

原发性卵巢肝样腺癌 1 例

A Case of Primary Hepatoid Carcinoma of the Ovary
YIN Min, YANG Jia-xin

殷 敏, 杨佳欣

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院, 国家妇产疾病临床医学研究中心, 北京 100730)

主题词: 卵巢恶性肿瘤; 原发性肝样腺癌; 甲胎蛋白
中图分类号: R737.31 文献标识码: B
文章编号: 1671-170X(2022)03-0243-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.03.B014

肝样腺癌临床罕见, 具有高度侵袭性, 恶性程度高, 易早期转移, 预后差。卵巢肝样腺癌 (hepatoid carcinoma of the ovary, HCO) 是一种罕见的以上皮样细胞为主的高级别侵袭性恶性卵巢肿瘤。1987 年 Ishikura 和 Scully 首先发现了这种与肝癌肿瘤细胞形态相似并分泌甲胎蛋白 (α -fetoprotein, AFP) 的 HCO^[1]。到目前为止, 仅见 30 余例报道^[2]。本文报道 1 例卵巢肝样腺癌伴腹腔积液患者的临床资料。

1 临床资料

患者, 女性, 48 岁, 以“腹胀 10 d, 发现盆腔占位 3 d”主诉入院。患者 10 d 前出现腹胀, 伴纳差、嗝气, 无腹痛, 当地医院 B 超提示盆腔囊性占位、腹腔积液, AFP>1 210.0 ng/mL, 糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 306.8 U/mL。既往 3 年前因“子宫肌瘤”于外院行“子宫次全切除术”, 自诉术后病理为子宫平滑肌瘤, 父亲因直肠癌去世。妇科检查: 外阴(-), 阴道畅, 宫颈肥大, 腹部膨隆, 盆腔触诊不清。血肿瘤标志物: AFP 38 432 ng/mL, 人附睾蛋白 4 (human epididymis protein 4, HE4) 91.38 pmol/L, CA125 376.7 U/mL。B 超提示盆腔偏右侧探及囊实性包块, 大小约 17.0 cm×15.8 cm×10.0 cm; 盆腔内阴道残端上端见低回声团块, 大小约 3.2 cm×2.3 cm,

内见丰富条状血流信号。盆腹腔 CT 示盆腔占位 (Figure 1), 考虑恶性肿瘤可能性大; 盆腹腔大量积液, 网膜增厚, 考虑膈肌、网膜转移。患者行腹腔穿刺置管, 放血性腹腔积液约 1 000 mL, 腹腔积液脱落细胞检查未找到癌细胞。阴道残端肿物穿刺活检病理示低分化腺癌。考虑患者初次手术困难, 遂给予紫杉醇静脉滴注联合“顺铂+氟尿嘧啶”腹腔灌注化疗, 2 个疗程先期化疗结束后复查 AFP>60 500 ng/mL, CA125 110.2 U/mL, HE4 112.8 pmol/L。术前初步诊断为: (1) 盆腔恶性肿瘤; (2) 腹腔积液原因待查。

为进一步明确诊断遂行腹腔镜探查术。术中见盆腔腹膜表面多发转移病灶, 宫体缺如, 右侧卵巢增大, 内见直径约 20 cm 囊实性肿物, 与周围组织致密粘连, 右侧输卵管失去正常形态, 左侧输卵管、卵巢与周围组织致密粘连, 盆腔内未见明显游离液体。肝右叶与膈肌之间见直径约 9 cm 囊实性肿物, 边界尚清, 与肝脏及膈肌均呈致密粘连。遂行腹腔镜下双侧附件切除术+肝脏表面肿瘤切除术+盆腹腔粘连松解术。



Figure 1 Preoperative pelvic CT showed a huge cystic solid mass in right adnexa

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2017-IIM-1-002)
通信作者: 杨佳欣, E-mail: yjxpumch@163.com
收稿日期: 2021-02-23; 修回日期: 2021-06-26

术后病理结果:镜下右附件肿瘤组织部分癌细胞胞质嗜酸性,癌细胞呈片状,腺管状浸润性生长。免疫组织化学示:AFP 弥漫强(+)、肝细胞石蜡单克隆抗体-1(hepatocyte-paraffin 1, HepPar-1)弥漫强(+)(Figure 2)、磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(glypican-3, GPC-3)弥漫强(+)、细胞角蛋白(cytokeratin, CK)19 少部分(+)、p53 散在(+)、Ki-67 阳性率约 10%, CK7(-)、CK20(-)、p16(-)、Wilms tumor 1(WT-1)(-)、Sal-like protein 4(SALL4)(-)、八聚体结合转录因子(octamer-binding transcription factor 4, OCT4)(-), 考虑为原发于卵巢的肝样腺癌;左附件未见特殊;肝区肿物考虑为肝样腺癌。

