

输尿管癌术后多发淋巴结病变：肿瘤进展还是免疫相关不良反应？

吴美其 罗亚平

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室 100730

通信作者：罗亚平，Email: luoyaping@live.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211109-00390

Multiple lymphadenopathy in a patient with ureter carcinoma: disease progression or immune-related adverse events?

Wu Meiqi, Luo Yaping

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China

Corresponding author: Luo Yaping, Email: luoyaping@live.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211109-00390

患者女,55岁,右输尿管癌术1年余,多疗程化疗后,发现多发淋巴结肿大3个月。患者于2019年5月因右侧输尿管可疑恶性占位行“腹腔镜右侧半尿路切除术”(右肾+右输尿管全长+右输尿管开口周围部分膀胱切除),术后病理提示:肾盂输尿管高级别浸润性尿路上皮癌,侵及输尿管肌层,淋巴结转移癌(肾门1/1),手术病理分期pT2N1Mx(IV期)。术后1个月行¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT显像,未见肿瘤残留或转移(图1A)。后行3个疗程辅助化疗(吉西他滨+顺铂)及多次放疗(放疗野包括右侧肾窝及输尿管走行区、膀胱三角区、下腔静脉及右腹主动脉旁淋巴引流区),至2019年12月结束。2020年10月,患者自行触及双侧锁骨上区包块,2021年1月复查¹⁸F-FDG PET/CT新见双侧锁骨上/下、右肺门及纵隔多发代谢增高淋巴结,最大者位于纵隔4R区,大小约2.2 cm×1.7 cm,最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})为7.4;腹盆部未见明显异常(图1B)。输尿管淋巴引流丰富,输尿管尿路上皮癌病程早期即易发生淋巴转移,通常先转移至区域淋巴结,与原发灶所在输尿管节段相关,而晚期疾病可转移至任意组淋巴结^[1],加上腹盆腔淋巴引流区都经过了放疗,所以此次有可能直接出现颈胸部淋巴结的跳跃性转移。患者自2021年1月起,予度伐利尤单抗治疗(简称单抗),其为程序性细胞死亡蛋白配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)阻断剂,属于免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗。4个疗程抗PD-L1治疗后于2021年4月复查¹⁸F-FDG PET/CT,相较于治疗前,新见纵隔、双肺门及上腹部多发代谢增高的肿大淋巴结(图1C)。患者之后继续接受6个疗程抗PD-L1治疗,2021年6月复查¹⁸F-FDG PET/CT,可见原颈胸部淋巴结数量、大小、代谢活性大多变化不明显(图1D)。

肿瘤治疗后的疗效可以用病灶大小、代谢活性变化来评估,可参照实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria

in solid tumors, RECIST)^[2]、实体瘤疗效PET评价标准(PET response criteria in solid tumors, PERCIST)^[3]。在免疫治疗时代,有时肿瘤的疗效评价会变得复杂。ICIs是通过阻断免疫检查点通路,重新激活T细胞介导的抗肿瘤免疫,逆转免疫逃逸现象,从而促进肿瘤细胞死亡。在免疫治疗过程中,由于免疫细胞浸润、细胞内或血管源性水肿、炎性反应以及肿瘤内出血等原因,可能出现假进展效应,表现为肿瘤体积增大、代谢增高,甚至出现新发“病灶”,但这并不是肿瘤细胞增多造成的^[4]。ICIs治疗后的假进展平均发生时间在开始治疗后12周左右,其在应用抗细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)单抗治疗的黑色素瘤患者中发生概率约10%,在抗程序性细胞死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)或PD-L1治疗的其他实体瘤中发生概率不超过5%^[5]。若临床怀疑假进展,建议4~8周后复查影像学检查确认。另一种ICIs治疗中的特殊效应是超进展,是指治疗后异常的肿瘤生长增速,治疗后第1次评估时(<2个月)肿瘤负荷增长>50%,且治疗后生长速率>2倍治疗前生长速率。超进展发生率在不同肿瘤中相差较大,通常认为实体瘤抗PD-1或PD-L1治疗后超进展发生率约10%^[6]。超进展患者预后极差,怀疑发生超进展后需立即停用ICIs治疗并更换方案。

