

· 病例报告 ·

Peutz-Jeghers 综合征伴宫颈腺癌及神经内分泌癌 1 例并文献复习

张琴芬¹, 朱秀琳², 蔡云朗^{1*}¹东南大学附属中大医院妇产科, 江苏 南京 210009; ²东南大学医学院, 江苏 南京 210009

[关键词] Peutz-Jeghers 综合征; 丝氨酸/苏氨酸激酶 11; 宫颈腺癌; 宫颈小细胞神经内分泌癌; 病例报告

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2023)07-1032-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20230720

Peutz-Jeghers 综合征 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS) 是一种罕见的常染色体显性遗传疾病, 以多发性胃肠道错构瘤型息肉和黏膜皮肤黑素细胞斑为特征^[1]。绝大多数 PJS 病例中发现丝氨酸/苏氨酸激酶 11 (STK11/LKB1) 种系突变 (66%~94%)。因此, STK11/LKB1 基因突变被确定为 PJS 的遗传异常。PJS 患者发生胃肠道和肠外器官各种良性和恶性肿瘤的风险增加。多种女性生殖系统疾病与 PJS 相关, 包括卵巢环状小管性索肿瘤、宫颈微小偏离型腺癌等, 但宫颈腺癌合并小细胞神经内分泌癌很少被报道, 东南大学附属中大医院诊治 1 例 Peutz-Jeghers 综合征合并宫颈腺癌及小细胞神经内分泌癌患者, 现结合文献复习报道如下。

1 病例资料

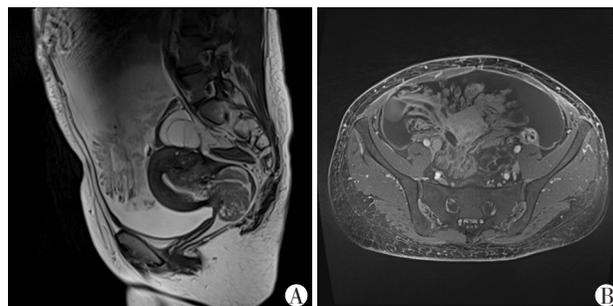
患者 33 岁, 女, G1P1, 因“腹胀 1 个月”于 2020 年 11 月 30 日入院。患者 1 个月前开始出现下腹坠胀不适并呈进行性加重。外院 B 超提示: 腹腔大量积液, 右侧附件区实性包块。入院查体: 手足腹侧见多量黑斑, 腹部膨隆如孕 8 个月, 移动性浊音(+), 宫颈膨隆, 前唇菜花样肿物 4 cm, 宫旁无明显增厚, 右侧附件区触及实性肿块 8 cm, 活动差。既往史: 患者 15 岁时开始出现指尖、唇部、足部等多处多种黑色斑点 (图 1)。16 岁时患者有肠息肉内窥镜手术史。自诉肠镜检查发现小肠多发性息肉, 结肠伴黏膜色素沉着。家族史: 患者 11 岁女儿的嘴唇和手指也有相似的黑斑, 且幼时因小肠息肉出现肠套叠,

并行手术治疗。患者父亲因肠癌死亡。

入院后行盆腹腔 MRI 提示宫颈肿物 4 cm×5 cm, 右侧附件区实性肿块 8 cm×5 cm, 与子宫粘连, 合并有大量腹水, 盆腹腔腹膜增厚 (图 2)。肿瘤标志物 SCC、CA-125、CA19-9、CEA、NSE 均在正常范围内。入院后行宫颈活检显示为宫颈 HPV 相关型普通型亚型。行腹腔穿刺, 抽出胶冻状黏液, 多次脱落细胞学检查未见癌细胞。



图 1 患者手指和脚处黑斑



A: 盆腔 MRI 矢状面图像显示宫颈肿瘤; B: 盆腔 MRI 冠状面图像显示盆腔包块和腹腔积液。

图 2 患者盆腹腔 MRI 图像

[基金项目] 国家自然科学基金(81872122)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: ylseu63@163.com

入院诊断宫颈腺癌明确,但不能明确原发或继发,于2020年9月13日在本院行剖腹探查术,术中见盆腹腔胶冻状黏液1 000 mL,大网膜表面散在肿瘤结节,肝脏、胃未见异常,右侧膈肌布满粟粒状结节,脾脏增大未及肿瘤,小肠表面布满粟粒状结节,乙状结肠中下段及直肠上段与子宫、肿瘤及左侧子宫旁、左侧髂血管包裹成团,右侧卵巢失去正常形态,见一10 cm大小烂肉样肿瘤,宫颈增粗质硬,右侧盆腔淋巴区可触及肿大淋巴结,腹壁腹膜布满粟粒样结节,腹膜明显增厚。术中先行右侧附件切除,送快速病理提示黏液性上皮源性肿瘤,至少为低度恶

