

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.036>

盆腔高级别浆液性腺癌 1 例并文献复习

张加鑫¹, 赵颖华¹, 刘相良², 王权¹

(吉林大学第一医院 1. 胃肠外科; 2. 肿瘤中心, 长春 130021)

[摘要] 患者, 女, 60岁, 因乳腺和甲状腺肿物入院, 行超声、穿刺活检后确诊为乳腺癌和甲状腺癌。随后行腹部CT、穿刺活检后, 确诊为盆腔高级别浆液性腺癌。患者乳腺癌、甲状腺癌术后, 行多西他赛/卡铂/曲妥珠单抗(docetaxel/carboplatin/herceptin, TCH)化学治疗。化学治疗过程中见盆腔肿物明显减小, 期间行盆腔肿物+全子宫及双侧附件切除术+部分直肠切除术+大网膜切除术+阑尾切除术。化学治疗结束后, 肿块未见复发, 予办理出院。经对盆腔高级别浆液性腺癌发生机制和治疗方法进行分析, 提示p53基因的胚系突变可能是患者多原发肿瘤的原因之一, 同时多西他赛+顺铂对高级别浆液性腺癌具有较好疗效。

[关键词] 高级别浆液性腺癌; 乳腺癌; p53; 多原发肿瘤

Pelvic high-grade serous adenocarcinoma: A case report and literature review

ZHANG Jiabin¹, ZHAO Yinghua¹, LIU Xiangliang², WANG Quan¹

(1. Department of Gastrointestinal Surgery; 2. Center of Cancer, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract This article reports a case of pelvic high-grade serous adenocarcinoma. After line ultrasound and biopsy, patient confirmed as breast cancer and thyroid cancer. Followed by abdominal CT and biopsy, the diagnosis of pelvic high-grade serous adenocarcinoma was proved. Patient has TCH chemotherapy after breast cancer and thyroid cancer operation. The pelvic tumor was significantly reduced during chemotherapy. During chemotherapy, patient was having pelvic masses + hysterectomy and bilateral attachment resection + partial rectal resection + omental resection + appendectomy. After chemotherapy, tumor had no recurrence. This article discusses the mechanism and treatment of high-grade serous adenocarcinoma of the pelvic cavity. It is suggested that the germ-line mutation of p53 gene may be one of the reasons for multiple primary tumors in patients. Docetaxel and cisplatin have benefits on high-grade serous adenocarcinoma.

Keywords high-grade serous adenocarcinoma; breast cancer; p53; multiple primary tumor

收稿日期 (Date of reception): 2018-01-03

通信作者 (Corresponding author): 王权, Email: 297139732@qq.com

盆腔高级别浆液性腺癌是一种病死率较高的妇科恶性肿瘤,多器官受累和快速腹膜传播是其主要的致死原因。关于该病的临床研究报道较少,其起源和发生机制尚不明确。吉林大学第一医院2017年收治1例合并有甲状腺和乳腺癌的盆腔高级别浆液性腺癌患者,临床上较为少见。本文回顾性分析其临床病理资料并综合文献复习,拟对盆腔高级别浆液性腺癌的发生机制和治疗方法进行探讨,提高临床上对该病的认识。

1 临床资料

患者,女,60岁,因“发现左乳肿物1周、甲状腺肿物2 d”,于2017年3月6日由吉林大学第一医院乳腺外科收住入院。乳腺体格检查:左侧乳腺3点位可扪及一肿物,大小约2.0 cm × 2.0 cm,质地硬,表面不光滑,边界不清楚,活动欠佳。乳腺超声示:左侧乳腺3点位低回声光团,大小为2.41 cm × 1.16 cm,形态不规则,内部回声不均匀伴钙化,左侧腋下可见淋巴结失去正常结构。乳腺钼靶示:左乳外上象限稍高密度团块影,大小约2.0 cm × 1.5 cm,边界不清楚,形态不规则,内部可见细小钙化灶,左侧腋下可见淋巴结影。行左乳肿物巴德针穿刺活检术,病理诊断为浸润性癌。甲状腺超声示:双叶数个大小不等、回声不均结节,部分边界不清,内见液化回声;右叶中下部背侧一低回声结节,大小约4.3 mm × 4.7 mm,边缘毛糙,未见包膜,纵横比>1,内部回声不均匀。2017年3月9日患者行左乳单切+前哨淋巴结活检术+腋窝淋巴结清扫术+甲状腺癌根治术,术后乳腺病理检查示:乳腺3点位浸润性导管癌II级,肿瘤体积2.0 cm × 1.8 cm × 1.3 cm,脉管可见癌转移(+++),左前哨淋巴结2次可见癌转移(2/2),腋窝淋巴结可见转移癌(2/13),pTNM分期为T1cN2a,核分级(modified Black's nuclear grade, MBNG)2级。免疫组织化学检查示:雌激素受体(estrogen receptors, ER)(中强+90%),孕激素受体(progesterone receptor, PR)(-),人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)(3+),Ki-67(+30%)。甲状腺病理检查示:甲状腺微小乳头状癌,直径0.4 cm,侵及气管侧被膜,pTMN分期为T1aN0。免疫组织化学结果示:糖类抗原15-3(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3),TTF-1(部分+),Tg(-)。2017年3月24日至8月17日,进行多西他赛/卡铂/曲妥珠单抗(docetaxel/carboplatin/herceptin, TCH)方案化学治疗,21 d为1周期。

