

## 少见妇科恶性肿瘤诊治

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002838

## 卵巢大细胞变异型高钙血症型小细胞癌:伴低钙血症 1 例报告

代娟, 杨炳

(遵义医科大学附属医院妇科, 遵义 563000)

Ovarian large cell variant hypercalcemic type small cell carcinoma:  
one case report of hypocalcemia

Dai Juan, Yang Bing

(Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University)

【中图分类号】R737.31

【文献标志码】B

【收稿日期】2020-11-05

## 1 临床资料

## 1.1 病史情况

患者女性, 47 岁, 自然绝经, 因左足胀痛半个月, 腹痛、腹胀伴阴道流血 1 周就诊。合并肥胖(体质指数:  $31.15 \text{ kg/m}^2$ )、高血压、2 型糖尿病、慢性肾衰竭(CKD3 期)及痛风。查体: 肥胖体型, 腹部膨隆, 下腹平脐处可扪及大小约  $25 \text{ cm} \times 10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$  似圆形实质性包块, 边界清, 表面凹凸不平, 活动尚可, 有轻压痛。妇科检查: 外阴见暗红色血渍, 阴道畅, 内见中量暗血及血凝块, 宫颈光滑, 无接触性出血, 子宫及双附件具体扪及不清。全腹部 CT: 腹盆腔囊实性肿块(实性为主, 大小约  $20.6 \text{ cm} \times 12.3 \text{ cm} \times 16 \text{ cm}$ )。经腹联合阴道彩超: 双侧卵巢回声可见, 于子宫上方至平脐处见一巨大实性低回声包块, 大小约  $14.4 \text{ cm} \times 12.8 \text{ cm} \times 11.1 \text{ cm}$ , 形态极不规则, 可见血流信号,  $\text{RI}: 0.45$ 。血钙:  $1.93 (2.20 \sim 2.65) \text{ mmol/L}$ ,  $\text{CA199}: 40.7 (\leq 37) \text{ U/mL}$ ,  $\text{CA125}: 36 (\leq 35) \text{ U/mL}$ , 肌酐:  $146 (30 \sim 90) \mu\text{mol/L}$ 。排除手术禁忌后于 2020 年 5 月行开腹下全子宫+双附件+盆腔淋巴结+腹主动脉旁淋巴结+大网膜+阑尾切除及盆腔粘连松解术。术中见: 淡黄色腹水约  $1000 \text{ mL}$ , 部分大网膜与腹壁致密粘连。右侧卵巢明显增大, 约  $25 \text{ cm} \times 10 \text{ cm} \times 15 \text{ cm}$ , 囊实性, 表面凹凸不平。离体剖开后囊内充满淡黄色液体。囊分房状, 囊壁见菜花状、质脆组织, 有局灶性坏死。子宫正常大小、质韧, 右侧输卵管及左侧附件外观未见明显异常。

作者介绍: 代娟, Email: 674423884@qq.com,

研究方向: 妇科肿瘤。

通信作者: 杨炳, Email: yangbing2188@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.2144.082.html>

(2021-05-15)

## 1.2 病理检查

肉眼:  $25 \text{ cm} \times 12 \text{ cm} \times 11 \text{ cm}$  灰白结节状肿块, 部分区域被覆包膜, 切面灰白, 质中, 局部见可疑坏死, 上覆输卵管长  $11 \text{ cm}$ , 管径  $0.2 \sim 0.4 \text{ cm}$ 。

镜检: 镜下见肿瘤细胞由大细胞组成, 大细胞呈弥漫性生长、巢团状排列, 形态多样, 可见纤维条索分隔(图 1), 胞质丰富、嗜酸性, 核居中或偏位, 呈空泡状, 核仁大, 核分裂象多见(图 2)。

免疫组化: WT-1 (+++), CD99 (++), SMA (+), Vimentin (+)(图 3~图 6), EMA、Syn 和 P53 (+), CK、CK-L、CK8、CK18、CD30 及 Glypican\_3 局部区域散在(+), SALL4、CD10 少数(+), Calretinin 极少数(+), AFP 部分(+/-), CD117 偶见(+/-), Ki67 增殖指数(20%+)。BerEP4、CD56、CgA、CK20、CK7、CK-H、ER、PR、HCG、Oct3/4、HMB45、Inhibin-a、LCA、Melan-A、PLAP、S100、CAM5.2、CK19、CK5/6、P63、TTF1、Desmin、MyoD1、Myogolbin 均阴性。