本例患者在开始抗PD-L1治疗后迅速出现了淋巴结病变明显增多、增大;继续维持治疗,淋巴结的病变又趋于稳定,变化不明显。如果考虑抗PD-L1治疗后新出现的淋巴结病变都是转移,是肿瘤的超进展,那么后续治疗过程中的变化并不符合肿瘤超进展的表现。仔细观察开始抗PD-L1治疗后出现的淋巴结病变,大多分布在肺门、气管周围,双侧分布较对称,淋巴结密度较均匀,没有明显的坏死、融合,这种PET/CT上的表现很符合结节病的代谢、形态、分布特征(图2)。

ICIs治疗除了可能出现假进展,还会引起自身炎性毒性反应,称为免疫相关不良反应(immune-related adverse events,

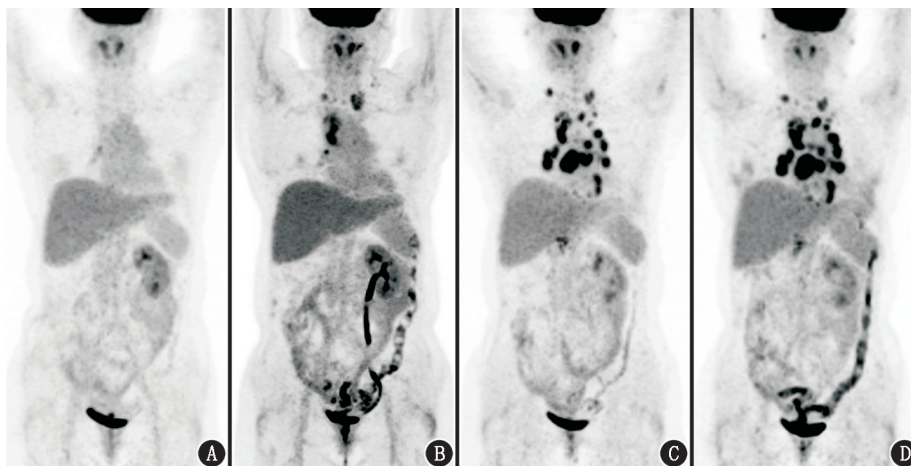


图 1 输尿管癌术后、新发多发淋巴结肿大患者(女,55岁) ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)PET最大密度投影(MIP)图。A~D分别为术后、免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗前、ICIs治疗4个疗程后及ICIs治疗10个疗程后的MIP图

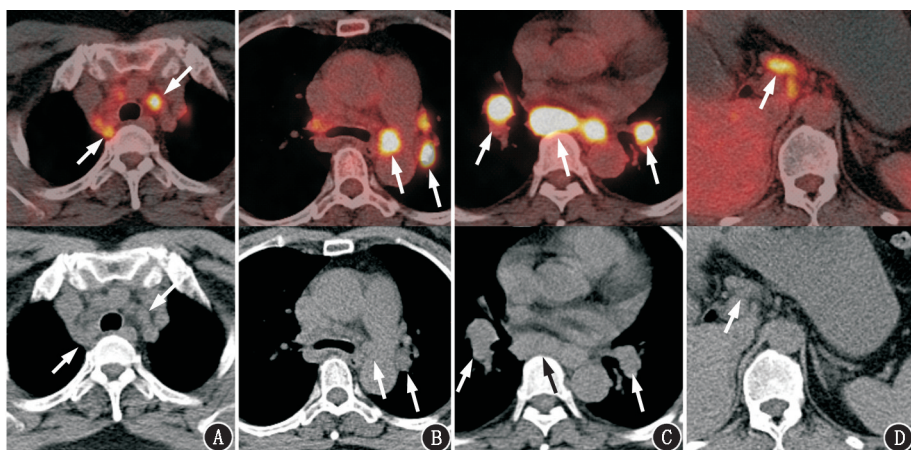


图 2 输尿管癌术后、新发多发淋巴结肿大患者(女,55岁)抗程序性细胞死亡蛋白配体1(PD-L1)治疗4个疗程后 ^{18}F -FDG PET/CT显像图。可见双侧锁骨上区、纵隔多区(A、B)、双肺门(C)及肝门区(D)多发代谢增高的肿大淋巴结(箭头示)