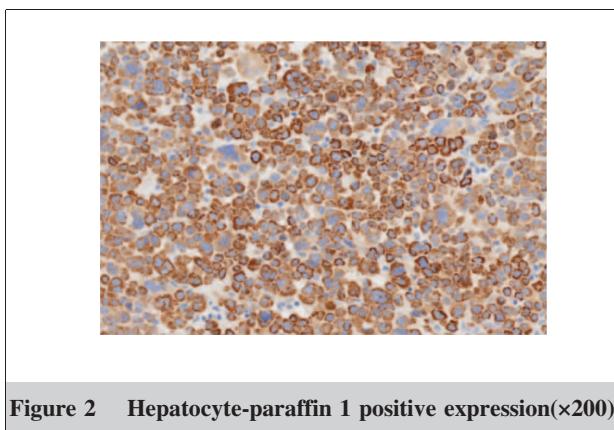


Figure 2 Hepatocyte-paraffin 1 positive expression(x200)

该患者术后 2014 版国际妇产科联盟分期为ⅢC 期,术后 AFP 降至 21 040 ng/mL,术后给予“紫杉醇脂质体+卡铂”方案静脉化疗 4 次,但 AFP 下降不满意,第 4 次化疗后复查盆腔增强 CT 示病情进展,AFP 升至 40 341 ng/mL。患者放弃治疗要求出院,术后 11 个月后死亡。

2 讨论

卵巢肝样腺癌主要发病年龄 35~78 岁,平均发病年龄 56 岁,以绝经后妇女较多见。其通常表现为单侧或双侧附件区肿块,超过 90% 病例出现甲胎蛋白升高,60% 病例可出现 CA125 升高^[3],常伴有进行性腹胀和下腹部疼痛。HCO 进展迅速,常发生盆腹腔及肺转移,平均生存期为 2 年^[4]。

临床上肝样腺癌的确诊主要依靠病理形态学检查,同时辅以 AFP、Hepatocyte 等免疫组化检测^[5]。临床以血清 AFP 升高为首要表现的患者,除高度警惕

肝细胞癌和生殖细胞肿瘤如卵黄囊瘤外,需考虑肝样腺癌的可能。关于卵巢肝样腺癌的组织病理学特点, Ishikura 和 Scully 提出了两个病理诊断标准:①肿瘤细胞具有丰富嗜酸性细胞质,类似于肝癌细胞;②免疫组化检测 AFP 阳性^[1]。肉眼观,肿瘤可呈实性或囊性,可见出血和坏死灶;显微镜下观 HCO 类似于肝细胞癌,表现为肿瘤细胞呈片状、巢状、小梁状排列,细胞边界清楚,含丰富的嗜酸性细胞质。鉴别诊断:①肝样卵黄囊瘤:卵黄囊瘤是一种来源于卵黄囊的原始生殖细胞肿瘤,好发于年轻女性(平均发病年龄 22 岁),患者血清 AFP 升高,可伴有性腺发育障碍或无性细胞肿瘤,但免疫组化肝细胞标志物 HepPar-1 表达阴性^[6]。②转移性肝细胞癌:肿瘤原发于肝脏,肝细胞癌易发生淋巴结转移,并通过血行播散到其他脏器,但通常不会出现弥漫性腹膜转移^[4]。③胃肠肝样腺癌转移到卵巢:胃肠道肿瘤可扩散到腹腔内累及卵巢,通过影像学 and 内镜检查常可发现原发病灶,胃肠免疫标志物 CK20 和尾相关同源盒转录因子 2 (caudal type homeobox 2, CDX2) 表达缺失,有助于排除^[5]。

HCO 是一种罕见肿瘤,具有高度侵袭性。迄今为止,尚未有标准化的治疗方案。多数患者接受肿瘤细胞减灭术,之后予卵巢癌常规的紫杉醇联合铂类化疗方案^[7]。对于合并腹腔积液的晚期患者,术中行腹腔热灌注化疗有一定效果^[8-9]。Naffouje 等^[10]报道 1 例 47 岁的患者行肿瘤细胞减灭术联合顺铂 90 min, 42 °C 腹腔热灌注化疗,患者放弃术后辅助治疗,严密随访达至少 22 个月的无病生存。Uribe 等^[2]报道 1 例 27 岁 HCO 患者行保留生育功能的分期手术,临床分期 I A,术后 AFP 降至 10 ng/mL,采用博来霉素、依托泊苷和顺铂联合的卵巢生殖细胞肿瘤化疗方案辅助化疗 3 个周期,AFP 保持<7 ng/mL,并在随访 3 年中临床、影像和生化无复发。

