

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.04.014

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191022.1149.004.html>(2019-10-23)

间皮瘤误诊为结核 1 例及文献复习

孙伟,毛青[△]

(陆军军医大学第一附属医院感染病科,重庆 400038)

[摘要] **目的** 探讨恶性腹膜间皮瘤的诊断及治疗策略。**方法** 介绍 1 例腹膜间皮瘤的诊治经过,总结目前恶性腹膜间皮瘤的诊断及治疗进展。**结果** 患者被误诊为结核,后经腹腔镜活检得到确诊。术后病理示:免疫组织化学染色 CK(+),阳性对照(+),CR(+),D2-40(+),阳性对照(+),CK5/6(+),阳性对照(+),CK7 散在(+),阳性对照(+),Ki67 阳性细胞数 15%,阳性对照(+),WT1(+),阳性对照(+),P53 灶性(+),阳性对照(+),P63(-),阳性对照(+),CK20(-),阳性对照(+),CDX-2(-),阳性对照(+).**结论** 恶性腹膜间皮瘤诊断中一定要注意与腹腔结核鉴别,目前首选的治疗方法仍然是细胞还原手术联合腹腔热化疗。

[关键词] 间皮瘤;腹膜;结核;误诊**[中图分类号]** R735.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)04-0573-04

Mesothelioma misdiagnosed as tuberculosis: 1 case report and literature review

SUN Wei, MAO Qing[△]

(Department of Infectious Disease, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, 400038, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnosis and treatment of malignant peritoneal mesothelioma. **Methods** To recommend the diagnosis and treatment of 1 case of malignant peritoneal mesothelioma, than summarize the diagnosis and treatment of malignant peritoneal mesothelioma. **Results** The patient was misdiagnosed as tuberculosis and confirmed by laparoscopic biopsy later. Postoperative pathology: immunohistochemical staining CK (+), positive control (+), CR (+), D2-40 (+), positive control (+), CK5/6 (+), positive control (+), CK7 scattered (+), positive control (+), Ki67 positive cells 15%, positive control (+), WT1 (+), positive control (+), P53 focal (+), positive control (+), P63 (-), positive control (+), CK20 (-), positive control (+), CDX-2 (-), positive control (+). **Conclusion** The diagnosis of malignant peritoneal mesothelioma must be differentiated from abdominal tuberculosis. The current preferred treatment is still cell reduction surgery combined with intraperitoneal thermochemotherapy.

[Key words] mesothelioma; peritoneum; tuberculosis; diagnostic errors

恶性腹膜间皮瘤(MPM)是一种非常罕见的恶性肿瘤,症状的非特异性导致 MPM 不能在早期得到诊断,就诊时已较晚,且容易误诊。本文就 MPM 误诊为腹腔结核的病例进行报道,并对 MPM 的研究进展进行文献复习。

1 临床资料

患者于 2016 年 7 月因出现 1 次血尿到四川某医院就诊,行超声检查提示腹水,肝功正常,未予重视。2017 年 2 月患者无明显诱因出现腹胀不适,伴胸闷,偶有咳嗽、咳痰,为白色黏痰,未予重视,2017 年 4 月初患者尿量减少,于 4 月 6 日到四川某三甲医院就

诊,门诊查超声提示胸腔积液、腹水,住院治疗,入院后完善相关检查,PET/CT 提示“右侧膈顶胸膜壁稍高密度结节,系膜、大网膜弥漫性增厚、粘连,前述病灶糖代谢增高,考虑结核可能”,予间断抽胸腔积液、腹水,自 4 月 20 日予“异烟肼、利福喷汀、乙胺丁醇、吡嗪酰胺”抗结核治疗,患者胸腔积液、腹水减少后于 4 月 26 日出院,出院后仍出现腹胀、胸闷,5 月 22 日再次抽胸腔积液、腹水,为进一步诊治,患者于 6 月 2 日到成都某医院住院,入院后予胸腔、腹腔置管引流,并予“亚胺培南西司他丁”抗感染,住院期间胸腔积液和腹水送四川某三甲医院行细胞学检查提示不排除