2017年3月17日转入吉林大学第一医院肿瘤中心,行全腹三期增强CT检查示:子宫直肠之间一团块影,大小约7.3 cm × 6.8 cm,CT值15~50 Hu,增强扫描不均匀明显强化,其内可见条状分割样强化,相应肠腔变窄。病变周围及右侧髂血管旁见多个结节影,大小0.5~1.0 cm。行CT引导下经皮盆腔肿物穿刺活检术可见:低分化腺癌浸润,免疫组织化学结果为成对盒基因8(paired box gene 8, PAX-8)(+),p16(+),CK7(+),WT-1(+),p53(>80%),ER(+),CK20(-),PR(-),GCDFP-15(-),TTF-1(-)。2017年5月3日,盆腔CT平扫示:子宫直肠之间团块影,大小约4.8 cm × 3.8 cm。2017年6月3日,全腹三期增强CT检查示:子宫直肠之间团块影,大小约2.2 cm × 1.9 cm,较之前病灶明显减小。6月22日,行PET-CT,示:1)甲状腺术野区及左侧胸壁未见异常高代谢影;2)子宫直肠间隙高代谢结节,考虑为肿瘤活性残留。2017年6月27日,手术探查见子宫后壁与直肠前壁间约3 cm肿物,并侵犯肠壁肌层。与患者家属沟通后,行全子宫及双侧附件切除术+部分直肠切除术+大网膜切除术+阑尾切除术。术后病理诊断为肠壁内低分化腺癌浸润。免疫组织化学结果为:PAX-8(+),p16(+),CK7(+),WT-1(部分+),p53(+80%),ER(局部+),CK20(-),PR(-),Ki-67(+30%),符合高级别浆液性癌,提示女性附件/腹膜来源。基因检测结果为BRAC突变阴性。2017年9月13日患者无不适,未发现复发。

2 讨论

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,其发病率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌,居妇科恶性肿瘤的第3位。卵巢原发性的癌占90%~95%,其中50%~70%为上皮性肿瘤,多发生于年龄大于50岁的女性。40%~60%高级别浆液性卵巢癌和腹膜癌可能来源于输卵管伞端,因此有研究^[1]将卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌归为一类。

近年来有研究^[2]显示:因发生机制、形态学、免疫组织化学、分子遗传学及化学治疗反应等方面的不同,卵巢浆液性癌可分为两种类型:低级别浆液性癌,多数发生KRAS和BRAF突变;高级别浆液性癌,多伴有TP53及P16突变。本例患者盆腔肿物免疫组织化学检测结果为p16阳性、p53强阳性,诊断为高级别浆液性癌。另一方面,由于该患者患有乳腺癌、甲状腺乳头状癌,又检测出

盆腔恶性肿瘤,怀疑患者存在BRAF基因突变,但基因检测结果显示BRAF基因突变阴性,故考虑是否有其他胚系突变导致患者多发肿瘤。患者免疫组织化学结果显示p53突变基因阳性,p53作为抑癌基因,其突变可能为造成患者多发癌的原因之一。

目前研究^[3]表明:多数盆腔内浆液性癌可能来源于输卵管伞段黏膜,而非卵巢或腹膜上皮。其原因可能为:盆腔浆液性癌与输卵管伞端黏膜上皮均表现为CK7,PAX-8阳性,其免疫表型一致;输卵管上皮病变与盆腔浆液性癌都表现为p53强阳性。输卵管伞端黏膜暴露于盆腔内,在收缩摆动过程中,其上皮可脱落,并异位种植与卵巢表面或盆腔腹膜,在卵巢皮质或盆腔腹膜形成包涵囊肿,从而产生浆液性肿瘤。癌变的输卵管黏膜上皮,其黏附性明显下降,则更容易发生上述改变。杨迪等^[4]对35例卵巢/盆腔高级别浆液性腺癌患者病理分析,发现盆腔浆液性腺癌合并伞端癌的比率高达70%,并在产生高级别浆液性腺癌的诸多脏器中,伞端是浆液性癌早期与前驱病变表现的唯一部位,表明输卵管伞端是盆腔高级别浆液性腺癌的重要起源地。

本例患者免疫组织化学结果显示PAX-8,p16,CK7阳性,且p53表现为强阳性,因此该患者高级别浆液性癌可能来源于输卵管伞端病变。在手术治疗时,切除肿瘤的同时还应预防性切除双侧输卵管,降低肿瘤复发的可能性。另一方面,该患者在发现盆腔高级别浆液性腺癌时,已发生直肠转移和盆腔的广泛扩散。若尽早检测到输卵管伞端黏膜的病变,则可以早期发现疾病,尽早治疗,防止疾病恶化。因此应将输卵管病理检测归为卵巢浆液性腺癌的防治范畴,从而早期发现疾病和治疗。

