

肺腺癌卵巢转移1例并文献复习

徐亚楠¹, 夏梦瑶¹, 孔 琰², 王 宁^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年5月27日; 录用日期: 2022年6月19日; 发布日期: 2022年6月29日

摘 要

目的: 探讨肺腺癌卵巢转移的诊断及治疗, 以期提高对该疾病的认识。方法: 对1例肺腺癌引起卵巢患者的病例资料及相关文献进行回顾性分析。结果: 肺腺癌引起的卵巢转移较为罕见, 由于其缺乏典型的临床病例特征, 术前诊断较困难。免疫组化可以作为评估肿瘤的重要辅助成分。结合使用NapsinA和TTF-1增加敏感性和特异性识别肺起源的转移性腺癌。全身治疗是转移性肺癌的标准治疗方法。结论: 肺腺癌引起卵巢转移发病机制不明, 临床表现无明显特异性。病理学检查为诊断的金标准。治疗方法主要为全身治疗, 基于相关研究报道, 肿瘤细胞减灭术可能是伴有卵巢转移的肺癌患者的很好的选择。

关键词

肺腺癌, 卵巢转移, 诊断

A Case of Ovarian Metastasis from Adenocarcinoma of the Lung and Literature Review

Yanan Xu¹, Mengyao Xia¹, Yan Kong², Ning Wang^{2*}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 27th, 2022; accepted: Jun. 19th, 2022; published: Jun. 29th, 2022

Abstract

Objective: To explore the diagnosis and treatment of ovarian metastases in lung adenocarcinoma

*通讯作者 Email: qdwangn@126.com

with a view to raising awareness of the disease. **Methods:** A retrospective analysis of the case data and related literature of a patient with ovarian disease caused by lung adenocarcinoma was conducted. **Results:** Ovarian metastases from lung adenocarcinoma are rare and preoperative, and diagnosis is difficult due to its lack of typical clinical case features. Immunohistochemistry can be used as an important adjunct component in the evaluation of tumors. The combination of NapsinA and TTF-1 increases sensitivity and specificity in identifying metastatic adenocarcinoma of lung origin. Systemic therapy is the standard treatment for metastatic lung cancer. **Conclusions:** The pathogenesis of ovarian metastasis caused by lung adenocarcinoma is unknown, and the clinical manifestations are not obviously specific. Pathological examination is the gold standard for diagnosis. Systemic therapy is the mainstay of treatment. Based on relevant research reports, debulking surgery may be a good choice for lung cancer patients with ovarian metastasis.

Keywords

Lung Adenocarcinoma, Ovarian Metastasis, Diagnosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌转移大多发生在骨、肝脏、肾上腺、大脑和皮肤，很少发生在卵巢。肺癌引起的卵巢转移仅占所有卵巢转移的2%~4%。小细胞癌和腺癌比其他亚型更容易表现为卵巢症状。由于女性肺腺癌患病率的增加，这种频率正在增加。相关数据表明 ALK 重排是肺肿瘤转移到卵巢中最常见的分子改变，其次是 EGFR 突变。伴有 ALK 重排的肺癌仅代表了非小细胞肺癌的一小部分，但在大多数 ALK 融合阳性病例中发现了转移性卵巢肿瘤。其具体机制尚不清楚。原发性与继发性卵巢癌的鉴别诊断较困难，且治疗方法及预后不同，肺腺癌引起的卵巢转移更是缺乏特征性的临床表现及特征。本文收集 1 例于青岛大学附属医院治疗的肺腺癌卵巢转移患者的临床资料，进行分析研究，并复习相关文献，加深对该疾病的认识。