间皮源性肿瘤之可能。患者胸腔积液减少后于 6 月 20 日出院,出院后因上述症状再次于 7 月 25 日到四川某医院住院,入院后查乙肝病毒: 4.99×10^3 IU/mL,予“恩替卡韦”抗病毒,并加用“泼尼松 30 mg 口服 1 次/天”治疗,患者上述症状好转后于 7 月 29 日出院,出院后继续服用药物抗结核、抗病毒及“强的松”治疗,患者腹胀仍有逐渐加重,偶有胸闷不适,为进一步诊治,患者于 8 月 30 日到本院感染科住院治疗。入院后继续抗结核治疗,“强的松”逐渐减量。入院当日在超声定位下行腹水穿刺检查,腹水为深黄色黏稠状,抽取过程较费力,腹水常规:腹水李凡它试验阳性 \uparrow 、腹水细胞总数 6.470×10^9 /L、腹水白细胞数 4.640×10^9 /L、腹水单核细胞百分率 17.00%、腹水多核细胞百分率 76.00%、腹水间皮细胞百分率 9.00%;腹水生化检查:清蛋白(Alb)9.96 g/L、葡萄糖(GLU)0.71 mmol/L、腺苷酸脱氨酶(ADA)25.00 U/L、乳酸脱氢酶(LDH)2 024.30 IU/L;腹水乳糜试验阴性;腹水脱落细胞学检查:腹水查见少量散在分布的上皮样细胞,有一定异型性,结合免疫表型倾向为间皮来源。综合患者病史及相关检查结果,考虑间皮瘤可能性大,征得患者及家属同意,经普外科会诊后表示可行腹腔镜检查。腹腔镜常规探查见:肝脏、胆囊、胃、脾脏、胰腺、全部小肠及结肠等脏器表面及壁腹膜表面分布大量密集型灰白色米粒大小肿瘤样结节,全部小肠及结肠被肿瘤样结节粘连包裹,触之易出血,无法分离,盆腔、腹膜返折及直肠上段表面同样满布大量密集型灰白色米粒大小肿瘤样结节。术后病理示:免疫组织化学染色 CK(+),阳性对照(+),CR(+),D2-40(+),阳性对照(+),CK5/6(+),阳性对照(+),CK7 散在(+),阳性对照(+),Ki67 阳性细胞数 15%,阳性对照(+),WT1(+),阳性对照(+),P53 灶性(+),阳性对照(+),P63(-),阳性对照(+),CK20(-),阳性对照(+),CDX-2(-),阳性对照(+),腹膜结节符合恶性间皮瘤。确诊为间皮瘤,患者于 2017 年 9 月 22 日自动出院。

2 讨 论

MPM 是一种非常罕见的浆膜恶性肿瘤,预后不良,1908 年 MILLER 和 WYNN 报道。流行病学研究发现,接触石棉是 MPM 的主要病因,约 80% 的 MPM 患者有石棉暴露史。

在所有恶性间皮瘤中,胸膜间皮瘤比 MPM 更常见,据估计,7%~30% 间皮瘤病例来源于腹膜^[1]。胸膜间皮瘤与 MPM 存在流行病学差异,MPM 的诊断中位年龄(63 岁 *vs.* 71 岁)较胸膜间皮瘤早。男性胸膜间皮瘤多见,女性多见 MPM。女性患者的 MPM 也经常发生在比男性患者更年轻的年龄,与石棉暴露

无关的 MPM 病例发生率较高。此外,与胸膜间皮瘤潜伏期(30~40 年)相比,MPM 中石棉暴露与间皮瘤发生潜伏期较短(20 年)。石棉暴露与 MPM 的关系比胸膜间皮瘤弱(33%~50% *vs.* 80%),但这并不意味着石棉暴露可以忽略不计,它仍然是最明确的危险因素^[2]。该患者为出租车司机,无明确石棉接触史。

