

宫颈淋巴上皮瘤样癌 1 例及相关文献复习

张方圆¹, 陈玉莹¹, 崔满华^{2*}

作者单位: 130000 吉林 长春, 吉林大学第二医院, 1. 研究生院; 2. 妇科

作者简介: 张方圆, 吉林大学第二医院研究生在读, 主要研究方向为妇科肿瘤

* 通信作者, E-mail: cuimanhua@126.com

【关键词】 宫颈癌; 原发淋巴上皮瘤样癌; EB 病毒; 人乳头瘤病毒

【中图分类号】R 737.33 【文献标志码】B 【文章编号】1674-4020(2021)06-092-03

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2021.06.21

1 病例资料

患者黄某, 女, 40 岁, 因“接触性出血 4 个月, 检查发现宫颈病变 7 d”于 2020 年 5 月 28 日入院。患者接触性出血 4 个月, 5 月 16 日就诊于长春中医药大学附属医院, 查人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 16 (+); TCT: 上皮细胞较少, 坏死较重; 宫颈活检, 5 月 21 日病理回报: 宫颈 (3、6、9、12 点) 黏膜上皮脱落, 间质见大批淋巴细胞弥漫性浸润, 其间可见异型大细胞, 空泡状核, 核仁明显, 细胞界限不清, 片状交织排列, 指状浸润, 结合形态学及免疫组化结果, 符合淋巴上皮瘤样癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix, LELC) (宫颈鳞癌特殊类型), 肿瘤组织内伴大量 T 淋巴细胞浸润, (宫颈 12 点) 慢性宫颈炎。建议就诊于我院。妇科检查: 外阴发育正常, 阴道通畅, 阴道穹隆未触及明显异常。宫颈增粗, 直径约 3 cm, 宫颈外口可见大小约 2.5 cm × 2.0 cm 不规则肿物, 质脆, 触之易出血。骶韧带及宫旁组织未触及明显增厚及短缩, 双附件区未触及明显异常。妇科彩超: 宫颈 3.2 cm × 2.9 cm, 回声不均, 内见少许血流。宫颈后唇见 1.8 cm × 1.8 cm 不均质略低回声, 形态尚规则, 界限尚清, 内无血流。盆腔核磁: 宫颈区见团块状等 T1 稍长 T2 信号影, 边缘清, 大小约 25 mm × 16 mm × 24 mm, DWI 呈等信号影, 病灶周围宫颈基质不完整, 增强后病灶有均匀强化, 左侧宫旁受侵, 双侧髂血管及腹股沟区未见明显直径 > 1 cm 的肿大淋巴结影。肿瘤标志物: 癌胚抗原、肿瘤相关抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA 125)、CA 199、鳞状上皮细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen, SCCA) 等均正常, 仅甲胎蛋白 (alpha fetal protein, AFP) 升高, 为 11.78 ng/mL。明确诊断: 宫颈癌 I B2 期。于 2020 年

6 月 1 日在全麻下行经腹广泛全子宫 + 双侧输卵管 + 盆腔淋巴结切除术 + 双侧卵巢悬吊术。术后病理 (800025): (宫颈) 结合形态及免疫组化染色结果支持 LELC, 浸润宫颈浅层, 没有明确的血管浸润; 阴道穹隆和子宫组织无癌; 子宫平滑肌瘤, 分泌型子宫内膜; 双侧输卵管未见癌; 左盆腔 (0/7)、右盆腔 (0/12)、左髂总 (0/3)、右髂总 (0/6) 淋巴结未见癌转移。pTNM 分期: T1b1N0Mx。患者术后 15 d, 生命体征平稳, 可自主排尿, 切口换药见切口愈合良好, 腹部引流管已拔除, 准予出院。患者术后未进行辅助性放化疗, 定期随访, 各项检查检验结果未见明显异常, 现术后 6 个月余, 随访未复发, 还将进行长期随访。

