

原发性肺淋巴上皮瘤样癌 9 例临床分析

Clinical Analysis on 9 Cases with Primary Pulmonary Lymphoepithelioma-like Carcinoma

GU Fei-ying, LIN Juan, SUN Xiao-jiang, et al.

顾飞英, 林娟, 孙晓江, 王准, 王跃珍, 许亚萍

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 探讨原发性肺淋巴上皮瘤样癌的临床特征及治疗方法。[方法] 对 9 例原发性肺淋巴上皮瘤样癌患者进行回顾性分析。[结果] 9 例患者主要以呼吸系统症状首诊, 咳嗽最多见; 所有患者均经病理明确诊断; 病理提示肿瘤累犯脏层胸膜 4 例, 累犯支气管壁 3 例, 累犯大血管壁 1 例; EBER、p63 及 CK5/6 的阳性率最高, 均为 100% (4/4), CK7 和 TTF-1 均阴性。8 例患者进行了手术切除, 其中 4 例接受了术后辅助化疗, 1 例在化疗后行序贯放疗; 1 例骨转移晚期患者进行了姑息性放疗及生物治疗; 化疗方案多样, 以吉西他滨联合铂类最多。经随访, 7 例患者存活, 最长生存时间 134 个月。[结论] 原发性肺淋巴上皮瘤样癌是少见肿瘤, 临床表现无特异性, EBER 检测结果对诊断可能有提示作用, 治疗上仍以经验为主。

关键词: 淋巴上皮瘤样癌; 肺肿瘤; EB 病毒

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2015)11-0934-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.11.B015

原发性肺淋巴上皮瘤样癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC) 是临床上少见的肿瘤, 该病由 Begin 等^[1]于 1987 年在《外科肿瘤学杂志》(Journal of Surgical Oncology) 上首次报道。之后, 一些小样本量的文献对该病的临床特征、病理特点以及影像学表现等进行了分析, 但是, 到目前为止, 英文文献上报道的病例数总共不到 200 例^[2]。本文回顾性分析了在浙江省肿瘤医院诊治的原发性肺 LELC 9 例, 并对相关文献进行复习, 旨在提高对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2000 年 1 月至 2014 年 6 月在浙江省肿瘤医院诊治的原发性肺 LELC 患者共 9 例。入组标准: 在本院住院治疗; 有完整的临床诊断及治疗资料; 由手术或活检组织经 HE 常规染色结合免疫组化等诊断为肺 LELC; 排除鼻咽癌肺转移; 排除其他部位原发恶性肿瘤。9 例患者中, 男性 5 例, 女性 4 例; 年龄 13~72 岁, 中位年龄 55 岁; 4 例有吸烟史; 以咳嗽、咳痰、痰中带血、活动后胸闷气急等呼吸系统症状首诊的患者 7 例; 1 例患者就诊时无任何症状, 因体检发现; 所有患者中有 2 例存在指趾关节肿大现象。根据肿瘤部位, 左上肺 4

例, 左下肺 1 例, 右上肺 1 例, 右中肺 2 例, 右下肺 1 例; 根据国际抗癌联盟第 7 版肺癌 TNM 分期, I 期 4 例, III 期 3 例, IV 期 2 例 (Table 1)。其中, 有 2 例患者进行了 EB 病毒的血清检测, 结果提示 EBV 衣壳抗原抗体 IgA 均为阳性。

1.2 研究方法

复习病史资料, 对本组患者的病理特征、治疗方法以及生存情况等临床分析。对所有患者进行电话随访, 随访至 2015 年 4 月。随访生存期自明确诊断算起, 至患者因任何原因死亡或者随访截止。对于失访患者, 生存时间截止至末次随访时间。

2 结果

2.1 病理结果

9 例患者中有 8 例进行了手术治疗, 包括存在单发胸壁转移结节的 IV 期患者 1 例, 均行术后常规病理检测; 1 例患者因就诊时存在骨转移, 病理仅由支气管镜下活检获取。9 例患者病理均证实为 LELC。对 8 例患者的手术病理情况进行复习, 结果显示, 肿瘤累犯脏层胸膜 4 例, 累犯支气管壁 3 例, 累犯大血管壁 1 例, 淋巴结受侵 4 例; 7 例患者进行了 3~12 项数目不等的肺癌相关免疫组化标志物检测, 其中, 对 LELC 诊断有提示意义的 EBER 在所检患者中的阳性率为 100% (4/4); 另外, 阳性率较高的指标为鳞癌标记抗体 p63 和 CK5/6, 均为 100% (4/4); 而腺癌标记抗体成员 TTF-1 和 CK7 阳性率最低, 分别为 0/4 和 0/3 阳性。