2. 病例特点

患者方某，71 岁，因间断性下腹隐痛 2 月余，腹胀 10 余天于 2021 年 05 月 27 日入院。患者 2 月前无明显诱因出现间断性下腹隐痛，10 余天前出现腹胀，伴排尿、排便困难、恶心、呕吐，进行性加重，2 天前因恶心呕吐于我院胃肠外科就诊，行上腹部 CT 示：腹腔见液体密度影。腹膜增厚，见斑片状稍高密度影。扫及双侧胸腔见液体密度影腹水，腹膜增厚。2021-05-27 因“腹胀”于我院妇科门诊就诊，行超声提示：左侧附件区囊实性团块，大小 2.7×1.5 cm，形态欠规则，表面欠光滑，内见 1.0×0.8 cm 囊腔及 2.0×1.2 cm 实性区，CDFI：内见点状血流信号。右侧卵巢未探及。盆腔腹膜增厚，较厚处 0.5 cm。大网膜增厚，其内隐约见 0.6×0.6 cm 低回声结节，CDFI：内血流信号增多。右侧中腹部见深约 7.8 cm 液性暗区，左侧中腹部见深约 7.0 cm 液性暗区，透声欠佳。考虑卵巢恶性肿瘤可能收入院。入院后予盆腔穿刺置管引流缓解症状。进一步完善全腹增强 CT 提示：左侧卵巢区肿瘤性病变可能性大；右侧髂血管走行区多发肿大淋巴结，腹网膜组织广泛转移并腹水形成可能性大。肿瘤标志物提示神经元特异性烯醇化酶 18.30 ng/mL，癌胚抗原 5.96 ng/mL，糖类抗原 125: 906.00 U/mL，血清胃泌素释放肽前体 66.62 pg/mL，糖类抗原 15-3: 42.20 U/mL，糖类抗原 72-4: 143.00 U/mL，人附睾蛋白 4: 534.0 pmol/L；甲胎蛋

白、糖类抗原 199、鳞状上皮细胞癌抗原未见明显异常。胸部 CT 提示：左肺上叶见团块状软组织密度影，边界清，见毛刺，大小为 32.0 mm*29.0 mm，牵拉周围胸膜，周围见斑片状高密度影。左肺上叶肿瘤性病变伴纵隔淋巴结肿大可能性大。进一步行盆腔肿物穿刺活检，2021-06-03 病理结果示：(腹水)细胞蜡块及涂片内发现恶性肿瘤细胞，免疫组化结果：(腹水)CK(+), CK7(+), TTF-1(+), NapsinA(+), Pax-8(-), WT-1(-), P53(+++, 50%), ER(-), PR(-), HNF1 β (部分+), P16(+). 结合免疫组化结果，意见为腺癌，源自于肺可能性大。(穿刺活检)纤维脂肪组织内见腺癌(中-低分化)浸润，结合临床检查及腹水细胞蜡块免疫组化结果，意见为肺来源可能性大。请胸外科会诊，考虑患者左肺肿物伴纵隔淋巴结肿大，不排除转移，合并盆腔晚期肿瘤，暂无外科指征，建议肿瘤科治疗。进一步请肿瘤科会诊，考虑患者既往心绞痛病史，年龄较大，身体条件差，建议营养支持治疗遂于 2021-06-04 于妇科出院。患者出院后口服盐酸厄洛替尼治疗，后期行基因检测提示 T790 突变，现口服阿美替尼靶向药物治疗中；由于患者身体条件差，未定期复查。

