

รายงานผู้ป่วย

Choriocarcinoma และ Klinefelter Syndrome

รัชฎะ ลำกุล ขวัญใจ ธนกิจจารุ* ไพบูลย์ ปุณฺณฤทธิ์** กิตติ ต่อจรัส
ไตรโรจน์ ครุฑเวโช และ ทิพย์ ศรีไพศาล

หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า; *หน่วยต่อมไร้ท่อ กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า;

**ภาควิชาพยาธิวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ: รายงานผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 13 ปี มารับการรักษาด้วยอาการไอเป็นเลือด ปวดศีรษะและตุ่มใต้ผิวหนัง ประมาณ 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ ซีดและก้อนเนื้ออกกระจายตามผิวหนัง ปอด สมองและกระดูก karyotype ของเซลล์จากไขกระดูกพบ 47,XXY เข้าได้กับ Klinefelter syndrome (KS) ผลทางพยาธิวิทยาของก้อนใต้ผิวหนังพบ cytotrophoblast และ syncytial trophoblastic giant cells ระดับ beta-human chorionic gonadotropin (β -HCG) = 6,384 mIU/mL เข้าได้กับ choriocarcinoma ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันและมีอาการดีขึ้น pure choriocarcinoma เป็น primary germ cell tumor ที่พบได้ประมาณร้อยละ 15 ของ extragonadal germ cell tumor และ ประมาณร้อยละ 30 ของ germ cell tumor ที่พบใน Klinefelter syndrome รายงานนี้เสนอให้เห็นถึงความเกี่ยวข้องของ nonseminomatous subtype ของ germ cell tumor กับผู้ป่วยเด็ก Klinefelter syndrome และทบทวนบทความพินทุทางวิชาการต่างๆ เกี่ยวกับการพบ extragonadal germ cell tumor ในผู้ป่วยโรคนี้

Key Words : ● Klinefelter syndrome ● Choriocarcinoma

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2546;13:65-70.

Klinefelter syndrome (KS) เป็นความผิดปกติของ male sexual differentiation ที่พบได้บ่อยที่สุด โดยมีอุบัติการณ์ประมาณ 1 ใน 800 ของเพศชาย ลักษณะทั่วไปจะพบ hypogonadism ร่วมกับมี karyotype เป็น 47 XXY¹ ผู้ป่วย KS มีโอกาสเกิดมะเร็งหลายชนิดเช่น มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม มะเร็งเม็ด

เลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งปอด reticulum cell sarcoma และ germ cell tumor สำหรับ germ cell tumor มักจะมีลักษณะของ malignant เป็นชนิด extragonadal และมักจะแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่างๆ ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย germ cell tumor ชนิด pure choriocarcinoma พบใน extragonadal germ cell tumor บ่อยกว่า testicular germ cell tumor และมีพยากรณ์โรคไม่ดี²⁵ รายงานนี้จะกล่าวถึงผู้ป่วยเด็ก KS ซึ่งมาด้วยปัญหา pure choriocarcinoma ที่แพร่กระจายไปยังอวัยวะต่างๆ ซึ่งพบได้ไม่บ่อย

ได้รับต้นฉบับ 6 กุมภาพันธ์ 2546 ใ้ลงตีพิมพ์ 14 กุมภาพันธ์ 2546
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.รัชฎะ ลำกุล หน่วยโลหิตวิทยา กอง
กุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี
กรุงเทพฯ 10400

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 13 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดสมุทรสาคร ถูกส่งตัวมาด้วยเรื่อง ไข้ ไอเป็นเลือด ปวดศีรษะ อ่อนเพลียและน้ำหนักลด 5 กิโลกรัมเป็นมา 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ประวัติในอดีตผู้ป่วยแข็งแรงดี ไม่มีประวัติวัณโรคในครอบครัว ตรวจร่างกายแรกรับ T = 39.5°C, RR= 30/min, PR=90/min, BP=120/70 mmHg, น้ำหนัก 39 กิโลกรัม (percentile ที่ 50-75) ส่วนสูง 158 เซนติเมตร (percentile ที่ 90-97) รูปร่างผอม ซีด ไม่เหลือง ไข้สูง พบก้อนกระจายใต้ผิวหนังทั่วไป ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 0.5-1 เซนติเมตรบริเวณหลังตอนบน ฟังปอดพบเสียงหายใจลดลงร่วมกับ fine crepitation ทั้งสองข้าง คลำตับและม้ามไม่ได้ ตรวจร่างกายทางระบบประสาทอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตรวจร่างกายอื่นๆ ปกติ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