2.2 治疗情况

8 例患者进行了手术治疗, 其中 4 例患者进行了术后辅助化疗, 1 例患者接受了序贯放疗。化疗周期最少 3 次, 最多 5 次, 方案有 EP (依托泊苷+顺铂)、GP (吉西他滨+顺铂/卡铂)、NP (长春瑞滨+顺铂) 等, GP 方案运用最多, 有 3 例。有 1 例纵隔淋巴结阳性的患者在化疗后接受了序贯放疗, 剂量为 4650cGy/31F。本组患者中有 1 例为首诊时即存在骨转移的 IV 期患者, 未行手术, 先接受了 4 个周期 NP 方案化疗, 序贯肺部原发灶加区域转移淋巴结放疗, 5000cGy/25F, 治疗后原发灶及淋巴结明显缩小; 之后进行了生物治疗及骨转移姑息放疗 (Table 1)。

通讯作者: 许亚萍, 主任医师, 硕士; 浙江省肿瘤医院放疗科, 浙江省杭州市拱墅区半山桥广济路 38 号 (310022); E-mail: xuyap@zjcc.org.cn

收稿日期: 2015-08-19; **修回日期:** 2015-10-05

2.3 生存时间

对所有患者进行电话随访,随访至 2015 年 4 月,7 例患者存活,失访 2 例。存活患者中有 6 例为术后患者,均无复发转移,最长生存时间 134 个月;1 例初诊时为Ⅳ期患者至随访截止带瘤生存 10 个月(Table 1)。

3 讨论

LELC 临床少见,在组织学上与鼻咽未分化癌相似,多发生于涎腺、扁桃体、胃、食管、肺、子宫颈等肠外起源器官,诊断上首先需排除鼻咽恶性肿瘤转移。原发性肺 LELC 有着明显的种族和地理分布特点,东亚人多见,高加索人少见,其中报道最多的在中国南部、台湾以及香港地区^[3]。与其他病理类型肺癌好发于男性不同,原发性肺 LELC 无性别偏好^[3],发病年龄轻,中位年龄 41~56 岁不等^[4-7]。本组患者男性 5 例,女性 4 例,中位年龄 55 岁,其中,最小的患者仅 13 岁,与文献报道相符。相关研究报道^[4-8]显示被确诊的肺 LELC 患者中非吸烟患者达 64%~80%,本组患者中非吸烟 5 例,吸烟 4 例。

早在 1987 年,Begin 等^[1]就指出,原发性肺 LELC 的发生

可能与 EB 病毒感染有关。运用原位杂交法检测组织中 EB 病毒编码的 RNA(EBV-encoded small nuclear RNA,EBER)是明确 EB 病毒感染的最佳方法。梁辉清等^[9]对 37 例原发性肺 LELC 患者进行了 EBER 检测,其中 34 例阳性;Mo 等^[10]的研究中,18 例患者接受了 EBER 检测,阳性率为 100%;Ma 等^[7]和 Liang 等^[6]的研究得到了类似结果,EBER 阳性率为 100%(分别是 37/37 和 52/52)。本回顾性数据中有 4 例患者进行了 EBER 分子检测,也均为阳性。EBER 检测结果对于原发性肺 LELC 的诊断有提示作用,应在行病理检查时予以完善。

原发性肺 LELC 临床表现无特异性。本组患者首诊时的症状主要为咳嗽咳痰、痰中带血以及活动后胸闷气急等呼吸系统症状,其中咳嗽患者有 7 例;Ho 等^[3]对 2006 年之前英文文献发表的所有肺 LELC 文献进行了统计,发现首诊时咳嗽症状最多见,占 47%。夏金晶等^[11]对 21 例手术患者进行回顾性分析,结果相似,起病时咳嗽、咳痰的发生率较高,分别为 47.6%和 42.9%。Ma 等^[7]对 41 例原发性肺 LELC 患者的特征进行研究发现,肿瘤位于右中叶和左下叶多见,分别占 31.7%

