

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 16.09.2020
Принята к печати 15.10.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-134-138

Случай лимфоэпителиоидной карциномы у подростка

М.Е. Перминова, Г.С. Овсянникова, Л.Л. Казакова, А.В. Пшонкин, И.В. Сидоров, В.П. Бондаренко, А.И. Карачунский, Н.В. Жуков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Перминова Маргарита Евгеньевна,
врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: margarita.perminova@fccho-moscow.ru

В статье приведено описание клинического случая 17-летней пациентки с EBV-позитивной лимфоэпителиомоподобной карциномой лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства. Клиническое наблюдение представляет собой интерес с точки зрения редкости встречаемости данного диагноза, особенно у пациентов подросткового возраста, а также неклассической локализации опухоли, наличия отягощенного инфекционного анамнеза и аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный гепатит, болезнь Крона), отсутствия унифицированного протокола лечения данного вида опухоли. Пациентка и ее законные представители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: лимфоэпителиомоподобная карцинома, подростки, недифференцированная назофарингеальная карцинома

Перминова М.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 134–138. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-134-138

A case report of lymphoepithelioma-like carcinoma in an adolescent

M.E. Perminova, G.S. Ovsyannikova, L.L. Kazakova, A.V. Pshonkin, I.V. Sidorov, V.P. Bondarenko, A.I. Karachunskiy, N.V. Zhukov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Here we report a case of EBV-positive lymphoepithelioma-like carcinoma of the abdominal and retroperitoneal lymph nodes in a 17-year-old girl. This case is of special interest because of the rarity of the diagnosis (especially in adolescents), the unusual location of the tumor, the patient's history of infections and autoimmune diseases (autoimmune hepatitis, Crohn's disease) and the absence of standard treatment guidelines for this tumor. The patient and her legal representatives gave their consent to the use of the patient's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: lymphoepithelioma-like carcinoma, teenagers, undifferentiated nasopharyngeal carcinoma

Perminova M.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 134–138. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-134-138

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 16.09.2020

Accepted 15.10.2020

Correspondence:

Margarita E. Perminova,
a hematologist at the Dmitry Rogachev National
Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: margarita.perminova@fccho-moscow.ru

В 1921 г. К. Регард и А. Шминке независимо друг от друга описали опухоль, состоящую из ретикулярной ткани и эпителиального ретикулома в сочетании с лимфоидными элементами, что легло в основу названия этого новообразования – «лимфоэпителиома» [1].

Лимфоэпителиомоподобная карцинома (ЛЭК) – это редкое злокачественное новообразование, морфологические черты которого идентичны недифференцированной назофарингеальной карциноме (ННК), но локализуется ЛЭК вне носоглотки. При гистологическом исследовании можно отметить массивную инфильтрацию лимфоцитов как в самой опухоли, так и в окружающей ее строме. Опухолевые клетки могут располагаться в виде гнезд или изолировано. Они слабо дифференцированы и характеризуются нечеткими цитоплазматическими границами и синцитиальной структурой роста [2, 3].

Описана взаимосвязь вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и некоторых эпителиальных опухолей, таких

как ЛЭК и ННК. Считается, что ВЭБ вовлечен в патогенез развития ЛЭК в 4 анатомических областях: желудок, слюнные железы, легкие и тимус, так как все эти органы являются производными первичной кишки. Поскольку ВЭБ обычно поражает эпителиальные клетки ротоглотки и слюнных желез, это может объяснять возникновение ассоциированных с данным вирусом карцином в этих областях. Замечено, что существует взаимосвязь между расовыми и/или географическими факторами и возникновением ЛЭК в легких и слюнных железах [1]. В частности, данная ассоциация описана среди азиатского населения [4].

В статье приведено описание клинического случая ЛЭК у 17-летней пациентки, демонстрирующее крайне редкое злокачественное образование с нетипичной локализацией. Пациентка и ее законные представители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка К., 17 лет, славянской национальности, рождена от неотягощенной беременности и родов. Наследственный анамнез не отягощен, родители не состоят в родстве.

