

รายงานผู้ป่วย

Immature Cystic Ovarian Teratoma ที่มี Neuroblastoma และ Astrocytoma เป็นส่วนประกอบ

นวลลักษณ์ อยู่เป็นสุข กาญจน์หทัย เชียงทอง ปิติ เตชะวิจิตร สุภานัน เลหาสุรโยธิน ดารินทร์ ชอัสตฤกุล และ ปัญญา เสกสรรค์

สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 13 ปี มาด้วยอาการไอแห้งๆ เป็นเวลา 3 เดือน น้ำหนักลดลง 5 กิโลกรัมในเวลา 2 เดือน หอบเหนื่อยมากขึ้น 2 สัปดาห์ ตรวจพบ มีต่อมน้ำเหลืองบริเวณ supraclavicular ทั้งสองข้างโต และ right pleural effusion ได้รับการวินิจฉัยโดยการตรวจชิ้นเนื้อต่อมน้ำเหลือง supraclavicular ข้างซ้ายพบเป็น malignant neuronal tumor ย้อม immunohistochemical วินิจฉัยเป็น neuroblastoma ผู้ป่วยเคยมีประวัติผ่าตัด right salpingo-oophorectomy เมื่อประมาณ 17 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผลทางพยาธิวิทยาเป็น immature cystic teratoma หลังจากนั้นได้มีการตรวจสอบดูผลชิ้นเนื้อเดิมอีกครั้งพบมีส่วนประกอบของ neuroblastoma และ gemistocytic astrocytoma ผู้ป่วยมีประวัติครอบครัวที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งหลายชนิด จึงได้มีการตรวจเพิ่มเติมพบ heterozygous missense variant c.8702G>A (p.Gly2901Asp) ใน BRCA2 gene และ heterozygous stop-gain variant in the tumor suppressor gene TP53 c.916C>T (p.Arg306X) ใน TP53 gene ซึ่งมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งหลายชนิด ในอนาคตจำเป็นต้องมีการตรวจคัดกรองและให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและครอบครัว

คำสำคัญ ● Neuroblastoma ● Ovarian teratoma ● Mixed germ cell tumor

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2560;27:63-7.

ได้รับต้นฉบับ 1 กุมภาพันธ์ 2560 รับลงตีพิมพ์ 22 กุมภาพันธ์ 2560

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ.นพ.ปัญญา เสกสรรค์ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

Case Report

Neuroblastoma and Astrocytoma Component Arising in Immature Cystic Ovarian Teratoma

Nuanluck Yupensuk, Kanhatai Chiengthong, Piti Techavichit, Supanun Lauhasurayotin, Darintr Sosothikul and Panya Seksarn

Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Abstract:

A 13-year-old girl presented with cough, dyspnea, weight loss, bilateral supraclavicular lymphadenopathy and right pleural effusion. Histological finding from left supraclavicular lymph node biopsy revealed malignant neuronal tumor which immunohistochemical profiles were compatible with neuroblastoma. Patient underwent right salpingo-oophorectomy 17 months prior to admission (PTA). Histopathologic findings were consistent with combination of immature cystic teratoma and mixed germ cell tumor, which malignant part included neuroblastoma and gemistocytic astrocytoma. Given history of multiple types of cancer in her family members, therefore, whole exome sequencing was performed. The result shows heterozygous missense variant c.8702G>A (p.Gly2901Asp) in the BRCA2 gene and novel heterozygous stop-gain variant in the tumor suppressor gene TP53 c.916C>T (p.Arg306X). Both genes are associated with many types of cancer so this family may benefit from cancer screening and prevention program in order to early cancer detection and risk reduction.

Keywords : ● Neuroblastoma ● Ovarian teratoma ● Mixed germ cell tumor

J Hematol Transfus Med 2017;27:63-7.