Table 1 The general conditions and treatment modalities of patients

No.	Age (years old)	Gender	Smoking history	Signs and symptoms	Tumor location	Stage	Surgery	Chemotherapy	Radiotherapy (thoracic radiation field and dose)	Survival status	OS (months)
1	13	Male	No	Clubbing of fingers and toes	LUL	pT ₂ N ₂ M ₀ , III	Lobectomy of LUL plus lymph node dissection	EP, 4 cycles	Hilum of left lung plus mediastinum, 4650cGy/31F	Lost	7
2	62	Male	Yes	Asymptomatic	LUL	pT _{2a} N ₀ M ₀ , I	Lobectomy of LUL plus lymph node dissection	No	No	Alive	134
3	69	Female	No	Cough, chest pain	RML	pT _{2a} N ₀ M ₀ , I	Radical surgery by VATS	No	No	Alive	68
4	72	Female	No	Cough	LLL	pT _{2a} N ₀ M ₀ , I	Radical surgery by VATS	No	No	Alive	38
5	50	Male	Yes	Cough, sputum, dyspnoea after activity, clubbing of fingers and toes	RLL	pT _{2a} N ₀ M ₀ , I	Lobectomy of RLL plus lymph node dissection	GP, 1 cycle; DP, 2 cycles	No	Alive	36
6	47	Male	Yes	Cough, sputum	RUL	pT ₄ N ₀ M ₀ , III	Lobectomy of RUL plus lymph node dissection plus segmental resection of right lower lobe dorsal segment	No	No	Alive	21
7	51	Female	No	Cough, sputum	RML	pT ₂ N ₂ M ₁ , IV	Lobectomy of RML plus lymph node dissection plus resection of nodule of the right chest wall	GP, 3 cycles; G, 2 cycles	No	Alive	18
8	55	Male	Yes	Cough	LUL	pT _{2a} N ₂ M ₀ , III	Radical surgery by VATS	GP, 4 cycles;	No	Lost	2
9	62	Female	No	Cough, dyspnoea after activity	LUL	cT ₂ N ₃ M ₁ , IV	No	NP, 4 cycles	Primary lesion plus metastatic mediastinal lymph nodes, 5000cGy/25F	Alive	10

Note:LLL:left lower lobe of lung;LUL:left upper lobe of lung;RLL:right lower lobe of lung;RML:right middle lobe of lung;RUL:right upper lobe of lung;VATS:video-assisted thoracic surgery;EP:etoposide plus cisplatin;GP:gemicitabine plus cisplatin/carboplatin;DP:taxotere plus cisplatin;G:gemicitabine;NP:vinorelbine plus cisplatin;OS:overall survival.

和 29.3%；而本组患者中左上叶病例数最多。原发性肺 LELC 患者首诊时分期主要为早期和局部晚期。本组患者 I 期病例 4 例, III 期病例 3 例, IV 期病例 2 例, 与既往文献报道结果^[3,6,10,11]类似。

病理组织学检查、免疫组化染色以及 EBER 检测是诊断原发性肺 LELC 的主要方法。1999 年的 WHO 肺癌组织学分型中, 将原发性肺 LELC 归类于肺大细胞癌的一个亚型。它在组织学上与鼻咽部未分化癌相似, 是由未分化癌细胞、丰富的淋巴间质和具有鳞癌细胞超微结构特征的细胞组成^[11]。本组患者均由手术或支气管镜活检病理结合免疫组化结果明确诊断, 其中, 手术患者中术后病理提示肿瘤累犯脏层胸膜 4 例, 累犯支气管壁 3 例, 累犯大血管壁 1 例。Mo 等^[10]的研究中, 有 22 例患者在作者单位接受了 CT 扫描, 20 例患者表现为肿瘤直接侵犯胸膜表面, 其中 19 例由手术证实; 而支气管和血管侵犯分别占 40.9% 和 31.8%。另 2 项研究也提示原发性肺 LELC 易侵犯脏层胸膜^[11]和血管支气管^[7]。王承志等^[12]对 14 例原发性肺 LELC 患者的病理特征进行分析, 免疫组化结果显示 AE1/AE3 阳性率 100%, CK5/6 阳性率 100%, CK19 阳性率 85.7%, LMP-1 阳性率 78.6%, TTF-1 阳性率 14.3%, 指出高表达的 AE1/AE3、CK5/6、CK19 以及 LMP-1 可能有助于诊断。另一项研究^[6]中, CK 阳性率 100% (21/21), CK5/6 阳性率 100% (11/11), p63 阳性率 94% (15/16), TTF-1 阳性率 25% (2/8), CK、CK5/6 以及 p63 的高表达提示 LELC 来源于上皮组织, 归属于鳞状细胞癌范畴。本研究因回顾性分析, 未对患者进行完整免疫组化检测, 但已检测患者中, 鳞癌标记抗体 p63 和 CK5/6 阳性率均为 100% (4/4); 而腺癌标记抗体成员 TTF-1 和 CK7 均为阴性, 与上述研究结果相符。