病理诊断: 右侧卵巢大细胞变异型高钙血症型小细胞癌, 子宫、左侧附件及右侧输卵管未见肿瘤组织残留, 阑尾、大网膜、左右宫旁及宫颈管旁、盆腔及腹主动脉旁淋巴结等均未见肿瘤累及, 腹水脱落细胞学检查未找到癌细胞。手术病理分期考虑 IC 期。

## 1.3 随访

术后复查血钙  $1.72 (2.20 \sim 2.65) \text{ mmol/L}$ , 肌酐  $184 (30 \sim 90) \mu\text{mol/L}$ ,  $\text{CA199}$ 、 $\text{CA125}$  降至正常。因合并症多, 术后予维生素 D 钙口服、葡萄糖酸钙针静注升血钙, 结合降血糖、降压、保肾等治疗。病情稳定后行紫杉醇+卡铂化疗 5 周期, 化疗期间曾出现血钙进一步降低、高血糖高渗综合征、肾功能进行性损害及药物性肝损害, 保守治疗后均逐渐缓解。随诊至今 5 个月无复发迹象, 体质量增加约  $5 \text{ kg}$ 。

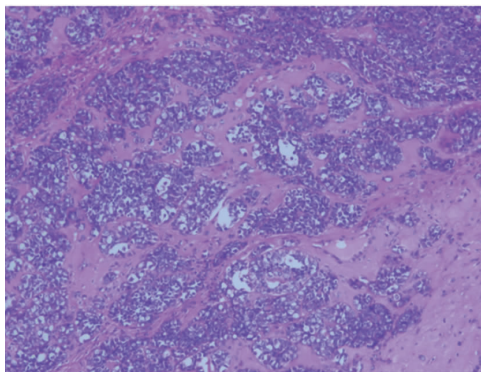


图1 肿瘤细胞弥漫性生长,巢片状分布,可见纤维条索分隔  
(HE,10×)

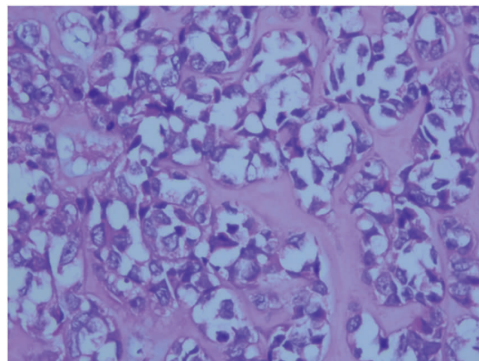


图2 肿瘤细胞由大细胞组成,嗜酸性,核居中或偏位,呈空泡状,核仁大,核分裂象多见(HE,10×)

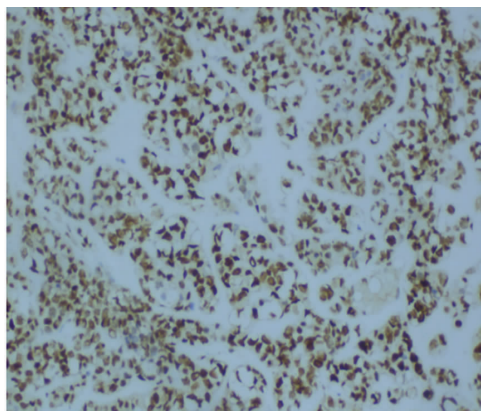


图3 肿瘤细胞表达 WT-1(+++)  
(免疫组化染色,200×)

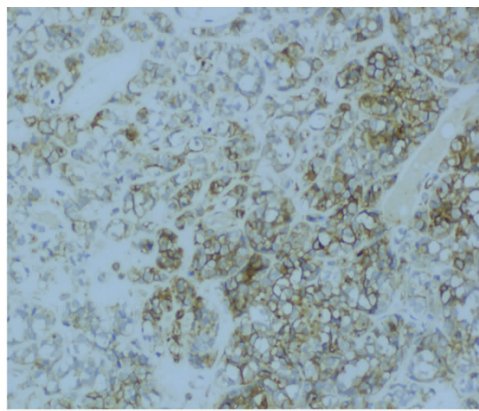


图4 肿瘤细胞表达 CD99(++)  
(免疫组化染色,200×)

