

腹腔来源淋巴上皮瘤样癌一例

· 病例报告 ·

王珺平, 陈可和, 陈振祥, 黄敏

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院肿瘤内科二区

作者简介: 王珺平, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 消化道肿瘤的诊治。E-mail: 33289118@qq.com

通信作者: 陈可和, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 消化道肿瘤的诊治。E-mail: ckhxy@163.com

[关键词] 淋巴上皮瘤样癌; 腹腔; 诊疗

[中图分类号] R 735 [文章编号] 1674-3806(2022)04-0359-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.04.17

1 病例介绍

患者,女,23岁。2019年1月体检B超示肝脏占位,诉乏力,至广西壮族自治区人民医院就诊。肝脏CT示:肝门区、胰头、胰体周围、胃底区、右侧心膈角多发结节及肿块影,包绕血管;肝左内叶多发占位。查体:卡氏评分90分,心、肺、腹腔检查无异常。实验室检查:癌相关抗原-125 214.98 U/ml,癌相关抗原-199 41.69 U/ml。血常规、尿常规、大便常规、凝血6项、肝功能、肾功能、电解质、癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、癌相关抗原-153、甲胎蛋白、癌相关抗原24-2检测值均在正常范围内。梅毒螺旋体酶免疫试验、HIV抗体检测、丙肝抗体检测、乙肝两对半、EB病毒DNA载量均为阴性。正电子发射计算机断层显像(PET/CT)示:腹腔内肿物为多发大小不等软组织肿块,较大者约7.5 cm × 7.3 cm,最大标准化摄取值(SUV_{max})11.8,平均标准化摄取值(SUV_{ave})11.3;肝脏左内叶见数个类圆形低密度结节,较大者约2.7 cm × 2.3 cm, SUV_{max} 6.1, SUV_{ave} 5.4(见图1)。2019年3月12日在CT引导下腹腔内肿物穿刺活检术,病理示:腹腔内肿物穿刺组织,间质大量淋巴、浆细胞浸润,上皮样肿瘤细胞弥漫分布,肿瘤细胞边界不清,细胞核圆形、多边形,核仁大嗜酸性(见图2),结合免疫组化及形态学考虑淋巴上皮瘤样癌(lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC)。免疫组化:CK(+), Vimentin(±), EGFR(+), Ki-67 × 2约40%肿瘤细胞为阳性, LCA(-), S-100(-), HMB45(-), Oct3/4(-), CD117 × 2(-), SALL4(-)。原位杂交:EBER(+)。结合临床资料,诊断为腹腔LELC并肝脏多发转移IV期。既往有桥本甲状腺炎病史,长期服用优甲乐。2019年3月22日给予一线紫杉醇+顺铂化疗(紫杉醇175 mg/m²,第1天静滴+顺

铂25 mg/m²,第1~3天静滴;每3周1次),共4个周期,最好疗效为疾病稳定。2019年6月25日给予二线特瑞普利单抗+吉西他滨+奈达铂联合治疗(特瑞普利单抗240 mg,第1天静滴+吉西他滨1 g/m²,第1天,第8天,静滴+奈达铂40 mg/m²,第1~2天静滴;每3周1次),共6个周期,最好疗效为疾病部分缓解,未观察到免疫检查点抑制剂相关毒性,治疗耐受性可。2019年11月21日给予特瑞普利单抗维持治疗。按照实体瘤免疫治疗疗效评价标准^[1],2个周期疗效为待证实的疾病进展,第3、4周期后,患者未能按时到院。2020年3月20日到院,CT示:肝门区、胰周区、胃底小弯侧、右侧心膈角和腹主动脉旁多发淋巴结节大融合,病灶较前增多增大;肝脏病灶大致同前。疗效为已证实的疾病进展。患者功能状态评分1分,行程序性死亡蛋白-1(programmed death protein-1, PD-1)抑制剂继续治疗。2020年3月24日给予三线特瑞普利单抗+安罗替尼联合治疗(特瑞普利单抗240 mg,第1天静滴+安罗替尼12 mg,口服1次/d,第1~14天口服;每3周1次),共4个周期,最好疗效为疾病稳定,治疗耐受性可。三线治疗期间,2020年4月15日至2020年5月16日行腹腔病灶姑息放疗,共4500 cGy/25 f/180 cGy。曾出现I度恶心, I度上腹痛, I度手足综合征, II度白细胞减少, I度血小板减少。2020年6月10日CT:腹腔病灶缩小,双侧髂血管旁淋巴结较前增多增大,肝内多发转移瘤增多增大。评估疾病进展。送血液高通量测序,间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因 Exon 26 p. A1280V c. 3839C > T 突变,突变丰度1.37%。2020年6月12日给予四线阿来替尼+安罗替尼联合治疗(阿来替尼600 mg,口服2次/d+安罗替尼10 mg,口服1次/d,第1~14天,