目前原发性肺 LELC 的治疗还存在较多争议, 没有统一的治疗方案, 因就诊时大部分患者分期处于早期或者局部晚期, 手术仍是最主要的治疗方式。本组患者以手术治疗为主, 辅以化疗和放疗, 化疗方案以 GP 方案运用最多。另有 1 例 IV 期患者在胸部放疗后接受了骨转移放疗及定期生物治疗。由于原发性肺 LELC 临床少见, 对于该病的治疗方法多限于回顾性报道, 运用的化疗方案种类繁多^[6], 近年来较热的靶向治疗^[5,6]和免疫治疗^[2]也有学者在探索, 均需要进一步的研究。

本组患者随访至 2015 年 4 月, 7 例患者存活, 失访 2 例, 最长生存时间 134 个月。韩安家等^[13]对 26 例肺 LELC 和 84 例肺非 LELC 患者进行长期随访发现, 肺 LELC 患者经治疗后 2 年和 5 年生存率分别为 79.9% 和 53.5%, 明显高于肺非 LELC 组 (分别为 59.5% 和 39.1%), 具有显著统计学差异; Mo 等^[10]对 35 例原发性肺 LELC 患者进行随访, 治疗后 2 年和 5 年生存率分别为 81% 及 51%, 与韩安家等^[13]的研究结果相似。

综上所述, 原发性肺 LELC 是少见肿瘤, 临床表现无特异性, EBER 检测结果对诊断可能有提示作用, 治疗上仍以经验为主, 还需进一步的研究探讨。

参考文献:

- [1] Begin LR, Eskandari J, Joncas J, et al. Epstein-Barr virus related lymphoepithelioma-like carcinoma of lung [J]. J Surg Oncol, 1987, 36(4): 280-283.
- [2] 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.
- [3] Ho JC, Wong MP, Lam WK. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung [J]. Respirology, 2006, 11(5): 539-545.
- [4] Zhang DK, Su XD, Long H, et al. Clinical analysis of primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung [J]. Chinese Journal of Oncology, 2008, 30(1): 72-74. [张冬坤, 苏晓东, 龙浩, 等. 原发性肺淋巴瘤上皮瘤样癌的临床分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(1): 72-74.]
- [5] Huang CJ, Feng AC, Fang YF, et al. Multimodality treatment and long-term follow-up of the primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma [J]. Clinical Lung Cancer, 2012, 13(5): 359-362.
- [6] Liang Y, Wang L, Zhu Y, et al. Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma [J]. Cancer, 2012, 118(19): 4748-4758.
- [7] Ma H, Wu Y, Lin Y, et al. Computed tomography characteristics of primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma in 41 patients [J]. Eur J Radiol, 2013, 82(8): 1343-1346.
- [8] Zheng JJ, Chen X, Yu HP, et al. Clinical analysis and literature review of primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma [J]. Practical Clinical Medicine, 2013, 14(1): 12-14. [郑晶晶, 陈新, 于化鹏, 等. 原发性肺淋巴瘤上皮瘤样癌临床分析及文献回顾 [J]. 实用临床医学, 2013, 14(1): 12-14.]
- [9] Liang HQ, Zeng SQ, Yuan GQ, et al. CT features of primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma [J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2014, 30(8): 1203-1206. [梁辉清, 曾庆思, 袁国奇, 等. 原发性肺淋巴瘤上皮瘤样癌的 CT 表现 [J]. 中国医学影像技术, 2014, 30(8): 1203-1206.]
- [10] Mo Y, Shen J, Zhang Y, et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung distinct computed tomography features and associated clinical outcomes [J]. J Thorac Imaging, 2014, 29(4): 246-251.
- [11] Xia JJ, Jiang LY, Zhang J, et al. The clinical analysis of 21 patients with lymphoepithelioma-like carcinoma after operation [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2009, 12(11): 1169-1173. [夏金晶, 姜丽岩, 张杰, 等. 原发性肺淋巴瘤上皮瘤样癌 21 例手术患者临床分析 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(11): 1169-1173.]
- [12] Wang CZ, Ning H, Wang YM, et al. Clinicopathologic analysis of primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma [J]. Chongqing Medicine, 2013, 42(28): 3425-3426. [王承志, 宁晖, 王咏梅, 等. 肺原发性淋巴瘤上皮样癌临床病理分析 [J]. 重庆医学, 2013, 42(28): 3425-3426.]
- [13] Han AJ, Xiong M. Clinicopathologic features and prognosis of lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung [J]. Chinese Journal of Pathology, 2001, 30(5): 328-331. [韩安家, 熊敏. 肺淋巴瘤上皮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.]