3. 讨论

卵巢复合体肿块通常是原发性肿瘤，据报道卵巢转移的发生率大约是 6%到 22% [1]。它们大多数起源于胃肠道、乳腺和子宫内膜，并转移到卵巢可能是尚未诊断的原发肿瘤的首次表现[2]。肺癌引起的卵巢转移仅占有卵巢转移性肿块的 2%~4% [3]。大约 40%的肺癌患者在诊断时出现了转移[4]。它们大多发生在骨、肝脏、肾上腺、大脑和皮肤，很少发生在卵巢[3]。术前诊断肺转移到卵巢是具有挑战性的，暂无数据报道关于超声检查的发现，而从胃肠道转移，胆管、乳腺和淋巴瘤转移至卵巢已有相对较好的记录。例如，克鲁肯伯格肿瘤通常表现为复杂的半孤立性肿块，具有不同数量的实性和囊性成分[5]。与原发性卵巢肿瘤相比，由原发性胃癌引起的克鲁肯伯格肿瘤具有更高的主要实性倾向[6]。结肠原发性的卵巢转移主要是囊性的。卵巢继发性淋巴瘤受累多为双侧实性，MRI 信号强度不均匀[5]。卵巢转移性乳腺癌通常是双侧的，往往体积较小。双侧性和多结节性是继发性卵巢癌的主要特征，而与原发性肿瘤的起源部位无关。在大约四分之三的病例中，两个卵巢都严重受累，尽管其中一个卵巢可能比另一个要小得多。这与子宫内膜样、粘液性和透明细胞类型的原发性卵巢肿瘤中单侧卵巢受累的频率形成鲜明对比。继发性卵巢肿瘤的另一特征是存在高阶段性疾病，影响多个腹膜部位、大网膜和腹膜后淋巴结[1]。在我们的病例中，由于病人自身情况无法耐受手术，无法判断肿瘤是否双侧受累。影像学检查提示该病人是单侧卵巢受累，另侧卵巢未探及，但她表现出腹膜转移、腹水等特征。

由于不同的治疗和预后，区分原发性和转移性卵巢肿瘤对正确治疗策略至关重要。由于临床表现及影像学检查无特征性，免疫组化可以作为评估肿瘤的重要辅助成分，无论是原发性的还是转移性的，对治疗决策有重要的帮助。鉴别肺癌转移的一个很有前途的标志物是 NapsinA，其表达于 II 型肺细胞、肺泡内巨噬细胞、近端和卷曲肾小管、胰腺腺泡和导管以及肺腺癌、肾乳头状细胞癌和卵巢透明细胞癌的细胞质中；它属于肽酶 A1 家族，是一种在 2 型肺细胞和肺泡巨噬细胞中检测到的天冬氨酸蛋白酶，参与 II 型肺细胞中 proSP-B 的 N 端和 c 端加工，也是肺腺癌的假定标志物[7]。事实上，NapsinA 是有用的区分原发性肺腺癌和继发性肺腺癌的标志物。特别是，结合使用 NapsinA 和 TTF-1 可以增加敏感性和特异性识别肺起源的转移性腺癌[8]。TTF-1, NKx2 同源结构域转录因子家族的成员，在肺和甲状腺中表达，并广泛用于外科病理学，也用于确定未知原发性的腺癌是否起源于肺，TTF-1 被认为是起源于甲状腺和肺的敏感和相对特异性的标记物[9]。报告的敏感性范围为 61.53%至 88.2%，报告的特异性为 98% [10]。但它偶尔会在妇科恶性肿瘤中表达。TTF-1 免疫染色应根据临床环境、放射学表现、形态学特征和其他标记物的结果进行解释。在最近的一项研究中，TTF-1 的表达显著改善了无进展(p = 0.017)和总生存期(p = 0.017)，并在多变量分析中被确定为卵巢癌的独立预后因素(p = 0.047) [11]。在我们的病例中，NapsinA

和 TTF-1 都是阳性。肺癌转移至卵巢的机制尚不清楚,相关数据表明 ALK 重排是肺肿瘤转移到卵巢中最常见的分子改变,其次是 EGFR 突变[12]。

总而言之,即使是对经验丰富的病理学家,特别是在原发部位未知的情况下,区分原发性和继发性卵巢肿瘤也是有挑战性的。卵巢转移与原发性卵巢肿瘤具有大体和显微镜特征,特别是那些产生大的、有症状的卵巢肿瘤,在临床和病理上伪装为表面上皮型的原发性卵巢肿瘤。在这些病例中,免疫组化可以作为评估肿瘤的重要辅助成分,无论是原发性的还是转移性的,对治疗决策有重要的帮助。

治疗上,包括放化疗在内的全身治疗被推荐为转移性肺癌的标准治疗方法。近年来,ALK 重排及 EGFR 突变等驱动基因的阳性状态已被广泛报道,靶向治疗可延长患者的生存期[12]。基于已有研究报道肿瘤细胞减灭术在延长总生存时间方面的有效性,肿瘤细胞减灭术可能是肺癌卵巢转移患者的一个很好的选择。肿瘤细胞减灭术后的最佳全身治疗,特别是靶向治疗可能有助于肺癌患者的预后[13]。