2 讨论

2.1 概述

LELC 常见于唾液腺、肺脏、鼻咽、皮肤、胸腺、胃、膀胱、子宫颈等部位。诊断主要根据病理形态学和免疫组化。在生殖道中, 这种肿瘤比较罕见, 多见于宫颈, 可能与 HPV 感染有关^[1-2], 也可见于生殖道其他部位, 包括外阴、阴道、卵巢、子宫内膜。据 WHO 统计, 宫颈癌是妇女第 4 大常见癌症, 以鳞癌最常见, 约占 80%。宫颈 LELC 是宫颈鳞癌的一种罕见亚型^[3], 对于不同肤色人种、妊娠结局、平均年龄、HPV 感染情况、疾病预后等方面均存在显著差异^[4]。

2.2 病因学与发病机制

宫颈 LELC 的病因及发病机制尚无定论, 但研究表明, LELC 是一种与 EB 病毒及 HPV 相关的未分化癌, HPV 和人类疱疹病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 在 LELC 发生和发展中可能存在协同作用。在 1 项涉及亚洲患

者的研究中,作者回顾了 1 个队列的 15 个病例,发现 LELC 患者组织样本中的 EBV 基因序列比宫颈鳞癌的对照组更多(73.3% vs 26.7%)^[5]。在 Andre Pinto 等^[6]的研究中,8 个 LELC 患者中有 7 个与 HPV 相关,最常见的亚型是 HPV 16,其次是 HPV 18 和 HPV 33,与一般宫颈癌最常见的 HPV 病毒株一致,而与其他解剖部位(例如鼻咽)的淋巴上皮瘤样癌相反。EBV 及 HPV 导致 LELC 的具体机制仍不清楚,但两者在一般类型宫颈癌发病的研究可提供参考依据。高危型 HPV 通过其 E 6、E 7 蛋白与 p 53 和 pRb 的相互作用影响细胞周期、凋亡和细胞黏附,EBV 也可能加速 HPV 基因组整合入宫颈细胞的基因组,从而增强被感染宫颈细胞的基因组不稳定性^[7]。也可通过在子宫颈中广泛表达的 C 3 d 补体受体转化宫颈细胞,使宫颈细胞对各种致癌刺激物更加敏感^[8]。另外,病毒单独或协同作用可诱导癌基因激活并促进上皮-间质转化,这也是癌症进展和转移的关键步骤之一^[9]。

2.3 临床特征

宫颈 LELC 的临床表现与一般的鳞状细胞癌基本相似。主要表现为接触性出血,伴或不伴腰腹疼痛、腰骶部坠胀感。妇科检查常常有少许血性白带,宫颈见菜花样肿物,也可有各种溃疡样病灶。病变区域质脆,触之易出血。辅助检查常包括妇科彩超及盆腔磁共振。

2.4 诊断

2.4.1 液基细胞学 LELC 的细胞形态学与良性和非典型鳞状和腺性宫颈病变相似,从而无法进行明确的细胞学诊断^[2]。但 LELC 细胞学仍存在一些特征:①存在多态性淋巴细胞和非典型上皮细胞,其中后者表现出明显的核增大(3~4 个中间细胞核),染色质细,胞质几乎不明显。②背景中存在不明确的肿瘤细胞边界、肿瘤细胞簇及大量淋巴样细胞^[10]。③肿瘤细胞背景及细胞簇内可见大量的淋巴细胞。④细胞角化不全,小核细胞增多,细胞间桥、角质化或腺体形成,这些特点有助于排除其他疾病^[10]。

2.4.2 病理学与免疫组化 LELC 的病理学特征包括:合体状生长模式,肿瘤细胞呈片状和巢状,伴密集的炎性细胞浸润,这些炎症细胞主要是小淋巴细胞,肿瘤细胞具有边缘不清、核大、染色质呈细颗粒状或透明、核仁变异明显、分化差等特点^[11]。