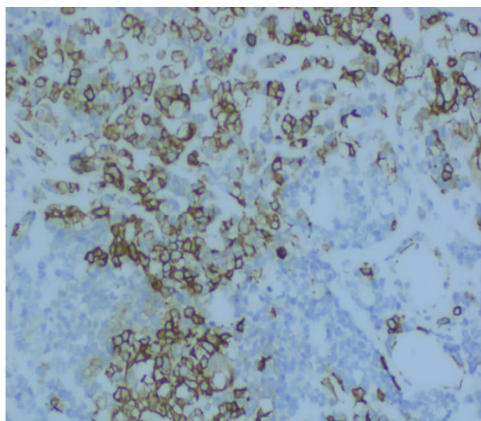


图5 肿瘤细胞表达 SMA(+)  
(免疫组化染色,200×)

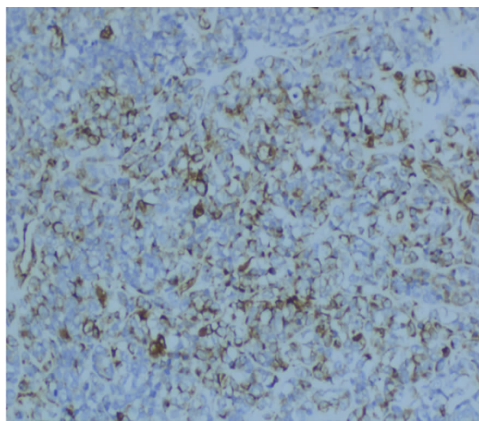


图6 肿瘤细胞表达 Vimentin(+)  
(免疫组化染色,200×)

## 2 讨论

卵巢高钙血症型小细胞癌(ovarian small cell carcinoma hypercalcemic type, OSCCHT)是一种组织学来源不明的卵巢恶性肿瘤,在所有卵巢恶性肿瘤类型中占比不到 1%。OSCCHT 在组织学上绝大多数以小细胞成分为主,约 50%的病例中可

出现少到中等量的大细胞。当肿瘤细胞完全由大细胞组成时称为大细胞变异型 OSCCHT,临床罕见,仅占 OSCCHT 的 1%。迄今为止由 Young RH 等<sup>[1]</sup>描述的最大规模的 OSCCHT 病例研究中( $n=150$ ),只有 2 例完全由大细胞构成。这种大细胞直径 10~40  $\mu\text{m}$ (小细胞 7~8  $\mu\text{m}$ ),形态多样,嗜酸性,胞质丰富,核空泡样,核仁较大,有时大到呈水泡状,与小细胞在免疫表达上除了 EMA 更强阳性表达外几乎没有差异<sup>[2]</sup>。1997年

Fukunaga M 等<sup>[9]</sup>报告了 1 例几乎全由大细胞构成的 OSCCHT, 显著的超微结构是存在大量副核轮状微丝, 在光镜中与细胞质致密的球状外观相一致。因肿瘤细胞可产生甲状旁腺素相关蛋白的旁分泌样作用, 可引起血钙升高, 约 2/3 的患者伴血钙升高, 仅少数可出现高钙血症症状。本例患者血钙不升反降, 分析原因可能因肾功能损害致活性维生素 D 合成减少及降解增加, 使肠道钙吸收减少。该患者 25-羟基维生素 D<sub>3</sub> 为 8.22(20~32) ng/mL, 明显降低。加之合并高血压、糖尿病、肥胖, 进一步加重了钙的代谢异常。有报道称, 糖尿病患者体内维生素 D 水平相对偏低, 而较低的维生素 D 增加 2 型糖尿病患者罹患高血压的风险<sup>[4]</sup>。故该患者不同于常规 OSCCHT 者血钙正常或升高, 在复杂的综合因素作用下血钙降低。

OSCCHT 的具体发病原因不详, 对 SCCOHT 多个聚集病例研究提示存在家族遗传易感性<sup>[5]</sup>, 近年来研究证实参与染色体重塑的 SMARCA4 基因发生体细胞突变, 导致 SMARCA4 基因编码的蛋白 BRG1 表达缺失是致病的重要原因<sup>[6]</sup>, 建议患者家属进行专业遗传咨询。

国际上对大细胞变异型 OSCCHT 尚无标准治疗方式, 因高侵袭性常结合根治性手术、多药高剂量化疗、在特定病例中放疗, 以及自体干细胞移植术等, 但疗效欠佳。近年来有学者提出表观遗传治疗、激酶抑制剂、免疫治疗等观点<sup>[7]</sup>, 但临床试验治疗尚未在患者中进行。有报道指出, 含有依托泊苷、顺铂/卡铂或长春新碱的化疗方案可提高生存率<sup>[8]</sup>, 但缺少前瞻性随机试验研究证实。Young RH 等<sup>[1]</sup>对 150 例 OSCCHT 患者研究发现, 年龄>30 岁、术前血钙水平正常、肿瘤直径<10 cm、少大细胞成分是相对有利的预后因素。也有学者指出大细胞表型可能更易出现较低的分化, 具有更强的侵袭性, 与较差的预后相关<sup>[9]</sup>。