บทนำ

Germ cell tumor เป็นเนื้องอกที่เกิดมาจากเซลล์สืบพันธุ์ (primordial germ cell) พบได้ประมาณร้อยละ 3 ของมะเร็งในเด็ก¹ ตำแหน่งที่พบได้บ่อยคือ รังไข่และอัณฑะ

Mixed germ cell tumor เป็นเนื้องอกที่มีส่วนของ germ cell tumor หลายชนิดรวมกัน และมีส่วนเนื้อเยื่อที่เป็น malignant รวมด้วย^{2,3} พบได้ประมาณ ร้อยละ 4 ของ ovarian tumors และร้อยละ 8.6 ของ ovarian malignancies ในเด็กและวัยรุ่น³

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กหญิงไทยอายุ 13 ปี ปฏิเสธโรคประจำตัว ผู้ป่วยมาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยเหนื่อยมากขึ้น 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีไอแห้งๆ ไม่มีไข้เป็นเวลา 3 เดือน ต่อมาอาการไอเป็นมากขึ้น ไอแห้งๆ ลักษณะเดิม เริ่มมีอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่และอาเจียนเป็นๆ หายๆ เบื่ออาหาร น้ำหนักลดลง 5 กิโลกรัมในช่วง 2 เดือน 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาลเริ่มรู้สึกเหนื่อยมากขึ้นเวลาออกกำลังกาย เจ็บชายโครงเวลาหายใจเข้า ไม่มีไข้ มีไอเสมหะสีขาว คลำได้ก้อนบริเวณไหปลาร้าด้านซ้าย กดเจ็บ ไปโรงพยาบาลได้ตรวจ เอกซเรย์ปอดพบน้ำและก้อนที่ช่องปอดด้านขวา จึงส่งตัวมารับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้ป่วยมีประวัติ 17 เดือนก่อน มีอาการปวดท้องร้าวไปหลังและคลำพบก้อนที่ right lower quadrant ทำ ultrasound พบ right ovarian mass ได้รับการผ่าตัดที่โรงพยาบาลต้นสังกัด ผลทางพยาธิวิทยาเป็น immature cystic teratoma

ประวัติครอบครัวพี่ชายเป็น mesothelioma with lung, lymph node and brain metastasis ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดหลังจากนั้นให้ยาเคมีบำบัดและฉายแสงตอนอายุ 12 ปี มารดา

เป็นมะเร็งเต้านมเสียชีวิตตอนอายุ 27 ปี ตาเป็นมะเร็งปอด เสียชีวิตตอนอายุ 50 ปี (Figure 1)

ตรวจร่างกายแรกพบ: BW 47 kg (P 50-75), Height 162 cm (P75-90), Vital signs: BT 36.5°C, PR 116/min, BP 116/74 mmHg, RR 30/min, HEENT: no icteric sclera, mildly pale conjunctiva, Lung: no retraction, trachea in midline, decrease breath sound at right lung, dullness on percussion, Heart: no active precordium, no heaving, no thrill, normal S1S2, no murmur, Abdomen: soft, no distension, liver and spleen cannot be palpated, Lymph node: left supraclavicular lymph node size 2x2 cm, right supraclavicular lymph node size 1x1 cm, firm consistency, fixed, well-defined border, smooth surface, tender.

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น CBC : Hb 10.7 g/dL, Hct 33.8%, MCV 74.8 fL, MCH 23.6 pg, MCHC 31.6 g/dL, RDW 16.7%, WBC 11.620 x 10⁹/L (N 74.1%, L 11.9%, M 9.8%, E 3.9%, B 0.3%), platelet 528 x 10⁹/L, Blood chemistry and coagulogram results were normal.

การตรวจเพื่อการวินิจฉัยโรค

แรกพบผู้ป่วยมีอาการเหนื่อย หายใจเร็วได้ทำการเจาะน้ำในช่องปอดเพื่อบรรเทาอาการเหนื่อยและเพื่อการตรวจวินิจฉัย

ผล Pleural fluid : WBC 1,784/mm³ (PMN 33%, mononuclear cell 67%), RBC 5,100/mm³, protein 5.3 g/dL, LDH 1,263 mg/dL, Gram stain: not found, acid fast bacilli (AFB) stain: negative, mAFB: negative, alfa fetoprotein (AFP) 0.86 IU/mL, B-hCG < 5 mU/mL