声明

已经患者许可。

参考文献

- [1] Hart, W.R. (2005) Diagnostic Challenge of Secondary (Metastatic) Ovarian Tumors Simulating Primary Endometrioid and Mucinous Neoplasms. *Pathology International*, **55**, 231-243. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2005.01819.x>
- [2] Bruls, J., Simons, M., Overbeek, L.I., et al. (2015) A National Population-Based Study Provides Insight in the Origin of Malignancies Metastatic to the Ovary. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, **467**, 79-86. <https://doi.org/10.1007/s00428-015-1771-2>
- [3] Irving, J.A. and Young, R.H. (2005) Lung Carcinoma Metastatic to the Ovary: A Clinicopathologic Study of 32 Cases Emphasizing Their Morphologic Spectrum and Problems in Differential Diagnosis. *The American Journal of Surgical Pathology*, **29**, 997-1006. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000166363.76082.a0>
- [4] Giordano, G., Viruel, N.C., Silini, E.M. and Nogales, F.F. (2017) Adenocarcinoma of the Lung Metastatic to the Ovary With a Signet Ring Cell Component. *International Journal of Surgical Pathology*, **25**, 365-367. <https://doi.org/10.1177/1066896917691613>
- [5] Karaosmanoglu, A.D., Onur, M.R., Salman, M.C., et al. (2019) Imaging in Secondary Tumors of the Ovary. *Abdominal Radiology*, **44**, 1493-1505. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1809-4>
- [6] Koyama, T., Mikami, Y., Saga, T., et al. (2007) Secondary Ovarian Tumors: Spectrum of CT and MR Features with Pathologic Correlation. *Abdominal Imaging*, **32**, 784-795. <https://doi.org/10.1007/s00261-007-9186-4>
- [7] Suzuki, A., Shijubo, N., Yamada, G., et al. (2005) NapsinA Is Useful to Distinguish Primary Lung Adenocarcinoma from Adenocarcinomas of Other Organs. *Pathology—Research and Practice*, **201**, 579-586. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2005.05.010>
- [8] Bishop, J.A., Sharma, R. and Illei, P.B. (2009) Napsin A and Thyroid Transcription Factor-1 Expression in Carcinomas of the Lung, Breast, Pancreas, Colon, Kidney, Thyroid, and Malignant Mesothelioma. *Human Pathology*, **41**, 20-25. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.06.014>
- [9] Stenhouse, G., Fyfe, N., King, G., Chapman, A. and Kerr, K.M. (2004) Thyroid Transcription Factor 1 in Pulmonary Adenocarcinoma. *Journal of Clinical Pathology*, **57**, 383-387. <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.007138>
- [10] Ng, W.K., Chow, J.C.Y. and Ng, P.K.H. (2002) Thyroid Transcription Factor-1 Is Highly Sensitive and Specific in Differentiating Metastatic Pulmonary from Extrapulmonary Adenocarcinoma in Effusion Fluid Cytology Specimens. *Cancer Cytopathology*, **96**, 43-48. <https://doi.org/10.1002/cncr.10310>
- [11] Fujiwara, S., Nawa, A., Nakanishi, T., et al. (2009) Thyroid Transcription Factor 1 Expression in Ovarian Carcinomas is an Independent Prognostic Factor. *Human Pathology*, **41**, 560-565. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.09.010>
- [12] Bi, R., Bai, Q., Zhu, X., et al. (2019) ALK Rearrangement: A High-Frequency Alteration in Ovarian Metastasis from Lung Adenocarcinoma. *Diagnostic Pathology*, **14**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0864-7>
- [13] Yao, S., Wang, L., Tian, X., et al. (2021) Lung Adenocarcinoma with Metachronous Ovarian Metastasis: A Long Survival Case Report. *BMC Women's Health*, **21**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01284-7>