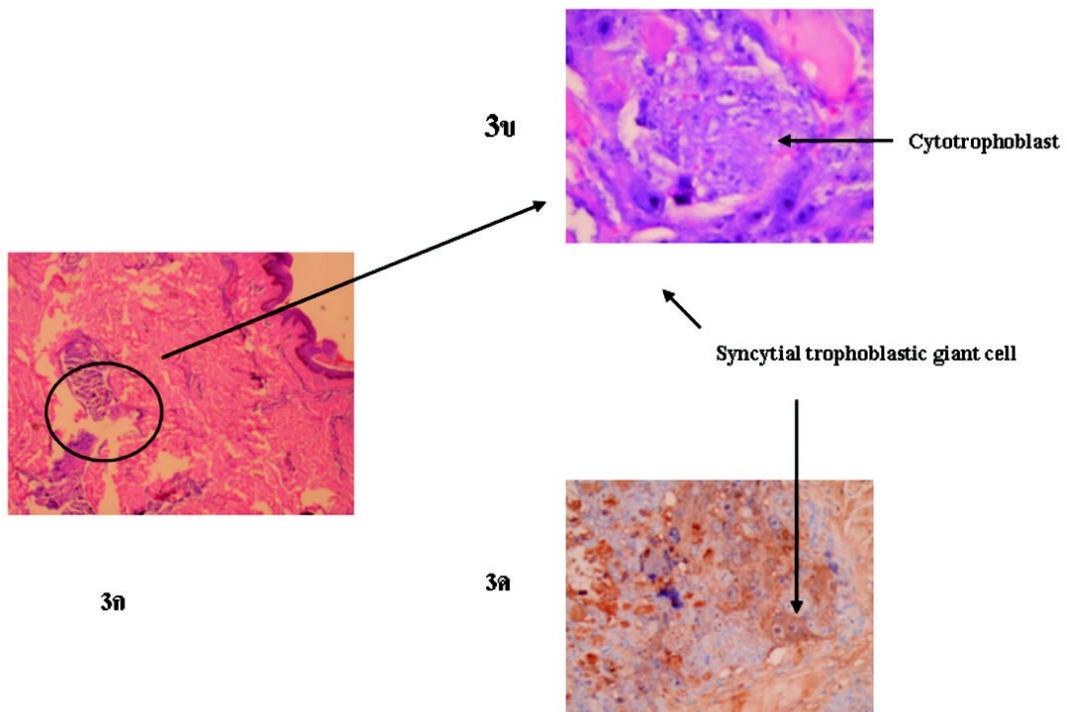
CBC: Hb 9.7 g/dL, Hct 30%; MCV 75 fL, MCH 25 pg. White blood cell count $10.6 \times 10^9/L$, PMN 84%, L 10%, M 5%, E1%, platelet count $344 \times 10^9/L$, BUN = 6.2 mmol/L, Creatinine = 75 $\mu\text{mol/L}$, Liver function test: albumin 35 g/L, globulin 40 g/L, total bilirubin 19 $\mu\text{mol/L}$, direct bilirubin 6 $\mu\text{mol/L}$, ALT 59 U/L, AST 41 U/L, alkaline phosphatase 380 U/L ภาพรังสีทรวงอกพบ Large superior mediastinal mass และ diffuse nodular soft tissue shadows of various size ที่ปอดทั้งสองข้าง เข้าได้กับ pulmonary metastasis (รูปที่ 1) ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของปอดและสมองพบ multiple enhancing nodules ที่ปอดทั้งสองข้างและ intracranial nodules with perifocal low density บริเวณ parietal region ด้านซ้ายตามลำดับ (รูปที่ 2) ultrasound บริเวณช่องท้องพบ ตับโตเล็กน้อย ไม่พบก้อนในตับ bone scan พบ increased uptake ใน