索拉非尼是一种用于肝细胞癌一线治疗的酪氨酸激酶抑制剂。Pandey 等^[11]首次将索拉非尼作为二线治疗应用,但并未取得良好疗效,未能阻止疾病进展。Mahmood 等^[12]给予 1 例未行手术的晚期患者口服索拉非尼治疗 2 个月后病情进一步恶化,后改为紫杉醇和卡铂联合化疗,化疗 2 个周期后,患者肿瘤标志物 AFP 和 CA125 较前下降,影像学评估也显示较前改善。此外,其他化疗方案也有报道。马蕾等^[13]

报道 1 例晚期卵巢肝样腺癌的年轻患者通过阿帕替尼联合替吉奥方案治疗,目前生存时间已达 2 年余。

综上所述,卵巢肝样腺癌病例罕见,恶性程度高,患者生存期短,其诊断及治疗方法的研究受到一定限制。血清 AFP 和 CA125 水平的检测对该病的诊断和预后有一定意义。目前治疗以肿瘤细胞减灭术联合化疗为主,术中腹腔灌注热化疗对于播散性转移的晚期病例有效。随着分子靶向治疗的发展,索拉非尼可作为二线治疗。期待通过归纳更多病例的特点,总结经验,寻找更加有效的诊断和治疗方法,改善患者预后。

参考文献:

- [1] Ishikura H, Scully RE. Hepatoid carcinoma of the ovary—a newly described tumor[J]. Cancer Am Cancer Soc, 1987, 60(11):2775–2784.
- [2] Uribe Rivera AK, Alvarez Larraondo M, Taxa Rojas L, et al. Hepatoid carcinoma of the ovary—a case report and literature review[J]. Gynecol Oncol Rep, 2020, 32:100564.
- [3] Acosta AM, Pins MR. Hepatoid carcinoma of the ovary: clinical, histopathologic, and immunophenotypic features [J]. Arch Pathol Lab Med, 2019, 143(7):883–889.
- [4] Choi WK, Cho DH, Yim CY, et al. Primary hepatoid carcinoma of the ovary: a case report and review of the literature[J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(19):e20051.
- [5] Cascales Campos PA, Gil Martinez J, Torroba A, et al. Peritoneal dissemination of hepatoid carcinoma of the ovary treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy[J]. Case Rep

Med, 2013, 2013:283295.

- [6] Liu Y, Zhou R, Wang S, et al. Extra-hepatic hepatoid carcinomas in female reproductive system: three case-reports with a literature review[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13:1625–1636.
 - [7] Mazouz A, Amaadour L, Ameurtesse H, et al. Primary hepatoid carcinoma of the ovary: a case report[J]. Pan Afr Med J, 2015, 20:93.
 - [8] Lee CH, Huang KG, Ueng SH, et al. A hepatoid carcinoma of the ovary[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2002, 81(11):1080–1082.
 - [9] Liu XL, Wang X, Zhu FF. Hepatoid carcinoma of the ovary: a case report and review of the literature[J]. Oncol Lett, 2012, 4(5):947–950.
 - [10] Naffouje SA, Anderson RR, Salti GI. A case report of hepatoid carcinoma of the ovary with peritoneal metastases treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy without systemic adjuvant therapy[J]. Int J Surg Case Rep, 2016, 27:83–86.
 - [11] Pandey M, Truica C. Hepatoid carcinoma of the ovary[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15):e446–e448.
 - [12] Mahmood H, Fatima H, Faheem M. Metastatic hepatoid carcinoma of ovarian origin—a case report from northern Pakistan[J]. Gynecol Oncol Rep, 2017, 21:24–27.
 - [13] 马蕾, 柳江. 甲磺酸阿帕替尼联合替吉奥治疗 1 例哈萨克斯坦国籍晚期卵巢肝样癌病例报道[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(20):197–198.
- Ma L, Liu J. Apatinib mesylate combined with tegafur in the treatment of a Kazakh nationality case with advanced ovarian hepatoid carcinoma[J]. Electronic Journal of Practical Gynecologic Endocrinology, 2019, 6(20):197–198.

《肿瘤学杂志》作者/通信作者校对文稿须知

作者/通信作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通信作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。
2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。
3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通信作者等信息,务必确认无误。
4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
6. 校对完毕请作者/通信作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。
7. 由于出版周期的限制,如作者/通信作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。