性。行广泛全子宫+双侧附件切除+盆腔淋巴结切除+部分直肠乙状结肠切除+大网膜切除。

术后病理提示:宫颈腺癌,HPV相关型,局灶见小细胞癌成份(比例<1%);高-中分化,浸润宫颈壁全层,侵犯子宫下段、右侧卵巢、肠管浆膜面及大网膜;脉管阳性;神经周围侵犯阳性;肠管周围淋巴结4/14枚见癌转移;右侧盆腔淋巴结1/9枚见癌转移。免疫组化结果示小细胞癌标志物表达:CD56(+),CgA(+),Syn(+),CDX2(+),Ki-67(约90%+),P16(3+),Pan CK(弱+)。特殊染色结果:AB/PAS(+/+)(图3)。

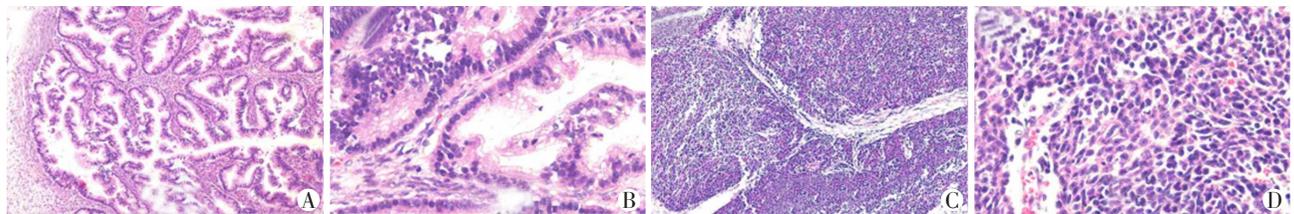


图3 肿瘤病理学图片
A:宫颈腺癌(HE染色,×100);B:宫颈腺癌(HE染色,×400);C:高级别小细胞神经内分泌癌(HE染色,×100);D:高级别小细胞神经内分泌癌(HE染色,×400)。

图3 肿瘤病理学图片

根据病理诊断为宫颈腺癌合并神经内分泌小细胞癌IVB期。术后给予紫杉醇+奈达铂方案2个疗程的化疗。第2次化疗后出现轻微阴道出血症状,行阴道检查发现阴道残端有肿物。活检病理结果提示高级别小细胞神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma,NECC)。盆腹腔MRI提示盆腔内实性肿块、多发性肝转移及多发性骨转移(图4)。考虑肿瘤进展伴全身转移,妇科联合肿瘤内科、肝胆外科、骨科行多学科会诊,会诊意见:根据宫颈癌美国国立综合癌症网络治疗指南,宫颈癌远处转移不适合局部治疗者,以全身系统性治疗或支持治疗为主,同时由于复发以NECC为主,而且免疫靶向治疗推荐为复发转移宫颈癌的一线治疗方案,因此调整全身治疗方案为顺铂75 mg d1+依托泊苷100 mg d1~d3+duvalizumab d1(EP+PDL-1),每21 d进行1次。同时,通过高通量测序检测外周血和肿瘤组

织,发现STK11/LKB1基因第7外显子中存在可变剪切突变(C.863-2A>C),基因型:杂合突变型,致病风险:可能致病。患者在EP+PDL-1治疗3个周期期间,病情迅速加重,治疗第2周期出现脊髓转移从而发生下肢瘫痪合并大小便失禁,同时肝转移病灶持续增长,第3周期结束后患者发生肝昏迷,1周后死亡。总体生存期6.5个月。

2 讨论

PJS是一种罕见疾病,这是一种常染色体显性遗传病,其特征是皮肤和口腔出现色素斑,伴胃肠道良性息肉生长,其病理表现为良性胃肠道错构瘤。此外,一些恶性肿瘤是由PJS引起的,在这些肿瘤中,大多数来自胃肠道、胰腺、乳腺、肺和女性生殖系统。PJS的临床表型多样,患者病情不一致,导致该疾病的鉴别困难。皮肤和黏膜色素沉着多为轻度表现,较严重的表现为消化道息肉长大或恶性肿瘤发生引起的反复肠套叠^[2-4]。在临床上,如果满足以下两项或以上的标准,就可以诊断为PJS:①存在3个或以上的典型错构瘤息肉;②皮肤黏膜色素沉着明显;③PJS家族史阳性^[3]。