รูปที่ 1 ภาพรังสีทรวงอกแรกรับของผู้ป่วย พบว่า มี diffuse nodular soft tissue shadow กระจายทั่วไปที่ปอดทั้งสองข้าง



รูปที่ 2 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณช่องอก (บน) และสมอง (ล่าง) พบ multiple enhancing nodules ที่ปอดทั้งสองข้างและ intracranial nodules with perifocal low density บริเวณ parietal ในสมองด้านซ้ายตามลำดับ



รูปที่ 3 ผลทางพยาธิวิทยาของเซลล์จากก้อนใต้ผิวหนังบริเวณหลังพบว่าเซลล์มะเร็งแทรกเข้าไปในท่อน้ำเหลืองในชั้นใต้ผิวหนัง (3ก) มีลักษณะเป็นเซลล์ cytotrophoblast และ syncytial trophoblastic giant cell (3ข) ซึ่งติดสี HCG-staining (3ค)

กระดูกทั่วร่างกาย การตรวจไขกระดูกอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่พบเซลล์ที่ผิดปกติและ karyotype ของเซลล์จากไขกระดูกแสดง 47, XXY เข้าได้กับ Klinefelter syndrome ระดับ beta-human chorionic gonadotropin (β -HCG) = 6,384 mIU/mL (< 5 mIU/mL) alpha-fetoprotein (α -fetoprotein) = 0.605 mg/mL (0-7.5 mg/mL) ผลทางพยาธิวิทยาของก้อนใต้ผิวหนังพบเซลล์มะเร็งแทรกเข้าไปในเนื้อเยื่อและท่อน้ำเหลือง ลักษณะเซลล์เป็น cytotrophoblasts และ syncytial trophoblastic giant cells ติดสี HCG staining (รูปที่ 3) เข้าได้กับ pure choriocarcinoma

การดำเนินโรค

แรกรับผู้ป่วยมีไข้สูง หายใจเร็ว ปวดศีรษะมาก ต่อมา มีไอเป็นเลือดร่วมกับมีภาวะระบบทางเดินหายใจล้มเหลว

ได้ใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ ให้ยาปฏิชีวนะ ให้การรักษาประคับประคอง รวมทั้งการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกันดังนี้ carboplatin 600 mg/m²/day วันที่ 1, bleomycin 15 unit/m²/day วันที่ 2, VP-16 (etoposide) 100 mg/m²/day วันที่ 1-3, ทุก 3 สัปดาห์ หลังได้รับยาเคมีบำบัดชุดแรก ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดี ไม่มีไอเป็นเลือด สามารถหยุดใช้เครื่องช่วยหายใจได้ภายใน 1 สัปดาห์ ปวดศีรษะลดลง อาการดีขึ้นและสามารถกลับบ้านได้

วิจารณ์

KS หรือ XXY syndrome เป็นกลุ่มอาการที่พบได้ประมาณ 1:500-1:1000 ของเด็กแรกคลอดเพศชาย ประกอบด้วยความผิดปกติคือ ตัวสูง ปัญญาอ่อนเล็กน้อย มีเต้านมแบบเพศหญิง อัณฑะเล็ก มีปัญหา

พฤติกรรม พบอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งใน KS สูงกว่าคนทั่วไปประมาณ 2.7 เท่าซึ่งพบบ่อยระหว่างอายุ 15-30 ปี จากรายงานที่ผ่านมาส่วนใหญ่ผู้ป่วยมะเร็งที่พบร่วมกับ KS มักจะปรากฏอาการของมะเร็งเมื่ออายุย่างเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ เป็นมะเร็งเต้านม ต่อมลูกหมาก ปอด และ mediastinum มีรายงานอุบัติการณ์ของมะเร็งในเด็ก KS เพิ่มขึ้นโดยพบ acute lymphoblastic leukemia, B-lineage non-hodgkin's lymphoma, retinoblastoma และ rhabdomyosarcoma⁶