У пациентки обращал на себя внимание отягощенный инфекционный анамнез. В дошкольном возрасте отмечались частые обструктивные бронхиты, в школьном возрасте – рецидивирующие тонзиллиты (1 раз в месяц), однократный случай рожистого воспаления голени, далее присоединились эпизоды фебрилитета без выявленного очага инфекции.

В возрасте 13 лет появились жалобы на эпизоды жидкого стула, по поводу чего получала симптоматическую терапию. В 16 лет на основании данных, полученных при проведении колоноскопии и гистологического исследования, был установлен диагноз: болезнь Крона. Получала терапию месалазином, на фоне чего симптомы болезни Крона полностью купированы.

Через несколько месяцев отмечено стойкое 3-кратное повышение печеночных трансаминаз в сыворотке крови. Вирусные гепатиты были исключены. Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, которое выявило неоднородный участок в воротах печени, размерами 1,56 × 1,71 см. Заподозрено новообразование в печени. Эластография выявила фиброз печени III степени по шкале METAVIR. Исследование альфа-фетопротейна не показало патологии. На основании лабораторных исследований (повышение титра антител к цитоплазме нейтрофилов с перинуклеарным типом свечения и антинуклеарного фактора на клеточной линии HEp-2 с цитоплазматическим фибриллярным типом свечения) диагностирован аутоиммунный гепатит.

В дальнейшем выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ), по данным которой выявлены объемные образования на границе IVa–IVb сегментов печени (35 × 25 × 27 мм), увеличение лимфатических узлов (ЛУ) в воротах печени (конгломерат ЛУ до 65 × 46 мм) и около головки поджелудочной железы (50 × 35 × 29 мм) (рисунок 1).

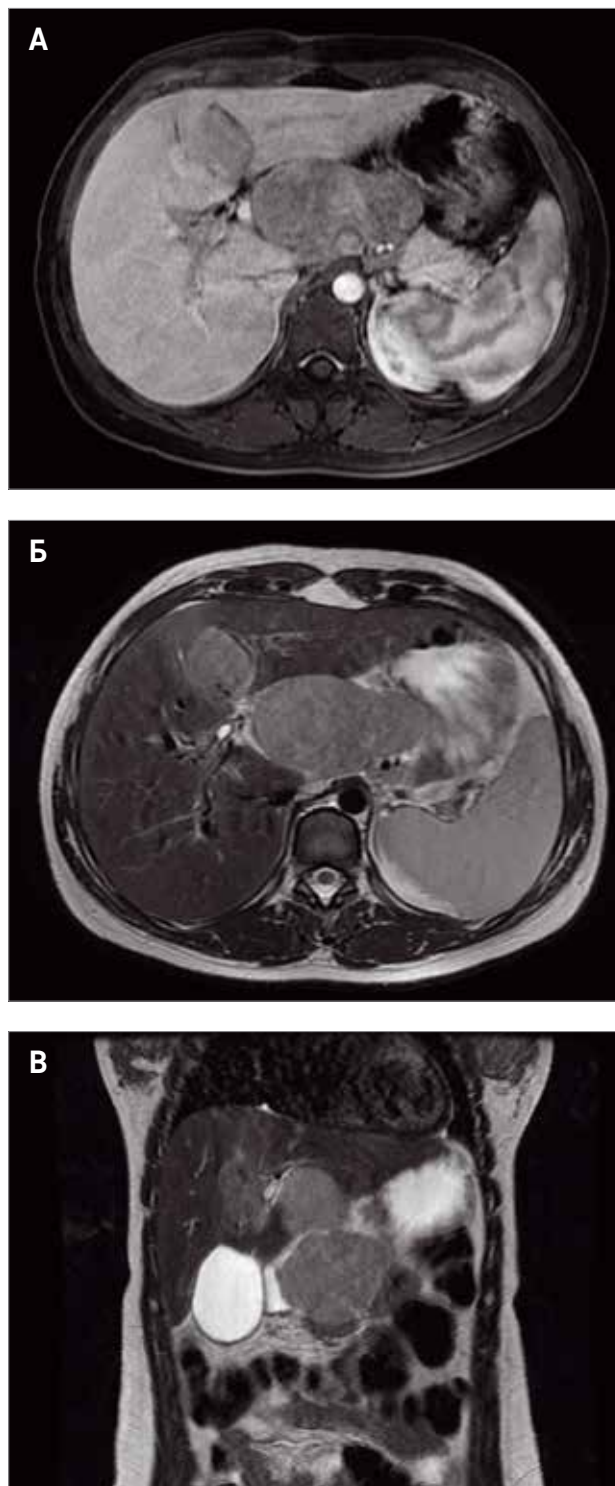
В больнице по месту жительства выполнены лапаротомия и биопсия новообразования. Материал пересматривался в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. По результатам гистохимического исследования выявлена ткань ЛУ с метастазом крупноклеточной анаплазированной опухоли, элементы которой лежат некрупными пластами. Патологические клетки с обильной амфифильной цитоплазмой, крупными ядрами с ядрышком. Опухоль экспрессирует рапСК, ЕМА, INI1, CAM5. Проведена нефлуоресцентная *in situ*