查阅国内外文献对大细胞变异型 OSCCHT 相关预后研究如下: 学者 Di Vagno G 等<sup>[10]</sup>报道 1 例 17 岁早期女患, 行手术治疗, 复发后先后予以紫杉醇+顺铂、拓扑替康、长春新碱+环磷酰胺化疗, 25 个月后死于疾病进展。另一例 16 岁部分大细胞样变的 OSCCHT, 行手术结合依托泊苷+顺铂+博来霉素、紫杉醇+卡铂化疗, 病情进展 2 年内死亡<sup>[11]</sup>, 提示大细胞变异型 OSCCHT 发病年轻且预后差。Donato G 等<sup>[12]</sup>随访 1 例 30 岁血钙正常女患, 术后 1 个月死亡, 尚未进行进一步治疗。也有预后稍好的报告, Fukunaga M 等<sup>[9]</sup>随访 1 例 34 岁几乎全由大细胞组成的 OSCCHT 女患, 行手术+环磷酰胺、阿霉素化疗, 随访 17 个月, 患者身体健康, 无疾病复发迹象。国内报道 1 例 29 岁主要由大细胞组成的 OSCCHT 女患, 伴肾功能不全, 术后予紫杉醇+顺铂化疗, 随访 1 年未见复发<sup>[13]</sup>。然而大细胞变异型 OSCCHT 至今临床仅涉及少数病例报告, 仍需更多的临床研究来寻求有效的治疗方案, 以提高患者生存率。

## 参 考 文 献

- [1] Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type: a clinicopathological analysis of 150 cases[J]. Am J Surg Pathol, 1994, 18(11): 1102-1116.
- [2] Trichia HJ, Tziakou P, Papatheodorou DC, et al. Cytological features of the large cell variant of small cell ovarian carcinoma in young patients with hypercalcemia: histological findings and review of the literature[J]. Acta Cytol, 2017, 61(6): 462-468.
- [3] Fukunaga M, Endo Y, Nomura K, et al. Small cell carcinoma of the ovary: a case report of large cell variant[J]. Pathol Int, 1997, 47(4): 250-255.
- [4] 李嘉伟, 卫刚刚, 庞有成, 等. 2 型糖尿病患者血清 25-羟基维生素 D 和甲状旁腺激素水平与高血压病的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(12): 1071-1074.
- [5] McDonald JM, Karabakhtsian RG, Pierce HH, et al. Small cell carcinoma of the ovary of hypercalcemic type: a case report[J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(3): 588-592.
- [6] Lae M, Bourgoin R, Cornelis F, et al. Cytological features of small cell carcinoma of the ovary-hypercalcemic type/malignant ovarian rhabdoid tumor in ascitic fluid[J]. Diagn Cytopathol, 2018, 46(4): 365-366.
- [7] Tischkowitz M, Huang S, Banerjee S, et al. Small-cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type-genetics, new treatment targets, and current management guidelines[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(15): 3908-3917.
- [8] Estel R, Hackethal A, Kalder M, et al. Small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcaemic type: an analysis of clinical and prognostic aspects of a rare disease on the basis of cases published in the literature[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284(5): 1277-1282.
- [9] Agaimy A, Thiel F, Hartmann A, et al. SMARCA4-deficient undifferentiated carcinoma of the ovary (small cell carcinoma, hypercalcemic type): clinicopathologic and immunohistochemical study of 3 cases[J]. Ann Diagn Pathol, 2015, 19(5): 283-287.
- [10] Di Vagno G, Melilli GA, Cormio G, et al. Large-cell variant of small cell carcinoma of the ovary with hypercalcaemia[J]. Arch Gynecol Obstet, 2000, 264(3): 157-158.
- [11] Khosla D, Gupta N, Koshy A, et al. Ovarian small cell carcinoma of hypercalcemic type in an adolescent girl[J]. J Obstet Gynecol India, 2019, 69(S1): S60-S62.
- [12] Donato G, Conforti F, Zuccala V, et al. Large cell variant ovarian small cell carcinoma: case report[J]. Ultrastruct Pathol, 2008, 32(5): 206-210.
- [13] 税迎春, 王建军, 管群, 等. 原发性卵巢高钙血症型小细胞癌伴肾功能不全临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(5): 492-496.

(责任编辑: 唐秋姗)