Extragenadal germ cell tumor เป็นมะเร็งที่พบได้น้อยกว่าร้อยละ 10 ของ germ cell tumor แต่พบได้มากถึงร้อยละ 25 ของมะเร็งที่พบใน KS โดยทั่วไปมักพบบริเวณ mediastinum และ retroperitonium แต่อาจพบได้บริเวณ pineal gland ต่อมธัยมัส กระเพาะอาหาร ปอด และ ต่อมลูกหมาก⁷⁹ ผู้ป่วยชายที่เป็น mediastinal germ cell tumor พบ KS ร่วมด้วยถึงร้อยละ 84 นอกจากนี้รายงานส่วนใหญ่เกี่ยวกับ intracranial germ cell tumors พบใน KS มีไม่บ่อยโดยมีรายงานน้อยกว่า 20 ราย ผู้ป่วยเด็กรายนี้พบมีการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะต่างๆ หลายระบบเมื่อแรกวินิจฉัยเช่น ปอด สมอง ผิวหนังและ mediastinum ซึ่งพบได้ไม่บ่อย รวมทั้งอาการแสดงของ KS ในผู้ป่วยยังไม่ชัดเจน พบเพียงลักษณะส่วนสูงที่มากกว่า 90 percentile ของวัยเดียวกัน ร่วมกับ karyotype ของเซลล์จากไขกระดูกแสดง 47, XXY ซึ่งเข้าได้กับ KS ตามปกติแล้ว อาการและอาการแสดงของ KS ในวัยเด็กจะยังไม่ชัดเจนจนกว่าผู้ป่วยเข้าสู่วัยหนุ่มหรือวัยผู้ใหญ่

เมื่อศึกษาถึงลักษณะทาง histology ของ extragenadal germ cell tumor พบว่ามีหลากหลายรูปแบบพบทั้ง mixed elements เช่น teratoma ร่วมกับ yolk sac tumor หรือ choriocarcinoma หรือ อาจมาด้วย pure choriocarcinoma คล้ายผู้ป่วยรายนี้ ฉะนั้นการได้ชิ้นเนื้อเพื่อทราบชนิดของเซลล์ที่ถูกต้องจึงมีความสำคัญในการพิจารณาการรักษาและการพยากรณ์โรค¹⁰⁻¹¹

โดยทั่วไป pure choriocarcinoma พบได้น้อยมากใน testicular germ cell tumor ในทางกลับกันเซลล์ชนิดนี้พบได้ประมาณร้อยละ 10 ของ extragonadal germ cell tumor ทั้งหมดและเป็นเซลล์ที่พบบ่อยมากถึงร้อยละ 30 ใน extragonadal germ cell tumor ที่พบร่วมกับ KS เหตุผลที่ testicular germ cell tumor กลุ่ม seminoma พบได้น้อยกว่ายังไม่เป็นที่กระจ่างแต่เซลล์ในระยะ embryo ที่หยุดการเคลื่อนที่ไปตาม urogenital ridge มีแนวโน้มที่จะเจริญไปเป็นเซลล์มะเร็งตามอวัยวะต่างๆ ที่ไม่ใช่ gonad นอกจากนี้ ectopic dysgenetic germ cell ที่ผิดปกติหรือ embryonic hormone ที่ผิดปกติอาจมีอิทธิพลต่อการเกิดมะเร็งใน KS ได้ ในอดีตผู้ป่วยที่มาด้วยมะเร็งกลุ่มนี้จะเสียชีวิตในเวลาที่ยาวเร็ว แต่ภายหลังจากมีการนำยาเคมีบำบัดหลายชนิดที่ประกอบด้วย สูตรที่มี cisplatin มารักษา ร่วมกับการผ่าตัดทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มจากร้อยละ 41 เป็นร้อยละ 60-70 ในบางรายงาน¹² เนื่องจากมะเร็งกลุ่มนี้พบไม่มาก และมีความหลากหลายในยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาอัตราการรอดชีวิตจึงแตกต่างกันไปในแต่ละสถาบัน ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด 3 ชนิดคือ cisplatin, bleomycin และ VP-16 ในระยะแรกเนื่องจากอาการผู้ป่วยค่อนข้างหนักและไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ การตอบสนองต่อยาดีอย่างเห็นได้ชัด ผู้ป่วยสามารถฟื้นคืนได้ในเวลา 2-3 สัปดาห์และไม่ต้องการผ่าตัดร่วมในการรักษา อย่างไรก็ตามผู้รายงานต้องติดตามผลการรักษาในระยะยาวต่อไป