MPM 的扩散性明显大于浸润性,症状与肿瘤在腹腔内的扩散程度有关,最常见的症状是腹痛和腹胀,其发生在 30%~50% 以上的患者,上述症状主要与腹水有关,但也可能与发生肠梗阻相关。其他症状包括体质量减轻、腹部肿块、厌食和新发的腹壁疝^[3]。

当患者出现腹痛和腹胀时,CT 检查作为诊断影像学的一线方式被广泛接受。由于 MPM 的扩散较广泛而不是浸润性的,病灶弥漫性分布在整个腹腔应该引起对 MPM 的怀疑。另一方面,未发现原发肿瘤部位,未见明显肿大淋巴结,未见器官转移(如肝脏),仍需考虑 MPM 的诊断。大多数患者有腹水表现,其他表现包括大网膜或肠系膜结节、增厚或肿块。虽然 MRI 可以更准确地估计疾病情况,但其诊断价值尚未明确,PET 或 PET/CT 的作用尚不明确。由于结核性腹膜炎的 CT 表现与间皮瘤相似,该患者尽管行 CT 及 PET/CT 检查均未能明确诊断。

MPM 目前在组织病理学诊断中存在一些挑战^[4]。首先,充分的临床信息对于病理来说是至关重要的,临床医生至少要考虑到诊断 MPM 的可能性。形态学上主要有 3 种亚型,即上皮样亚型、肉瘤样亚型及双相亚型,但其变异数量令人困惑,多形性、蜕膜样、小的、空泡的和透明的细胞变异也被描述。由于 MPM 肿瘤细胞染色几乎总是使用泛细胞角蛋白标记物,病理医生很容易做出转移癌的诊断。TANDON 等^[5]对 244 例 MPM 的研究发现,最敏感的免疫组织化学标志物为 calretinin(100%)、WT1(94%)和 CK5/6(89%)。在 80% 的病例中,D2-40 呈阳性。虽然这些标记物是敏感的,但没有一个可以被认为是 100% 特异性的。虽然可以发现大量间皮细胞的存在,但这些细胞的恶性特征并不总是很明显,这就限制了腹水检验的有效性。随着强大的肿瘤抑制因子 BRCA-相关蛋白 1(BAP1)免疫组织化学的出现,这一局面发生了一定的变化。BAP1 定位于细胞核和细胞质,在细胞核中,BAP1 通过同源重组调控 DNA 修复^[6],BAP1 表达缺失支持恶性肿瘤的诊断。

由于淋巴结和转移性播散的发生率较低,MPM 不适合典型的 TNM 分期系统。YAN 等^[7]提出了一种基于腹膜受累程度(T)、腹腔内淋巴结转移(N)和腹腔外转移(M)程度的分期体系。T 期通过计算腹膜癌病指数(PCI)确定。PCI 对腹部疾病的程度进行

了编码:对腹腔的 9 个象限以及小肠和肠系膜的 4 个部分进行 0 分(无严重疾病)到 3 分(广泛性疾病)的评分。所提出的 TNM 分期系统将 PCI 分为四分位数(1~10, 11~20, 21~30, >30)来代替 T 分期 1~4。在此基础上,根据生存期进行分期, $T_1N_0M_0$ 患者的 5 年生存率为 87%,为 I 期; $T_2N_0M_0$ 或 $T_3N_0M_0$ 患者的 5 年生存率为 53%,为 II 期; T_4M_0 和(或) M_1 疾病患者的 5 年生存率同样较低(29%),属于 III 期。

