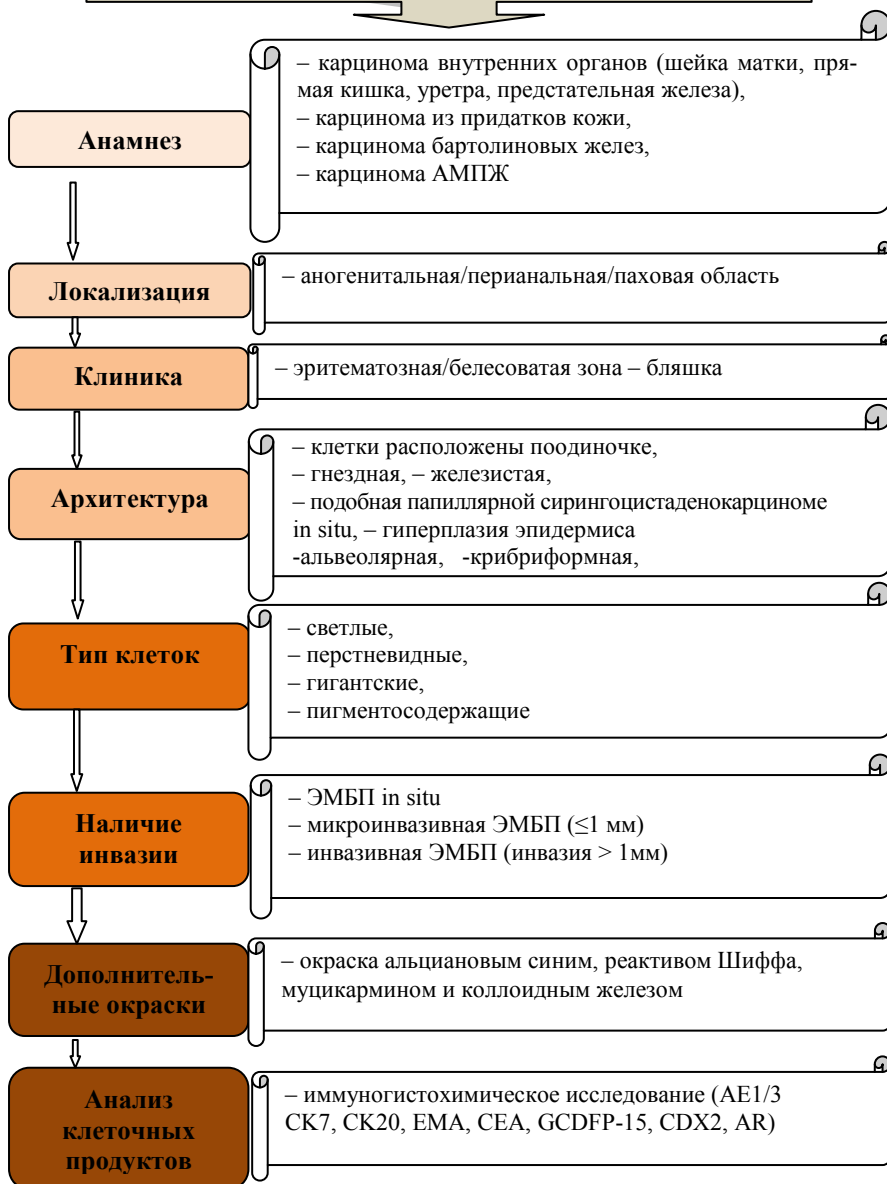


Рис. 2. Волосяной фолликул, колонизированный опухолевыми клетками при экстрамаммарной болезни Педжета.