LELC 具有特异的免疫组化特征,在 LELC 的诊断中具有非常重要的作用。根据目前研究,LELC 细胞簇内见大量 CD 3⁺T 细胞、CD 20⁺B 细胞和 CD 8⁺T 细胞共存的 3 级淋巴结构^[12]。其中 CD 3⁺T 细胞占优势,其次是 CD 20⁺B 细胞,CD 20⁺B 细胞局限于肿瘤小叶周围的小簇中。CD 8⁺T 细胞主要分布于肿瘤小叶内、肿瘤小叶周围及整个肿瘤床,CD 4⁺T 细胞主要位于肿瘤小叶周围和整个肿瘤周围。还检测到单核细胞/巨噬细胞谱系中散在的 CD 68⁺和 CD 163⁺炎性细胞。CD 8⁺T

细胞是在肿瘤小叶中发现的唯一免疫细胞,因而被认为是真正的肿瘤浸润淋巴细胞^[12]。研究表明,3 级淋巴结构影响患者对 E 6 / E 7 疫苗的反应^[13]。另外,免疫组织化学法不同对 LELC 的诊断也会有所影响。

2.5 治疗

宫颈 LELC 分期通常较早,大多数为 FIGO 分期 I、II 期。治疗方式与一般宫颈鳞癌相同,早期患者主要手术治疗,晚期患者以放化疗相结合为主要治疗方式。由于该肿瘤与鼻咽癌相似,化疗常选择卡铂。培美曲塞、多西他赛和吉西他滨通常用作二线治疗。但有关研究表明,尽管 LELC 最初对治疗有反应,但肿瘤复发且反复发作,累积毒性的风险限制了长期使用^[14]。但总的来说,治疗效果优于其余类型宫颈癌。虽然宫颈 LELC 为低分化癌,在形态学上表现为较高侵袭性,但淋巴结转移率较低,预后优于其他类型鳞癌^[6]。其原因尚不清楚,有专家认为是由于肿瘤诱导了细胞免疫与体液免疫反应,也有人认为和肿瘤相关性抗原介导的宿主对淋巴细胞浸润的免疫反应相关。Philippe 等^[15]研究表明,LELC 组织中存在高比例的 CD 3⁺、CD 8⁺T 淋巴细胞,肿瘤外周存在 CD 4⁺T 细胞和 CD 20⁺B 细胞浸润,可以解释 LELC 的良好预后,淋巴细胞亚群之间在抑制肿瘤发展及转移中的机制需要进一步研究。

另外,免疫治疗在 LELC 的治疗中也具有重要意义。程序性死亡因子 1 配体(programmed death-1 ligand,PD-L1)的表达已在宫颈癌(鳞状细胞癌和腺癌)和宫颈上皮内瘤变病变中占很大比例^[6],但其在 LELC 中的状态未知,因为目前尚无研究。肺 LELC 的研究证实了 PD-L1 在 LELC 癌细胞中的表达,以及肺 LELC 对 PD-1 抑制剂 nivolumab 的良好治疗反应^[16]。Pinto 等^[6]的研究中,8 例患者中有 7 例在肿瘤细胞中显示 PD-L1 过表达,其中 3 例肿瘤显示阳性细胞的 50% 以上。这些 PD-L1 过表达的患者将来可能成为检查点抑制的候选者^[16]。其次,宫颈 LELC PD-L1 和 EBV 之间是否存在重要相互作用,有待进一步研究。

2.6 展望

宫颈 LELC 是宫颈癌的一种罕见病理类型,其治疗方案仍不完善,相信随着医疗事业的发展,诊疗会越来越规范,为更多的宫颈 LELC 患者带来福音。

【参考文献】

- [1] Hausen H Z. Papillomaviruses in the causation of human cancers—A brief historical account [J]. Virology, 2009, 384(2): 260-265.
- [2] Shi Y, Peng SL, Yang LF, et al. Co-infection of Epstein-Barr virus and human papillomavirus in human tumorigenesis [J]. Chin J Cancer, 2016, 35: 16.
- [3] Martorell MA, Julian JM, Calabuig C, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix [J]. Arch Pathol Lab Med, 2002, 126(12): 1501-1505.
- [4] Takai N, Nakamura S, Goto K, et al. Lymphoepithelioma-like