PJS患者经常存在STK11/LKB1基因的突变。人类STK11/LKB1基因位于19p13.3号染色体上。STK11/LKB1基因由9个编码外显子和1个非编码

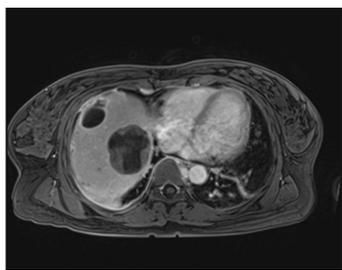


图4 肝脏多发性转移灶MRI图像

外显子组成,功能是编码含有433个氨基酸的STK11蛋白激酶,它由3个功能域组成:N端结构域、激酶催化结构域和C端调控结构域^[5]。STK11/LKB1基因的生理功能比较复杂,参与调控细胞极性、能量代谢、细胞周期、细胞凋亡等^[6]。这些功能主要通过AMPK信号系统、Wnt信号系统、P53通路、L-11-JAK/STAT3通路、TGF- β /Smad通路等实现。STK11/LKB1基因突变能够改变编码氨基酸的类型和数量,导致STK11/LKB1基因转录和翻译异常,引起参与细胞生物学功能的STK11蛋白失活或缺失,从而发生相关疾病。

有研究表明STK11/LKB1基因的突变状态与PJS的临床表型严重程度有关,但PJS基因型-表型共识尚未建立^[7]。总的来说,PJS中STK11/LKB1基因突变的患者比无基因突变的患者初次发病更年轻。Huang等^[8]研究发现,携带STK11/LKB1基因无义突变和框移突变的PJS出现胃肠道症状和手术风险的累积风险较高,而携带错义突变的PJS出现的临床症状相对较轻。但目前尚无证据表明STK11/LKB1基因的突变模式与不同的肿瘤易感性有关,可变剪切突变是否与PJS症状的严重程度和肿瘤易感性有关也不明确。

目前对PJS相关肿瘤早期检测的潜在生物标志物的研究较少,其对于一些肿瘤生物标志物如CEA、CA-125、HE4,检测方法缺乏敏感性和特异性。PJS的治疗主要侧重于消化道息肉及其并发症的对症治疗以及并发肿瘤的预防,而不是PJS的病因治疗。早期发现和治疗是提高PJS生存率的主要途径。随着免疫治疗的快速发展,免疫检查点抑制剂、血管内皮生长因子抑制剂(VEGF inhibitor)和免疫细胞过继治疗是否有助于PJS的治疗还需要大量的临床数据验证。

一些潜在的治疗策略可能对临床治疗起到指导意义,其原理是阻断STK11/LKB1所涉及的信号通路。二甲双胍可诱导肿瘤代谢应激,mTORC1是STK11/LKB1参与细胞生长和存活的关键分子。有报道称,phenformin和sapanisertib(一种选定的mTOR抑制剂)联合使用,能够抑制KRAS/STK11突变的人类细胞系和小鼠非小细胞肺癌模型的生长^[9]。此外,有文章报道了在1例SKT11/LKB1突变的转移性乳腺癌患者中,使用mTOR抑制剂依维莫司后肿瘤几乎完全缓解^[10]。囊霉素和短纤维蛋白原A是诱导内质网应激的药物,在LKB1/AMPK活性不足的癌症中可形成合成致死效应,用于肿瘤治

疗。同样,靶向糖酵解并诱导代谢应激的药物,如2-脱氧葡萄糖,也可降低病死率^[11]。但是,这些疗法只应用于个别病例,尚未普遍应用于临床实践。

本研究中病例存在肢体黑斑,既往有肠息肉手术史,基因检测结果显示STK11/LKB1基因突变,根据PJS诊断标准,患者诊断PJS明确。PJS并发的肿瘤多为良性肿瘤或低度恶性肿瘤。然而,此病例PJS合并宫颈癌却是高度恶性的,患者从发现宫颈癌到死亡仅1年。该患者初次来院以盆腹腔积液合并附件包块及宫颈肿块就诊,与晚期卵巢癌难以鉴别,术中快速病理也难以明确盆腔包块是否宫颈癌转移,故按卵巢癌范围行肿瘤减灭术,术后根据病理明确为宫颈癌晚期,但该患者存在一种罕见的现象:病理上宫颈腺癌占99%,宫颈小细胞癌占1%,而复发的组织病理类型均为宫颈小细胞癌。因此术后的全身治疗也将最初针对腺癌的化疗方案更改为小细胞癌的化疗方案。但患者肿瘤恶性程度高,病情迅速恶化而发生死亡,疾病的发展速度超出预期。该病例的病情进展是否与SKT11/LKB1基因突变区域有关尚不清楚,进一步探讨其机制势在必行。同时,该患者的家族史也尤其值得关注,女儿黑斑皮肤表现及幼时的肠套叠病史,也亟需明确诊断是否为PJS,并按照美国胃肠病学会对PJS患者的推荐监测方案进行长期的规范随访及监测。