每3周1次)。用药1周后出现全身皮疹伴瘙痒,按不良事件常用术语标准,判断为3级丘疹脓疱样皮疹,停用药物,进行防晒保湿,皮肤科对症用药治疗1周后皮疹逐步消失,重新使用阿来替尼+安罗替尼治疗,逐步加量至原剂量,患者未出现新的皮疹。2020年7月9日患者至中山大学附属肿瘤医院内科门诊就诊,病理会诊结果:腹腔内肿物的形态考虑为分化差的癌,结合病史和免疫组化,倾向诊断为LELC。EB病毒DNA载量 2.97×10^5 copy/ml。CT示右侧腹膜和右侧后肋胸膜结节,为新发病灶。髋关节MRI示新发左侧髌臼和坐骨骨转移瘤,右侧盆壁和髂血管旁多发淋巴结肿大。评估疾病进展后停用阿来替尼+安罗替尼。随访患者死亡时间为2020年8月22日,总生存期19个月,无进展生存时间(progression-free survival, PFS)1为3个月, PFS2为9个月, PFS3为2.5个月, PFS4为1个月。

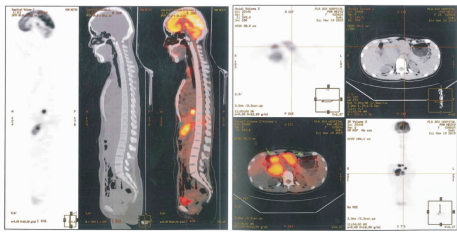


图1 患者治疗前PET/CT影像所见

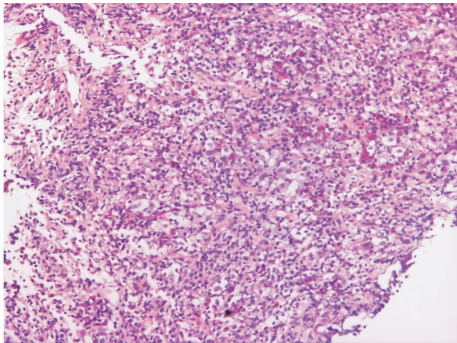


图2 患者腹腔内肿物穿刺组织常规病理切片(HE × 100)

2 讨论

2.1 LELC是一种组织学上与鼻咽未分化癌相似^[2],但发生于鼻咽以外前肠起源的器官如肺^[3]、胃^[4]、胸腺^[5]、子宫^[6]、肝脏^[7]、膀胱^[8]等部位的恶性肿瘤,临床上罕见,国内外文献多为个案报道。报道我院收治的1例腹腔来源的晚期LELC,探讨腹腔LELC诊断、治疗及预后,以提高对本病的认识。

2.2 该患者首诊已存在远处转移,无法行根治性手术,病灶范围大,不宜行局部放疗,故行全身抗肿瘤治疗。由于腹腔LELC较罕见,目前尚无标准的化疗

方案。鼻咽以外器官LELC以肺LELC报道多见,治疗经验相对丰富,故治疗方案主要参考肺LELC。按照2015年世界卫生组织病理分类,肺LELC属于非小细胞肺癌^[9]。

2.3 一线紫杉醇+顺铂化疗治疗效果不佳, PFS1仅3个月,若二线继续常规化疗方案,预期疗效欠佳。文献报道,原发性肺LELC肿瘤细胞具有较高的程序性死亡受体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的阳性表达率^[10-11]。Kumar等^[12]报道2例多线化疗后进展的晚期肺LELC,对PD-1抑制剂纳武利尤单抗的治疗反应良好。高水平的PD-L1表达说明,其可能在肿瘤的发病机理中起作用,PD-1/PD-L1抗体的免疫治疗可能是LELC患者一线治疗失败后的选择。故二线选择PD-1抑制剂联合常规化疗方案,使用特瑞普利单抗+吉西他滨+奈达铂治疗。完成6个周期后,参考晚期非小细胞肺癌的治疗,选择有效低毒的特瑞普利单抗维持治疗。PFS2长达9个月,最好疗效为疾病部分缓解。因患者个人原因,治疗前未检测PD-L1表达水平。后续进行二线方案治疗,但患者没有出现临床症状,不属于疾病快速进展,临床医师判断存在临床获益,且PD-1抑制剂治疗耐受性良好,故选择疾病进展后继续治疗,三线沿用特瑞普利单抗。有研究报道,免疫检查点抑制剂和抗血管生成药物具有增强协同作用^[13],故三线使用特瑞普利单抗+安罗替尼联合治疗,配合腹腔病灶姑息放疗。三线治疗进展后送检高通量测序,寻找个体化治疗方案。ALK基因Exon 26 p. A1280V c. 3839C>T突变,阿来替尼是第二代ALK抑制剂。有研究报道阿来替尼用于晚期ALK阳性非小细胞肺癌患者的一线治疗时,中位PFS高达34.8个月^[14]。患者已使用多线药物,已无更好的药物选择。与患者充分沟通经患者同意后,四线使用超说明书和临床试验数据用药。四线选用阿来替尼联合安罗替尼, PFS4仅1个月,且出现2级痤疮样皮疹。皮疹原因可能与细胞色素P4503A4酶代谢有关。安罗替尼对细胞色素P4503A4酶有中等强度抑制作用,需避免与经过这些酶代谢的窄治疗范围的药物同时应用。基因高通量测序指导下的个体化治疗尚需临床医师更多的临床实践和经验分享。