สรุป

ได้รายงานผู้ป่วยเด็ก Klinefelter syndrome 1 รายที่มาด้วยปัญหา pure choriocarcinoma กระจายไปหลายอวัยวะซึ่งพบได้ไม่บ่อย ถึงแม้ว่า pure choriocarcinoma จะเป็นมะเร็งที่มีพยากรณ์โรคไม่ค่อยดีแต่ผู้ป่วยรายนี้ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย combination chemotherapy ที่ประกอบด้วย cisplatin

เอกสารอ้างอิง

1. Lahman MF, Kim K, Koo B-C. Mediastinal teratoma associated with Klinefelter's syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:1067-71.
2. Lee MW, Stephens RL. Klinefelter's syndrome and extragonadal germ cell tumors. *Cancer* 1987;60:1053-5.
3. Nicholas CR, Heerema NA, Palmer C, et al. Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1987;5:1290-4.
4. Hasle H, Jacobsen BB, Asschenfeldt P, Andersen K. Mediastinal germ cell tumour associated with Klinefelter syndrome. A report of case and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1992;151:735-9.
5. Joos H, Frick J, Wessely K, et al. Mediastinal tumor and Klinefelter's syndrome. *Eur Urol* 1994;26:344-6.
6. Attard-Montalto SP, Schuller I, Lastowska MA, Gibbons B, Kingston JE, Eden OB. Non-Hodgkin's lymphoma and Klinefelter syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11:197-200.
7. Bruanstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP et al. Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasm. *Ann Intern Med* 1973;78:39-45.
8. Wurzel J, Brooks JJ. Primary gastric choriocarcinoma: Immunohistochemistry, postpartum documentation and hormonal effect in postmenopausal female. *Cancer* 1981;48:2756-61.
9. Bagshawe KD. Germ cell tumor: Introduction and epidemiology. *Clin Oncol* 1983;2:3-15.
10. Oki S, Nakao K, Kuno S, Imura H. A case of Klinefelter's syndrome associated with hypothalamic-pituitary dysfunction caused by an intracranial germ cell tumor 1987;34:145-51.
11. Prall JA, McGavran L, Greffe BS, Partington MD. Intracranial malignant germ cell tumor and the Klinefelter syndrome. Case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 1995;23:219-24.
12. Logothetis CJ, Samuel ML, Selig DE, et al. Chemotherapy of extragonadal germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1985;3:316-25.

Choriocarcinoma and Klinefelter Syndrome

Rachata Lumkul, Kwanjai Thanakitcharu*, Phaibul Punyarit, Kitti Torcharus, Triroj Krutvecheo and Thip Sriphaisal**

*Division of Hematology-Oncology; *Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Phramongkutklao Hospital; **Department of Pathology, Phramongkutklao College of Medicine*

Abstract: A 13-year-old boy presented with diffuse metastatic pure choriocarcinoma at central nervous system, lung and skin nodules. No primary testicular tumor was found. The patient's bone marrow cell karyotype was 47,XXY which is consistent with Klinefelter syndrome. The patient was treated with combination chemotherapy and responded well. Pure choriocarcinoma, although rare as primary germ cell tumor, can be found about 15% of extragonadal germ cell tumor and 30% of germ cell tumors in Klinefelter syndrome (KS). The literature review confirms the association of germ cell tumors of nonseminomatous subtype and young median age group KS patient. The finding of extragonadal germ cell tumors in KS patient is also discussed.

Key Words : ● Klinefelter syndrome ● Choriocarcinoma

Thai J Hematol Transf Med 2003;13:65-70.