- carcinoma of the uterine cervix [J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 280 (5): 725-727.
- [5] Lloyd I, B Chadwick. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix; Cytomorphologic features and diagnostic pitfalls by liquid-based cytology [J]. Diagn Cytopathol, 2018, 46 (5): 443-446.
- [6] Pinto A, Huang M, Nadji M, et al. 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] Al A E. EGF-receptor signaling and epithelial-mesenchymal transition in human carcinomas [J]. Frontiers in Bioscience, 2012, 4 (2): 671-684.
- [8] Saloua K, Sarra O, Mongia A, et al. Correlation between ebv co-infection and HPV16 genome integrity in Tunisian cervical cancer patients [J]. Brazilian Journal of Microbiology, 2012, 43 (2): 744-753.
- [9] Heeren AM, Punt S, Gaarenstroom KN, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix [J]. Mod Pathol, 2016, 29 (7): 753-763.
- [10] Yun HS, Lee SK, Yoon G, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix [J]. Obstetrics and Gynecology Science, 2017, 60 (1): 118-123.
- [11] Goebel EA, Vidal A, Matias-Guiu, et al. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future [J]. Virchows Archiv, 2018, 472 (6): 885-896.
- [12] Yordanov A, Karamanliev M, Karcheva M, et al. Single-center study of lymphoepithelioma-like carcinoma of uterine cervix over a 10-year period [J]. Medicina, 2019, 55 (12): 780.
- [13] Bienfait L, D'Haene N, Catteau X, et al. PIK3CA and p53 Mutations by Next Generation Sequencing in Lymphoepithelioma-Like Carcinoma of the Endometrium [J]. Case Rep Pathol, 2018, 2018: 5894589.
- [14] 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.
- [15] Philippe A, Rassy M, Craciun L, et al. Inflammatory stroma of lymphoepithelioma-like carcinoma of the cervix; Immunohistochemical study of 3 cases and review of the literature [J]. Int J Gynecol Pathol, 2018, 39 (5): 482-487.
- [16] Kazunori Haga, Toshiaki Aoyagi, Akira Kashiwagi, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the renal pelvis [J]. Int J Urol, 2007, 14 (9): 851-853.

(收稿日期: 2020-11-02 编辑: 向晓莉)

(上接第 91 页)

- [15] Mohd-Zin SW, Marwan AI, AbouCMK, et al. Spina bifida: pathogenesis, mechanisms, and genes in mice and humans [J]. Scientifica, 2017: 5364827.
- [16] Findley TO, Tenpenny JC, O Byrne MR, et al. Mutations in folate transporter genes and risk for human myelomeningocele [J]. American Journal of Medical Genetics Part A, 2017, 173 (11): 2973-2984.
- [17] Shah RH, Northrup H, Hixson JE, et al. Genetic association of the glycine cleavage system genes and myelomeningocele [J]. Birth Defects Research Part A-Clinical and Molecular Teratology, 2016, 106 (10): 847-853.
- [18] Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, et al. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans [J]. Human Molecular Genetics, 2012, 21 (7): 1496-1503.
- [19] Merello E, Mascelli S, Rasó A, et al. Expanding the mutational spectrum associated to neural tube defects: literature revision and description of novel VANGL1 mutations [J]. Birth Defects Research Part A-Clinical and Molecular Teratology, 2015, 103 (1): 51-61.
- [20] 孙丹, 范余娟, 徐红, 等. 子宫内膜癌中人类乳腺癌易感基因 1 微卫星不稳定性及其与临床病理的关系 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31 (22): 3717-3719.
- [21] 赵宁, 雷勇. 子宫内膜癌组织中 HIF-1 α 、BRCA1 表达变化及其与临床病理特征、预后的关系 [J]. 山东医药, 2018, 58 (18): 69-71.
- [22] Waes JG, Finnell RH. Importance of model organisms in understanding the biology and genetic basis of human nonsyndromic neural tube defects [J]. Teratology, 2001, 64 (4): 177-180.

(收稿日期: 2020-07-28 编辑: 舒砚)