2.4 文献报道,EB病毒DNA载量是肺部LELC患者的独立不良预后因素^[15],腹腔LELC未见相关报道。该患者首诊病理显示EBER(+),提示EB病毒可能参与肿瘤发生。患者首诊EB病毒DNA载量阴性,四线治疗进展后EB病毒DNA载量转为阳性,可能提

示预后不良,尚待收集更多临床病例资料进行探讨。

2.5 此病例不足之处在于通过腹腔肿物穿刺标本确诊。因患者首诊Ⅳ期恶性肿瘤,难以通过手术根治,故临床医师依据临床诊疗常规,及时开始全身抗肿瘤治疗。若能通过腹腔镜手术寻找原发部位,将更具有临床意义。

参考文献

- [1] 白日兰,崔久嵬. 实体肿瘤免疫相关疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2018,25(7):663-668.
- [2] 韩安家,熊敏,顾莹莹,等. 肺淋巴瘤样癌临床病理特点和预后[J]. 中华病理学杂志,2001,30(5):328-331.
- [3] Qin Y, Gao G, Xie X, et al. Clinical features and prognosis of pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: summary of eighty-five cases[J]. Clin Lung Cancer, 2019,20(3):e329-e337.
- [4] Park S, Lee D, Lee KM, et al. Clinical usefulness of F-18 FDG PET in lymphoepithelioma-like gastric carcinoma[J]. Eur J Radiol, 2017, 94:160-166.
- [5] Suster D, Pihan G, Mackinnon AC, et al. Expression of PD-L1/PD-1 in lymphoepithelioma-like carcinoma of the thymus[J]. Mod Pathol, 2018,31(12):1801-1806.
- [6] Pinto A, Huang M, Nadji M. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: a pathologic study of eight cases with emphasis on the association with human papillomavirus[J]. Am J Clin Pathol, 2019, 151(2):231-239.
- [7] Wang JK, Jin YW, Hu HJ, et al. Lymphoepithelioma-like hepatocellular carcinoma: a case report and brief review of literature[J]. Medicine(Baltimore), 2017,96(51):e9416.

- [8] Rodríguez-Cabello MA, Méndez-Rubio S, Sanz-Miguelañez JL, et al. Lymphoepithelioma-like bladder carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. Contribution using a new case and review of the literature[J]. Clin Genitourin Cancer,2017,15(3):e507-e515.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2020:76.
- [10] 张鑫,郭志华,李京沛,等. PD-1和PD-L1在原发性肺淋巴瘤上皮瘤样癌的表达情况和其临床意义[J]. 中国现代药物应用, 2017,11(16):25-27.
- [11] Chang YL, Yang CY, Lin MW, et al. PD-L1 is highly expressed in lung lymphoepithelioma-like carcinoma;a potential rationale for immunotherapy[J]. Lung Cancer, 2015,88(3):254-259.
- [12] Kumar V, Dave V, Harris J, et al. Response of advanced stage recurrent lymphoepithelioma-like carcinoma to nivolumab[J]. Immunotherapy, 2017,9(12):955-961.
- [13] 许子宜,李峻岭. 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期非鳞状细胞非小细胞肺癌的研究进展[J]. 癌症进展, 2019,17(18):2109-2113.
- [14] 尹强,张振,刘群,等. 阿来替尼治疗ALK基因融合重排NSCLC脑转移瘤的临床疗效分析[J]. 中国肿瘤临床,2020,47(13):661-665.
- [15] Xie M, Wu X, Wang F, et al. Clinical significance of plasma Epstein-Barr virus DNA in pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma(LELC) patients[J]. J Thorac Oncol, 2018,13(2):218-227.

[收稿日期 2021-08-07][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

王珺平,陈可和,陈振祥,等. 腹腔来源淋巴瘤上皮瘤样癌一例[J]. 中国临床新医学,2022,15(4):359-361.