гибридизация с зондом EBER – выявлен геном ВЭБ во всех патологических элементах. Заключение: морфологическая картина соответствует метастазу

Рисунок 1

МРТ органов брюшной полости: А – образования на границе IVa–IVb сегментов печени. Т1-взвешенное изображение (T1-ВИ), аксиальный срез, после контрастного усиления; Б – T2-ВИ с жироподавлением в аксиальной проекции; В – T2-ВИ во фронтальной проекции

Figure 1
Abdominal MRI: A – masses at the border of the IVa and IVb liver segments, post-contrast axial T-weighted image (T2-WI); Б – axial fat-suppressed T2-WI; В – coronal T2-WI



либо назофарингеальной карциномы, либо ЛЭК тимуса (рисунок 2).

По данным международной литературы, для гистологического типа опухоли, верифицированного у пациентки, наиболее типично наличие первичного очага в носоглотке, тимусе, легком или реже в печени. По результатам компьютерной томографии (КТ) данных за наличие новообразования в носоглотке, головном мозге, мягких тканях шеи и в средостении не получено, однако выявлены единичные субплевральные очаги в S8 сегментах легких.

Для оценки распространенности процесса проведена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ, которая показала наличие гиперметаболического образования в печени, висцеральную, забрюшинную и внутригрудную лимфаденопатию с высокой метаболической активностью, субплевральные очаги в легких метаболически неактивные.

Для дальнейшего обследования и лечения пациентка была госпитализирована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Учитывая возраст пациентки, крайне редкую встречаемость данного вида опухоли, отсутствие верифицированного первичного очага, распространенное поражение внутригрудных ЛУ и ЛУ брюшной полости, сопутствующие аутоиммунные осложнения, а также отягченный инфекционный анамнез, было

заподозрено течение лимфопролиферативного заболевания на фоне первичного иммунодефицитного состояния (ПИДС). Принято решение о проведении повторной биопсии конгломерата ЛУ и печени.

По данным гистологического исследования подтвержден диагноз ЛЭК, экспрессия PDL1 – 100%. Во фрагменте печеночной паренхимы рост опухоли не выявлен; некрозы отсутствуют, как и внутريدольковая дегенерация гепатоцитов и очаговые некрозы.

Для исключения ПИДС проведено исследование субпопуляций лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов сыворотки, которое не показало значимых отклонений. Выявлено умеренное повышение Т-лимфоцитов (CD3⁺), что не является специфичным. Определение ДНК ВЭБ методом полимеразной цепной реакции в крови выявило 6400 копий/мл. Молекулярно-генетическое исследование для исключения иммунологических синдромов, а также генов предрасположенности к опухолевым заболеваниям методом геномного секвенирования нового поколения (полноэкзомное секвенирование) патологических вариантов не выявило.

На основании проведенного лабораторного и инструментального обследования пациентке установлен диагноз: ВЭБ-позитивная ЛЭК ЛУ брюшной полости и забрюшинного пространства.