随着外科技术的进步,细胞还原手术(CRS)作为一种可能延迟或阻止侵袭性局部扩散的手术方式得到了广泛的研究。大量的文献已经证明了 CRS 联合化疗的有效性,目前已采用多种化疗给药方法。腹腔热化疗(HIPEC)是在手术过程中进行的,而常规的术后早期化疗(EPIC)是在 CRS 完成后进行的(最早在术后第 1 天,持续 7 d)。序贯化疗(SIC)可在腹腔内或全身进行,可在术后即刻或术后任何时间进行^[8]。CRS 和 HIPEC 已成为部分 MPM 患者首选的初始治疗方案,研究表明,CRS + HIPEC 组 5 年生存率为 50.0%,根治性手术和化疗组 5 年生存率为 75.0%,与放疗($P=0.008$)、化疗联合放疗($P=0.043$)、手术、化疗联合放疗($P=0.039$)以及姑息性手术($P=0.009$)相比,根治性手术联合化疗的生存率显著延长^[9]。

对于无法手术或希望进行非手术治疗的患者,系统治疗是另一种治疗方法。两项研究报道了培美曲塞单独或联合顺铂治疗 MPM 的疗效,结果显示,培美曲塞单独或联合顺铂治疗 MPM 的中位生存期为 8.7 个月,而接受顺铂治疗的患者中位生存期为 13.1 个月,反应率为 26%,疾病控制率为 71.2%^[10-11]。用卡铂代替顺铂的疗效相似,有效率为 24%,疾病控制率为 76%。卡铂的耐受性往往优于顺铂,因此该方案已被建议用于姑息性治疗和老年患者^[12]。

分子和免疫治疗方面,MPM 中的靶向分子通路逐渐被认识,一项令人兴奋的发现是在一小部分 MPM 患者中显示了间变性淋巴瘤激酶(ALK)的重排^[13],希望至少这一小部分患者能够从 ALK 抑制剂的治疗中获益。第一代酪氨酸激酶抑制剂在 MPM 中对表皮生长因子受体(EGFR)没有显示任何显著的活性。相比之下,血管激酶抑制剂 nintedanib 和人源化的 VEGF 抗体 bevacizumab 联合应用顺铂和培美曲塞,可提高 MPM 患者的无进展生存率^[14]。免疫检查点抑制剂包括 CTLA4 抗体(tremelimumab 和 ipilimumab)和 PD-1 抗体(avelumab 和 durvalumab),目前正在相关间皮瘤试验中进行深入研究。BUENO 等^[15]最近对 MPM 进行了全面的基因组分析,发现了复发性基因突变(尤其是 BAP1、NF2、TP53 和

SETD2)、基因融合以及由于剪接体的亚基 SF3B1 发生突变时的剪接改变。越来越多的证据表明,剪接改变和剪接体突变是癌症进展和转移的重要参与者。基于以上发现,SCIARRILLO 等^[16]研究了剪接作为 MPM 中一个新的潜在治疗靶点的作用,结果表明,剪接因子基因在 MPM 的表达高于正常间皮瘤组织,剪接因子 SF3B1 的过表达与较差的临床结果相关,其体内调节可能成为 MPM 的一种新的治疗方法。

综上所述,MPM 是一种非常罕见且预后不良的恶性肿瘤,通常是在腹部影像学检查、腹腔镜或开腹手术中偶然发现,诊断 MPM 仍然具有挑战性,症状的非特异性导致 MPM 不能在早期得到诊断,就诊时已较晚,且容易误诊,诊断中 MPM 一定要注意与腹腔结核鉴别,诊断性抗结核治疗注意评估疗效,并力求取得病理学证据。最近引入的免疫组织化学标记物 BAP1 不仅有助于诊断,而且有助于区分良性间皮增生和 MPM,应考虑对年轻患者或有相关家族史的患者进行种系 BAP1 突变检测。目前首选的治疗方法仍然是 CRS 联合 HIPEC。最近描述的 ALK 重排在少数患者中可以受益于 ALK 抑制剂治疗。此外,治疗中应考虑 nintedanib 和 bevacizumab。正在进行的免疫治疗试验将可能为 MPM 提供一种新的治疗方法。