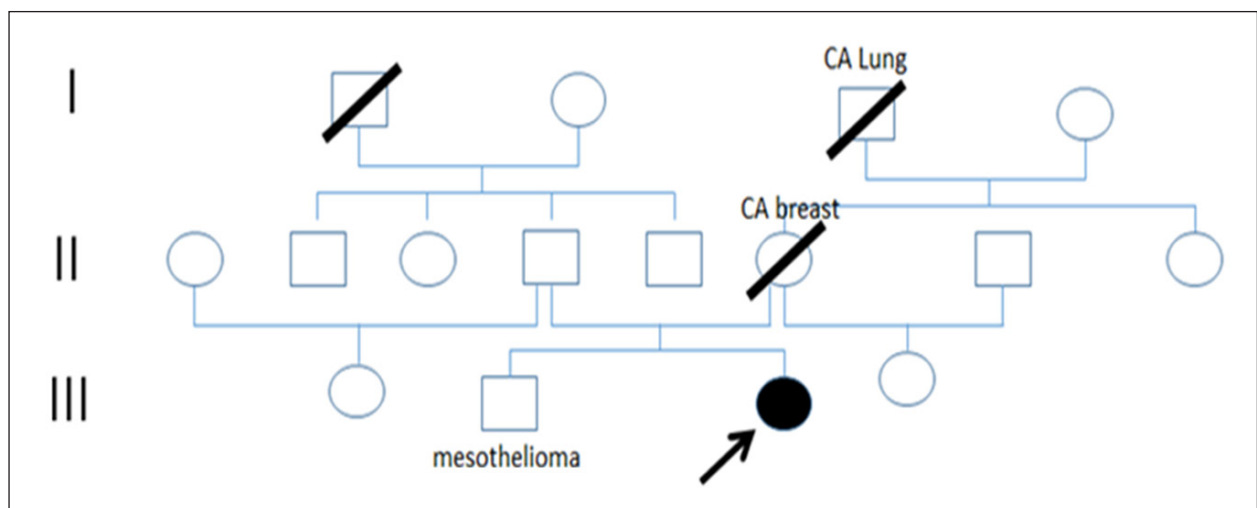


Figure 1 Patient's pedigree

Pleural fluid: Malignant round cell neoplasm (Figure 2)

CT chest: Diffuse pleural thickening along right parietal and visceral pleurae as well as moderate amount of right pleural effusion, multiple enlarged, matted bilateral supraclavicular and intrathoracic nodes including right axillary nodes. (Figure 3A)

CT whole abdomen: Multiple enlarged intraabdominal nodes with central necrosis/mucin producing and vascular encasement (Figure 3B).

Bone scan: No definite evidence of bone metastasis

Left supraclavicular lymph node: Malignant neuronal tumor, largest tumor size 5.8 mm, presence of extranodal extension. Immunohistochemical study: Synaptophysin positive, Chromogranin negative, CD56 positive, CD99 negative, GFAP negative, which is compatible with neuroblastoma.

Right ovarian mass (Review from previous biopsy): Malignant teratoma. The malignant part includes neuroblastoma and gemistocytic astrocytoma. Immunohistochemical study: Synaptophysin highlights neuroblastoma component, as well as the benign CNS tissue, Gemistocytic tumor cells are reactive with GFAP.

Whole exome sequencing: heterozygous missense variant c.8702G>A (p.Gly2901Asp) was found in the BRCA2 gene และ novel heterozygous stop-gain variant in the tumor suppressor gene TP53 c.916C>T (p.Arg306X)

การวินิจฉัยโรค

ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับวินิจฉัยเป็น mixed germ cell tumor ที่บริเวณ right ovary โดยมี malignant component เป็น neuroblastoma และ gemistocytic astrocytoma และมีการกระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลือง

การดำเนินของโรค

ในช่วงแรกผู้ป่วยมีอาการเหนื่อย ได้รับการเจาะน้ำในช่องปอดเพื่อระบายน้ำบรรเทาอาการเหนื่อยทุก 2 วัน ร่วมกับอาการปวดท้องที่บริเวณต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องเริ่มให้ยาเคมีบำบัดเป็น carboplatin 560 mg/m², ifosfamide 1,800 mg/m², etoposide 100 mg/m² หลังจากนั้นเวลา 1 สัปดาห์ต่อมาอาการผู้ป่วยดีขึ้น ตรวจติดตามเอกซเรย์ปอดพบว่าน้ำในช่องปอดหายไปพร้อมกับไม่มีอาการปวดท้อง