Утвержденного стандарта лечения в силу редкости заболевания не существует. Однако,

Рисунок 2

Морфологическая картина ткани ЛУ с метастазом крупноклеточной анаплазированной опухоли: А – реакция с EBER, × 10; Б – реакция с EBER, × 20; В – окраска гематоксилином и эозином, × 10; Г – окраска гематоксилином и эозином, × 20; Д – реакция с антителами к панцитокератину, × 10

Figure 2

Morphology of lymph node tissue with a metastasis of an anaplastic large cell tumor: А – EBER *in situ* hybridization, × 10; Б – EBER *in situ* hybridization, × 20; В – hematoxylin & eosin staining, × 10; Г – hematoxylin & eosin staining, × 20; Д – immunohistochemistry with antibodies to pan cytokeratin, × 10

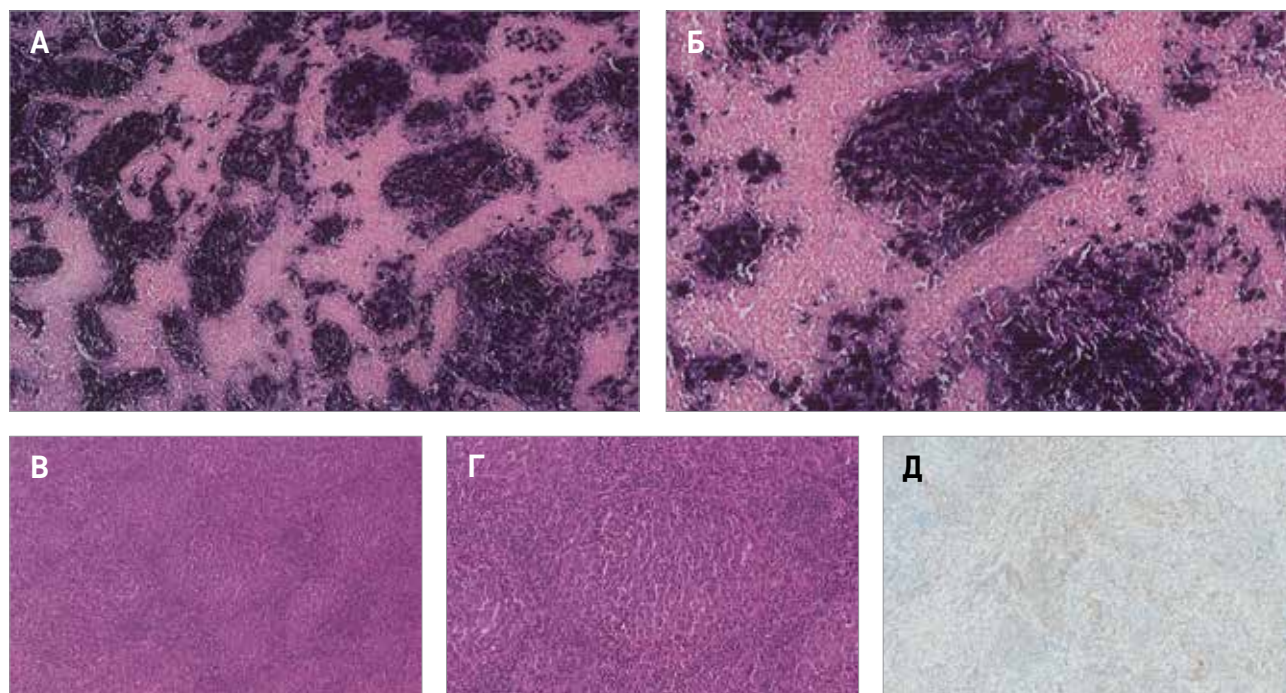
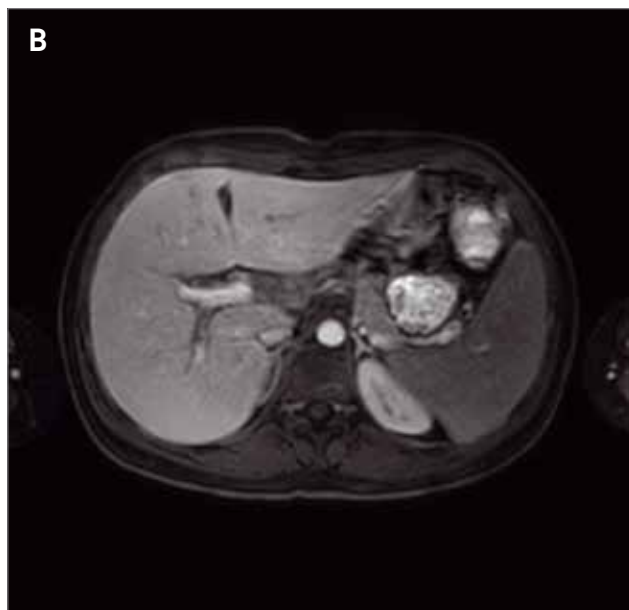
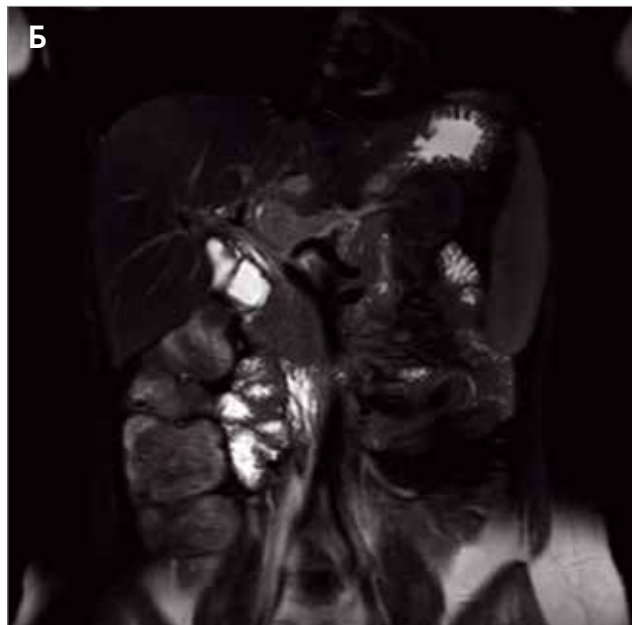