我们将此极其罕见的存在肿瘤综合征的PJS进行报道,并将PJS相关内容进行综述汇报,呼吁多学科关注PJS,以期待更多的临床试验和基础实验能揭秘PJS,并为正确诊断和治疗PJS提供指导。

[参考文献]

- [1] BANNO K, KOUJI I. Hereditary gynecological tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome (review) [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(5): 1184-1188
- [2] BEGGS A D, LATCHFORD A R, VASEN H F A, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management [J]. *Gut*, 2010, 59(7): 975-986
- [3] SYNGAL S, BRAND R E, CHURCH J M, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(2): 223-262
- [4] SATO E, GOTO T, HONDA H. Peutz-Jeghers syndrome [J]. *JAMA Dermatol*, 2022, 158(11): 1316
- [5] SZANTO P, BARBIERU V, BADEA R, et al. Unexpected Peutz-Jeghers syndrome in an adult presenting with inter-

- mittent upper intestinal obstruction. 4A case report [J]. *Gastrointest Liver Dis*, 2014, 23(1):91-94
- [6] LADERIAN B, MUNDI P, FOJO T, et al. Emerging therapeutic implications of STK11 mutation: case series [J]. *Oncol*, 2020, 25(9):733-737
- [7] DANIELL J, PLAZZER JP, PERERA A, et al. An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: a review [J]. *Fam Cancer*, 2018, 17(3):421-427
- [8] HUANG Z H, MIAO S J, WANG L, et al. Clinical characteristics and STK11 gene mutations in Chinese children with Peutz-Jeghers syndrome [J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15:166
- [9] MOMCILOVIC M, SHACKELFORD D B. Targeting LKB1 in cancer-exposing and exploiting vulnerabilities [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(4):574-584
- [10] PARACHONIAK C A, RANKIN A, GAFFNEY B, et al. Exceptional durable response to everolimus in a patient with biphenotypic breast cancer harboring an STK11 variant [J]. *Mol Case Stud*, 2017, 3(5):a000778
- [11] INGE L J, FRIEL J M, RICHER A L, et al. LKB1 inactivation sensitizes non-small cell lung cancer to pharmacological aggravation of ER stress [J]. *Cancer Lett*, 2014, 352(2):187-195
- [收稿日期] 2022-10-29
(责任编辑:蒋莉)

(上接第989页)

- 影像-病理对照分析[J]. *临床放射学杂志*, 2021, 40(9):1670-1674
- [10] GUYE M, BARTOLOMEI F, RANJEVA J P, et al. Malformations of cortical development: The role of 7-Tesla magnetic resonance imaging in diagnosis [J]. *Rev Neurol*, 2019, 175(3):157-162
- [11] 尹春红, 庄玉玉, 宋修峰. 产前超声及MRI诊断胎儿脑回畸形的对照分析[J]. *临床放射学杂志*, 2021, 40(3):578-581
- [12] MARTINA L, ASMA K, MARCO L, et al. Fetal midline anomalies: Diagnosis and counselling Part2: Septal anomalies [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(6):963-971
- [13] VAWTER-LEE M M, WASSERMAN H, THOMAS C W, et al. Outcome of isolated absent septum pellucidum diagnosed by fetal magnetic resonance imaging (MRI) scan [J]. *J Child Neurol*, 2018, 33(11):693-699
- [14] PILLIOD R A, PETERSSON D R, GIBSON T, et al. Diagnostic accuracy and clinical outcomes associated with prenatal diagnosis of fetal absent cavum septi pellucidum [J]. *Prenat Diagn*, 2018, 38(6):395-401
- [15] 翟晶, 韩璐, 梁中华, 等. 产前超声发现胎儿透明隔腔异常的临床意义 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2022, 19(2):90-94
- [16] 田甜, 杨太珠, 罗红. 产前超声提示透明隔腔增宽胎儿结局分析 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2019, 16(10):608-611
- [17] 孟新月, 孙微, 杨泽宇. 胎儿透明隔腔缺如产前超声检查的特征及诊断价值 [J]. *中国医科大学学报*, 2020, 49(11):1016-1020
- [收稿日期] 2022-10-08
(责任编辑:蒋莉)