参考文献

- [1] KIM J, BHAGWANDIN S, LABOW D M. Malignant peritoneal mesothelioma: a review[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(11): 236.
- [2] GARCIA-FADRIQUE A, MEHTA A, MOHAMMED F, et al. Clinical presentation, diagnosis, classification and management of peritoneal mesothelioma: a review[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(5): 915-924.
- [3] CAO S, JIN S, CAO J, et al. Advances in malignant peritoneal mesothelioma[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2015, 30(1): 1-10.
- [4] HUSAIN A N, COLBY T V, ORDONEZ N G, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2018, 142(1): 89-108.
- [5] TANDON R T, JIMENEZ-CORTEZ Y, TAUB R A. Immunohistochemistry in peritoneal mesothelioma a single-center experience of 244 ca-

- ses[J]. Arch Pathol Lab Med, 2018, 142(2): 236-242.
- [6] JOSEPH N M, CHEN Y Y, NASR A, et al. Genomic profiling of malignant peritoneal mesothelioma reveals recurrent alterations in epigenetic regulatory genes BAP1, SETD2, and DDX3X[J]. Mod Pathol, 2017, 30(2): 246-254.
- [7] YAN T D, DERACO M, ELIAS D, et al. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database [J]. Cancer, 2011, 117(9): 1855-1863.
- [8] VERMA V, SLEIGHTHOLM R L, RUSTHOVEN C G, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: National practice patterns, outcomes, and predictors of survival[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(7): 2018-2026.
- [9] SALO S A S, ILONEN I, LAAKSONEN S, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: treatment options and survival[J]. Anticancer Res, 2019, 39(2): 839-845.
- [10] JAENNE P A, WOZNIAC A J, BELANI C P, et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: Outcomes of an expanded access program[J]. Clin Lung Cancer, 2005, 7(1): 40-46.
- [11] CARTENI G, MANEGOLD C, MARTIN GARCIA A G, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a Platinum agent [J]. Lung Cancer, 2009, 64(2): 211-218.
- [12] CAMPBELL N P, KINDLER H L. Update on malignant pleural mesothelioma[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32(1): 102-110.
- [13] HUNG Y P, DONG F, WATKINS J C, et al. Identification of ALK rearrangements in malignant peritoneal mesothelioma [J]. JAMA Oncology, 2018, 4(2): 235-238.
- [14] GROSSO F, STEELE N, NOVELLO S, et al. Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: phase II results from the randomized, Placebo-Controlled LUME-Meso trial[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(31): 3591-3600.
- [15] BUENO R, STAWISKI E W, GOLDSTEIN L D, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations[J]. Nat Genet, 2016, 48(4): 407-416.
- [16] SCIARRILLO R, WOJTUSZKIEWICZ A, EL HASSOUNI B, et al. Splicing modulation as novel therapeutic strategy against diffuse malignant peritoneal mesothelioma[J]. EBio Medicine, 2019, 39: 215-225.

(收稿日期: 2019-02-09 修回日期: 2019-07-22)

(上接第 572 页)

- patients with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. JAMA Neurol, 2013, 70(9): 1110-1117.
- [20] AYZENBERG I, KLEITER I, SCHRÖDER A, et al. Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy [J]. JAMA Neurol, 2013, 70(3): 394-397.
- [21] KOMAI T, SHODA H, YAMAGUCHI K, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder complicated with Sjogren syndrome successfully treated with tocilizumab: a case report [J]. Modern Rheumatology, 2016, 26(2): 294-296.
- [22] 张敏, 聂淑科, 张清安, 等. 脐带血干细胞治疗原发性 SS 合并周围神经病的疗效研究 [J]. 西南国防医药, 2016, 26(5): 472-474.
- [23] FU Y, YAN Y P, QI Y, et al. Impact of autologous mesenchymal stem cell infusion on neuromyelitis optica spectrum disorder: a pilot, 2-Year observational study [J]. CNS Neurosci Ther, 2016, 22(8): 677-685.

(收稿日期: 2019-04-10 修回日期: 2019-09-02)