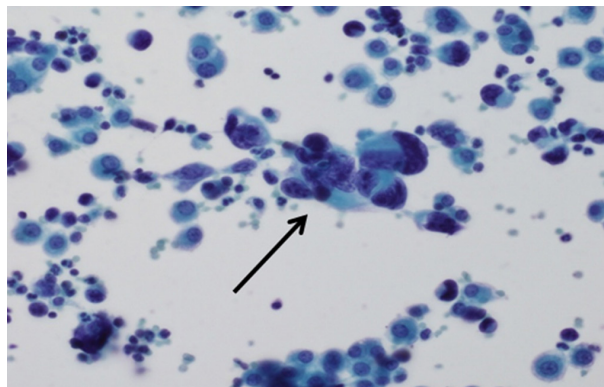


Figure 2 Pleural effusion cytology; multiple small-round cell tumors

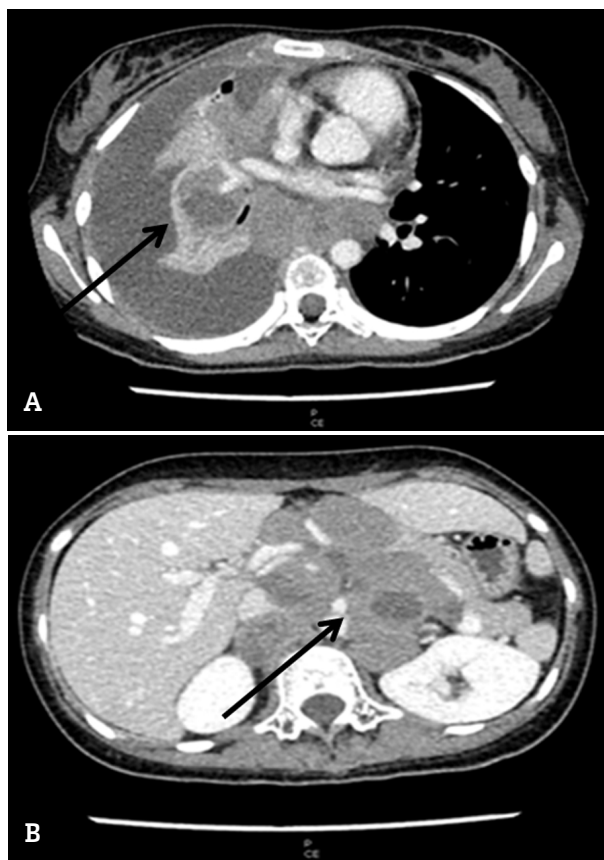


Figure 3 CT Chest; moderate right pleural effusion, multiple enlarged, intrathoracic nodes (A) and CT abdomen; multiple enlarged intraabdominal nodes with central necrosis (B)

หลังทราบผลชิ้นเนื้อของต่อมน้ำเหลืองบริเวณ supraclavicular ข้างซ้ายร่วมกับ review slide pathology ของชิ้นเนื้อบริเวณ right ovary จากโรงพยาบาลแห่งแรกจึงได้วินิจฉัยเป็น mixed germ cell tumor ที่บริเวณ right ovary โดยมี malignant component เป็น neuroblastoma และ gemistocytic astrocytoma โดย component ที่เป็น neuroblastoma ได้มีการ metastasis ไปที่บริเวณต่อมน้ำเหลือง ได้ทำการรักษาต่อด้วยการ

ให้ยาเคมีบำบัดด้วย protocol TPOG for high risk neuroblastoma⁴ โดยให้เป็น cyclophosphamide 400 mg/m², topotecan 1.2 mg/m²

หลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอาการของผู้ป่วยดี ไม่มีหอบเหนื่อย

วิจารณ์

Mixed germ cell tumor เป็นเนื้องอกที่มีส่วนของ germ cell tumor หลายชนิดรวมกันและมี malignant component โดย yolk sac tumor เป็น component ที่พบได้มากที่สุดประมาณร้อยละ 88 รองลงมาคือ choriocarcinoma พบประมาณร้อยละ 25 ส่วนประกอบ malignant somatic อื่นๆพบได้น้อยมาก³