该患者盆腔高级别浆液性癌伴有直肠侵袭,属于侵袭性上皮性卵巢癌。2017年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)的《卵巢癌临床实践指南(第1版)》^[5]建议将新辅助化学治疗后行间歇性减瘤术作为侵袭性上皮性卵巢癌的治疗方案。

该患者存在腹膜后淋巴结转移和腹腔内转移,因此TNM分期为III期。对于细胞减灭手术较满意的III期患者,《卵巢癌临床实践指南(第1版)》^[5]推荐给予腹腔化学治疗;而不适合腹腔化学治疗的患者,首选化学治疗方案为紫杉醇+卡铂静脉化学治疗,其他方案可选择多西他赛+卡铂静脉化学治疗或紫杉醇+顺铂静脉化学治疗。

本病例在诊断高级别浆液性腺癌的同时患有乳腺癌。在乳腺癌手术治疗后,需进行化学治疗,化学治疗方案为TCH方案。在化学治疗过程中,不仅乳腺癌有所缓解,高级别浆液性腺癌也逐渐减少,且没有较严重的不良反应,提示多西他赛+卡铂可用于高级别浆液性腺癌的治疗。在化学治疗3个月后,患者进行子宫双侧附件切除术、大网膜切除术、部分直肠切除术以及阑尾切除术,以上治疗方案均符合上述新辅助化学治疗后间歇性减瘤术指南规定。因患者细胞减灭术较满意,且为III期患者,推荐给予腹腔化学治疗,但患者年龄较大,刚完成乳腺癌和甲状腺切除手术,身体一般状况差,可能对腹腔化学治疗不耐受,因此未给予腹腔化学治疗。同时术后依旧进行TCH方案化学治疗,6个疗程后,患者无不适且无复发。虽然指南^[5]中指出紫杉醇+卡铂静脉化学治疗为不适合腹腔化学治疗患者的首选,但在该病例中,多西他赛+卡铂也取得了明显效果,因此在之后的高级别浆液性腺癌化学治疗方案选择时,可将多西他赛+卡铂方案列入考虑范围内。Xu等^[6]研究发现:基底型乳腺癌和卵巢癌遗传背景极度相似。虽本例患者不为三阴性乳腺癌,但其治疗方法依然适用于卵巢癌,因此在以后的研究中可以猜想其他类型的乳腺癌与卵巢癌是否具有相同的致病因素。

盆腔内恶性肿瘤因位置较深,空间充足,不易引起患者疼痛,在发现时往往已是疾病晚期,因此急需研究出一种能够早期发现并诊断盆腔肿瘤的方法。盆腔高级别浆液性腺癌的发源地为输卵管伞端,在今后的盆腔肿瘤诊治过程中,输卵管伞端可作为重要的检测指标。此外,二代基因测序通过检测突变基因,可为肿瘤的治疗提供指导性意见。若将该技术应用于卵巢癌临床研究中,将有利于卵巢癌的预防和治疗。

该患者同时患有乳腺癌、甲状腺癌和高级别浆液性癌,且3种肿瘤均为原发,疾病较为特殊,可能存在某种基因胚系突变。但其免疫组织化学结果显示:3个原发肿瘤无相同突变基因,因此排除胚系突变。现猜想患者发生多原发肿瘤的原因可能为:个体易感性和遗传;生活中接触过多化学或物理致癌因素。同时,该病例也为高级别浆液性腺癌提供了有效的治疗方法,即多西他赛+卡铂,该化学治疗方案可有效减少肿瘤体积,有利于减瘤术的实施。术后化学治疗患者无不适,无复发。因此,多西他赛+卡铂可作为高级别浆液性腺癌有效化学治疗方案。

参考文献

1. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1093.
2. Lim D, Oliva E. Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma[J]. Pathology, 2013, 45(3): 229-242.
3. Sherman-Baust CA, Kuhn E, Valle BL, et al. A genetically engineered ovarian cancer mouse model based on fallopian tube transformation mimics human high-grade serous carcinoma development[J]. J Pathol, 2014, 233(3): 228-237.
4. 杨迪, 郭凤华, 杨文君. 卵巢/盆腔高级别浆液性腺癌35例临床病理分析[J]. 中国医学工程, 2013, 21(9): 92-93.
YANG Di, GUO Fenghua, YANG Wenjun. Clinicopathologic analysis of ovarian/pelvic high grade serous adenocarcinoma: based on 35 cases[J]. China Medical Engineering, 2013, 21(9): 92-93.
5. Daly MB, Pilarski R, Berry M, et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 2.2017[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(1): 9-20.
6. Xu K, Usary J, Kousis PC, et al. Lunatic fringe deficiency cooperates with the Met/Caveolin gene amplicon to induce basal-like breast cancer[J]. Cancer Cell, 2012, 21(5): 626-641.

本文引用: 张加鑫, 赵颖华, 刘相良, 王权. 盆腔高级别浆液性腺癌1例并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(4): 901-904. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.036

Cite this article as: ZHANG Jiixin, ZHAO Yinghua, LIU Xiangliang, WANG Quan. Pelvic high-grade serous adenocarcinoma: A case report and literature review[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(4): 901-904. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.036