Практический подход к диагностике экстрамаммарной болезни Педжета

Практический подход к диагностике ЭМБП



ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выберите правильные ответы:

1. Источником первичной ЭМБП являются:
 - 1) кератиноциты
 - 2) клетки Токера
 - 3) меланоциты
 - 4) клетки Лангерганса
 - 5) гепатоциты

2. Опухолевые клетки при ЭМБП дают позитивную реакцию при окрашивании:
 - 1) реактивом Шиффа
 - 2) муцикармином
 - 3) альциановым синим
 - 4) пикрофуксином
 - 5) по Граму

3. Вторичные формы ЭМБП возникают из:
 - 1) карцином придатков кожи
 - 2) карцином желудка
 - 3) меланом
 - 4) карцином предстательной железы
 - 5) лимфом

4. Для опухолевых клеток при первичной ЭМБП характерен иммунофенотип:
 - 1) CK7-/ AE1/3+/ GCDFP15-/ CEA-/ CDX2-
 - 2) CK7+/ AE1/3+/ GCDFP15+/ CEA+/ CDX2-
 - 3) CK7-/ AE1/3-/ GCDFP15+/ CEA+/ CDX2+
 - 4) CK7-/ AE1/3-/ GCDFP15+/ CEA+/ CDX2+

5. Иммунофенотип, характерный для вторичной ЭМБП:
 - 1) CK7-/ CEA-/ SKHAW+/ CDX2+/AE1/3+
 - 2) CK7-/ AE1/3+/ GCDFP15+/ CEA-/ CDX2-
 - 3) CK7-/ AE1/3-/ GCDFP15-/ CEA-/ CDX2-
 - 4) CK7+/ AE1/3+/ GCDFP15-/ CEA+/ CDX2+

6. Первичная ЭМБП считается инвазивной, если:
 - 1) имеются отдаленные метастазы
 - 2) инвазия более 1 мм
 - 3) имеется колонизация опухолевыми клетками придатков
кожи
 - 4) имеется колонизация опухолевыми клетками МПЖ

7. Первичная ЭМБП считается микроинвазивной, если:
 - 1) имеется колонизация опухолевыми клетками акроси-
рингиума
 - 2) имеется колонизация опухолевыми клетками выводных
протоков эккринных и апокриновых желез
 - 3) имеется колонизация сальных желез
 - 4) имеется инвазия ≤ 1 мм

8. При ЭМБП глубоко расположенные опухолевые клетки об-
наруживаются в:
 - 1) АМПЖ
 - 2) волосяных фолликулах
 - 3) апокриновых железах
 - 4) эккринных железах
 - 5) сальных железах

9. Клинически ЭМБП может проявляться:
 - 1) эритематозными участками
 - 2) зудом
 - 3) белесоватыми участками
 - 4) пигментированными зонами
 - 5) бляшками

10. При ЭМБП клетки могут быть:
 - 1) гигантоклеточными
 - 2) перстневидноклеточными
 - 3) саркоматоидными
 - 4) звездчатыми

11. При ЭМБП могут встречаться следующие морфологические изменения:

- 1) гиперплазия эпидермиса
- 2) ассоциация с другими доброкачественными и злокачественными новообразованиями
- 3) структуры, напоминающие сирингомы
- 4) структуры, напоминающие гидраденому

12. Клетки Педжета могут колонизировать придатки кожи на глубине

- 1) 3 мм
- 2) 4 мм
- 3) 5 мм

13. Какой вариант ЭМБП встречается чаще

- 1) первичная ЭМБП
- 2) вторичная ЭМБП из карциномы АМПЖ
- 3) вторичная ЭМБП из карциномы внутренних органов (предстательная железа, шейка матки, прямая кишка)

14. Классификация ЭМБП включает следующие формы:

- 1) ЭМБП, ассоциированная с папиллярной гидраденомой
- 2) первичная ЭМБП
- 3) ЭМБП, ассоциированная с плоскоклеточной карциномой
- 4) вторичная ЭМБП

15. Какие иммуногистохимические маркёры являются наиболее подходящими для дифференциальной диагностики первичной и вторичной форм ЭМБП:

- 1) AE1/3, CEA, CK7
- 2) GCDFP15, AR, CK7
- 3) CDX2, CK7, CK20
- 4) AE1/3, EMA

16. Для выявления клеток Токера в эпидермисе применяют:

- 1) AE1/3
- 2) CEA
- 3) CK7
- 4) CK20
- 5) ER

17. Маммаро-подобные железы это:
- 1) разновидность эккринных желез
 - 2) разновидность апокриновых желез
 - 3) сальная железа
 - 4) отдельный вид желез, располагающихся в аногенитальной области
18. Клетки Токера обнаруживаются:
- 1) в области сосков
 - 2) в аногенитальной области только у женщин
 - 3) в аногенитальной области только у мужчин
 - 4) в аногенитальной области у мужчин и женщин
19. Клетки Токера обнаруживаются:
- 1) вокруг выводных протоков апокриновых желез
 - 2) вокруг выводных протоков эккринных желез
 - 3) вокруг выводных протоков маммаро-подобных желез
 - 4) в области волосяных фолликулов
20. Вторичные формы ЭМБП возникают из:
- 1) карцином бартолиновых желез
 - 2) карцином щитовидной железы
 - 3) карцином прямой кишки
 - 4) карцином маммаро-подобных желез

Эталоны ответов:

1 -2;

2 -1,2,3;

3 -1,4;

4 -2;

5 -4;

6 -2;

7 -4;

8 -2,4;

9 -1-5;

10 -1,2;

11 -1,2,3;

12 -1;

13 -1;

14 -2,4;

15 -2,3;

16 -3;

17 -4;

18 -1,4;

19 -3;

20 -1,3,4.

Список рекомендуемой литературы

1. Kazakov D. V. Cutaneous adnexal tumors / D. V. Kazakov, M. Michal, D. Kacerovska et al. – Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. – 2012. – P. 830.
2. Weedon D. Weedon's Skin Pathology. – 3 rd ed. / D. Weedon. – London: Churchill Livingstone Elsevier. – 2010. – P. 1060.
3. Kazakov D. V. Lesions of anogenital mammary-like glands: an update / Kazakov D. V., Spagnolo D. V., Kacerovska D. et al. // *Adv Anat Pathol*. – 2011. – Vol. 18. – P. 1-28.
4. Belousova I. E. Vulvar toker cells: the long-awaited missing link: a proposal for an origin-based histogenetic classification of extramammary paget disease / Belousova I. E., Kazakov D. V., Michal M. et al. // *Am J Dermatopathol*. – 2006. – Vol. 28. – P. 84-86.
5. Van der Putte S. C. J. Anogenital «sweat» glands. Histology and pathology of a gland that may mimic mammary glands / S. C. J. Van der Putte // *Am J Dermatopathol*. – 1991. – Vol. 13. – P. 557-567.
6. Van der Putte S. C. J. Mammary-like glands of the vulva and their disorders / S. C. J. Van der Putte // *Int J Gynecol Pathol*. – 1994. – Vol. 13. – P. 150-160.
7. Willman J. H. Vulvar clear cells of Toker: precursors of extramammary Paget's disease / J. H. Willman, L. E. Golitz, J. E. Fitzpatrick // *Am J Dermatopathol*. – 2005. – Vol. 27. – P. 185-188.
8. Shiomi T. Extramammary Paget's disease: evaluation of the adnexal status of 53 cases / T. Shiomi, Y. Yoshida, O. Yamamoto et al. // *Pol J Pathol*. – 2015. – Vol. 66. – P. 121-126.
9. Goldblum J. R. Vulvar Paget's disease: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases / J. R. Goldblum, W. R. Hart // *Am J Surg Pathol*. – 1997. – Vol. 21. – P. 1178-1187.
10. Delport E. S. Extramammary Paget's disease of the vulva: An annotated review of the current literature / E. S. Delport // *Australas J Dermatol*. – 2013. – Vol. 54. – P. 9-21.
11. Konstantinova A. M. Syringomatous structures in extramammary Paget disease: a potential diagnostic pitfall / A. M. Konstantinova, M. Hayes, C. J. R. Stewart et al. // *Am J Dermatopathol*.
12. Parker L. P. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis / L. P. Parker, J. R. Parker, D. Bodurka-Bervers et al. // *Gynecol Oncol*. – 2000. – Vol. 77. – P. 183-189.