Zuntova A และคณะ⁵ ได้รวบรวมผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น mixed germ cell tumor จำนวน 16 คน โดยพบว่า yolk sac tumor เป็น component ที่พบได้มากที่สุด รองลงมาเป็น immature teratoma, embryonal carcinoma, dysgerminoma และ mature teratoma ตามลำดับ

Neuroblastoma ที่พบใน mixed germ cell tumor โอกาสพบได้น้อยมาก Has R และคณะ⁶ ได้มีการรายงานผู้ป่วยที่พบ neuroblastoma ใน mature cystic teratoma ในผู้ป่วยหญิงอายุ 18 ปี ในปี ค.ศ. 1983 ต่อมาในปี ค.ศ. 1984 Margaret B และคณะ⁷ พบผู้ป่วยที่มี component ของ neuroblastoma ใน immature teratoma ในผู้ป่วยหญิงอายุ 22 ปี มาด้วยปวดกระดูกและไม่สบายท้อง 2 ปีภายหลังการผ่าตัดมดลูกและรังไข่ วินิจฉัยเป็น immature teratoma ทำการตรวจชิ้นเนื้อจากต่อมน้ำเหลืองในท้องพบว่า เป็น neuroblastoma รักษาด้วยยา cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ dimethyl triazeno imidazole

ประวัติครอบครัวของผู้ป่วยรายนี้พบญาติทางฝ่ายมารดาหลายคนเป็นมะเร็ง ได้ตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยผล whole exome sequencing heterozygous missense variant c.8702G>A (p.Gly2901Asp) ที่ BRCA2 gene และ heterozygous stop-gain variant in the tumor suppressor gene TP53 c.916C>T (p.Arg306X)TP53 โดย BRCA2 gene เป็น gene ที่สร้าง tumor suppressor protein โดยถ้ามี mutation ต่อ BRCA2

gene จะเพิ่ม risk ในการเกิด pancreatic cancer⁸ นอกจากนี้ในผู้หญิงจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด breast cancer และ ovarian cancer ในผู้ชายจะเพิ่ม risk ต่อการเกิด prostate cancer⁹ ส่วน TP53 gene ซึ่งทำหน้าที่เป็น tumor suppressor โดยถ้ามี mutation ต่อ TP53 จะมี risk ในการเกิด breast cancer, soft tissue sarcoma, brain tumor, adrenocortical carcinoma, lung cancer, colorectal carcinoma, osteosarcoma, squamous cell carcinoma และ ovarian cancer¹⁰ ขณะนี้ยังไม่พบถึงความสัมพันธ์กันระหว่าง BRCA2 gene mutation และ TP53 mutation ใน ovarian cancer จึงต้องมีการศึกษาต่อไปถึงความสัมพันธ์ระหว่างสองยีนนี้จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งชนิดอื่นๆ มากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Philip L, Joffrey M, Jonathan D. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 6th ed. New York: Elsevier; 2016.
2. Seksan P. *Intensive review in childhood cancer*. Bangkok: Nam Aksorn Printing 2013.
3. Olson TA. *Germ Cell Tumors. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th ed. San Diego. Elsevier. 2016.
4. *National protocol for treatment of childhood cancer 2016. The Thai Pediatric Oncology group: ThaiPOG, The Thai Society of Hematology, National Health Security Office.*
5. Zuntova A, Sumerauer D, Teslik L. *Mixed germ cell tumours of the ovary in childhood and adolescence. Cesk Patol* 2004;40:92-101.
6. Has R, JD Van D, FoxH. *Neuroblastoma arising in a mature cystic teratoma of the ovary. J Clin Pathol* 1983;36:68-73.
7. Margaret B, Enid G, Carleton D. *Metastatic neuroblastoma arising in an Ovarian Teratoma With Long-Term Survival: Case Report. Cancer* 1984;54:590-5.
8. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. *BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol* 2009;27:433-8.
9. Jeffery P, Patricia H, Sholom W, Sonya M. *The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2. New Engl J of Med* 1997;336:1401-8.
10. Petitjean A, Achatz M. *TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. Oncogene* 2007;26:2157-65.