Рисунок 3

МРТ органов брюшной полости в динамике. Выявлено уменьшение объема опухоли на 88% по сравнению с инициальным исследованием: А – Т2-ВИ в аксиальной проекции; Б – Т2-ВИ с жироподавлением во фронтальной проекции; В – Т1-ВИ после контрастного усиления в аксиальной проекции

Figure 3

Follow-up abdominal MRI: tumor size reduction by 88% in comparison with the baseline: A – axial T2-WI; Б – coronal fat-suppressed T2-WI; В – post-contrast axial T1-WI



учитывая эпителиальное происхождение опухоли и ассоциацию с ВЭБ, и исходя из литературных данных об эффективности химиотерапии в составе гемцитабина и цисплатина при диссеминированной назофарингеальной карциноме и ЛЭК легкого выбран режим: гемцитабин 1000 мг/м² (1-й и 8-й дни) + цисплатин 80 мг/м² (1-й день), суммарно 4 курса [4].

После 4 курсов химиотерапии для оценки ответа на проведенное лечение выполнено контрольное обследование в объеме МРТ брюшной полости, по результатам которого отмечено уменьшение объема опухоли на 88% (рисунок 3).

Учитывая хороший ответ на проведенную химиотерапию, а также основываясь на ранее опубликованных данных международных исследований об эффективности лучевой терапии [5], принято решение о проведении лучевой терапии на область остаточной ПЭТ-позитивной опухоли в разовой очаговой дозе 1,8 Гр до суммарной очаговой дозы 32,4 Гр. В качестве поддерживающей терапии планируется применение интерферона-β в дозе 100 000 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю в течение 6 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приведенное клиническое наблюдение представляет интерес не только с точки зрения редкости данного диагноза, но еще и в связи с неклассической локализацией опухоли, молодым возрастом пациентки, а также отягченным инфекционным анамнезом, наличием ВЭБ и аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный гепатит и болезнь Крона).

Н.Р. Fischer и D. Goltz описали редкую возможность возникновения ВЭБ-ассоциированной ЛЭК в печени [6], однако в приведенном клиническом случае при гистологическом исследовании биоптата участка печени, измененного по данным МРТ, рост опухолевых клеток не обнаружен, наличие ЛЭК выявлено только в ткани конгломерата ЛУ ворот печени.

К четко очерченным ПИДС, при которых отмечается высокая восприимчивость к ВЭБ и склонность к развитию неопластических процессов, относятся

наследственный дефицит CD70, дефицит CD27 и общая вариабельная иммунная недостаточность [7]. Считается, что путь CD70–CD27 является критическим компонентом ВЭБ-специфического Т-клеточного иммунитета и в более общем плане – для иммунного надзора за В-клетками, а также может быть мишенью для иммунотерапии В-клеточных злокачественных новообразований [8]. Общая вариабельная иммунная недостаточность характеризуется снижением синтеза антител классов IgG, IgA и/или IgM вследствие дефицита В-лимфоцитов и плазматических клеток. Однако у нашей пациентки данных за наличие четко очерченного иммунодефицита не получено.

На примере приведенного клинического случая мы видим эффективность схемы химиотерапии, используемой в лечении диссеминированной назофарингеальной карциномы в составе гемцитабина и цисплатина, что подтверждает ее единое происхождение с ЛЭК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распознавание этой редкой гистологической формы карциномы важно не только с точки зрения

диагностики, но и с позиции клинического и прогностического значения. Следует подчеркнуть, что трудности диагностики подобных опухолей приводят к тому, что некоторые из них остаются незамеченными вовремя в повседневной практике. Для адекватной диагностики ЛЭК редких локализаций должен быть применен весь спектр современных методов диагностики.

Накопление пациентов с данным видом опухоли позволит разработать эффективный протокол терапии, улучшить диагностику заболевания и выживаемость больных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Perminova M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-9197>

Ovsyannikova G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8880-9266>

Kazakova L.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Sidorov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

Bondarenko V.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3937-8855>

Karachunskiy A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Zhukov N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Литература

- Hsu J., Glaser S. Epstein–Barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. Elsevier 2000; 34 (1): 27–53.
- Iezzoni J.C., Gaffey M.J., Weiss L.M. The Role of Epstein–Barr Virus in Lymphoepithelioma-like Carcinomas. Am J Clin Pathol 1995; 103 (3): 308–15.
- [Электронный ресурс] URL: <https://www.uptodate.com/contents/search>. Дата обращения 16.09.2020.
- Hong S., Liu D., Luo S., Fang W., Zhan J., Fu S., et al. The genomic landscape of Epstein–Barr virus-associated pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma. Nat Commun 2019; 10 (1): 3108.
- Kaidar-Person O., Kuten A., Billan S. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the salivary gland: is radiotherapy alone adequate? Case Rep Otolaryngol 2011; 2011: 618650. DOI: 10.1155/2011/618650
- Solab W., Tannapfel A. Histopathologie und Leberbiopsie des hepatozellulären. Viszeralmedizin 2019; 29: 78–83.
- Abolhassani H., Edwards E.S., Ikinogullari A., Jing H., Borte S., Bugert M., et al. Combined immunodeficiency and Epstein–Barr virus-induced B cell malignancy in humans with inherited CD70 deficiency. J Exp Med 2017; 214 (1): 91–106. DOI: 10.1084/jem.20160849
- Izawa K., Martin E., Soudais C., Brunneau J., Boutboul D., Rodriguez R., et al. Inherited CD70 deficiency in humans reveals a critical role for the CD70–CD27 pathway in immunity to Epstein–Barr virus infection. J Exp Med 2017; (1): 73–89 DOI: 10.1084/jem.20160784