irAEs), 结节病样反应就是 irAEs 的一种。结节病样反应在抗 PD1 或 PD-L1 治疗中发生概率并不高, 通常无症状, 由影像检查发现。研究推测 ICIs 的结节病样反应的机制与系统性结节病相似, 以辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)1 反应为主。ICIs 引发细胞介导的免疫反应及随后免疫原性肿瘤细胞破坏可能暴露出促肉芽肿炎性反应形成新抗原, 从而导致结节病样反应。与系统性结节病相似, irAEs 中的结节病样反应最常累及淋巴结、肺及皮肤, 偶尔也会有中枢神经系统、垂体、脾、骨受累^[7]。典型结节病样反应的 ^{18}F -FDG PET/CT 表现与系统性结节病一致, 为对称性的双肺门及纵隔淋巴结肿大, 密度均匀, 不伴坏死, 可伴双肺多发淋巴管周围分布的间质结节、斑片或团块、磨玻璃影等, 形态多样, 代谢增高, 可伴腹腔淋巴结受累^[8]。本例患者根据新出现淋巴结的形态、分布、代谢特点, 以及 ICIs 治疗过程中的变化, 要考虑出现结节病样反应的可能。

ICIs 治疗引发的 irAEs 几乎可影响所有器官, 大部分为轻度至中度, 停药后可自行缓解。irAEs 的发生率很高, 60%~70%的 ICIs 治疗后患者会出现至少一项不良反应^[9], 其中皮

肤、肠道、内分泌系统(甲状腺、垂体)、肺和肌肉骨骼不良反应相对常见, 有时也可发生心血管、血液系统、肾脏、神经和眼部的不良反应, 其中神经系统和心脏不良反应的致死率较高, 尤其值得关注。由于 irAEs 与免疫诱发的炎症反应相关, 所以 irAEs 在 ^{18}F -FDG PET/CT 上也可有所表现, 在判读 PET/CT 时需加以留意。除了前面提到的结节病样反应外, ^{18}F -FDG PET/CT 上可发现的 irAEs 还包括免疫相关肺炎、结肠小肠炎、甲状腺炎、关节炎、肌炎/筋膜炎、垂体炎、心肌炎、肝炎、胰腺炎等。如图 3 为 1 例肝癌患者抗 PD-1 治疗后新出现右肺下叶实变影, 伴支气管充气征, ^{18}F -FDG 代谢轻度增高, SUV_{max} 为 3.3; 患者无发热或呼吸系统的主诉或体征, 未加用针对性治疗、未停用 PD-1 治疗, 胸部 CT 随访观察实变范围缩小, 临床考虑免疫相关肺炎可能。

影像学上免疫相关肺炎主要表现为不同类型的间质性肺疾病, 大致可分为机化性肺炎、非特异性间质性肺炎、过敏性肺炎、弥漫性肺泡损伤几大类^[10]。但免疫相关肺炎需要与肺部感染鉴别, 二者在肿瘤患者治疗期间都容易出现, 影像表现有相似, 而治疗方向却相反(糖皮质激素

与抗生素等)。如图 4 是 1 例纵隔大 B 细胞淋巴瘤患者, 曾接受化疗、自体干细胞移植、嵌合抗原受体 T 细胞回输、抗 PD-1 治疗, 患者抗 PD-1 治疗 8 个月后出现了胸闷、气短、血氧饱和度下降, ^{18}F -FDG PET/CT 示双肺多发磨玻璃、斑片及实变影, 以中上肺、中央带分布为著, 实变者内见支气管充气影, 病灶代谢不同程度增高, SUV_{max} 为 9.7, 最终临床诊断肺孢子菌肺炎, 混合巨细胞病毒感染, 予复方磺胺甲恶唑、更昔洛韦、泼尼松治疗后, 患者症状缓解, 肺部阴影消失。

^{18}F -FDG PET/CT 上常见到的 irAEs 还有免疫相关性垂体炎(图 5A)、甲状腺炎(图 5B)、结肠炎(图 5C)、关节炎(图 5D)等。需要注意的是 irAEs 容易出现在治疗后 2~3 个月, 但有时也可以延迟至近 2 年后出现, 且停止治疗后仍可进展^[11]。

以 ICIs 为代表的肿瘤免疫治疗迅猛发展, 改变了肿瘤治疗的格局。相较于传统的化疗、放疗、靶向治疗, 肿瘤的免疫治疗伴随的特殊的治疗反应和不良反应值得我们关注、学习, 以期更有力地帮助临床进行准确的疗效评价、帮助临床制定治疗决策。

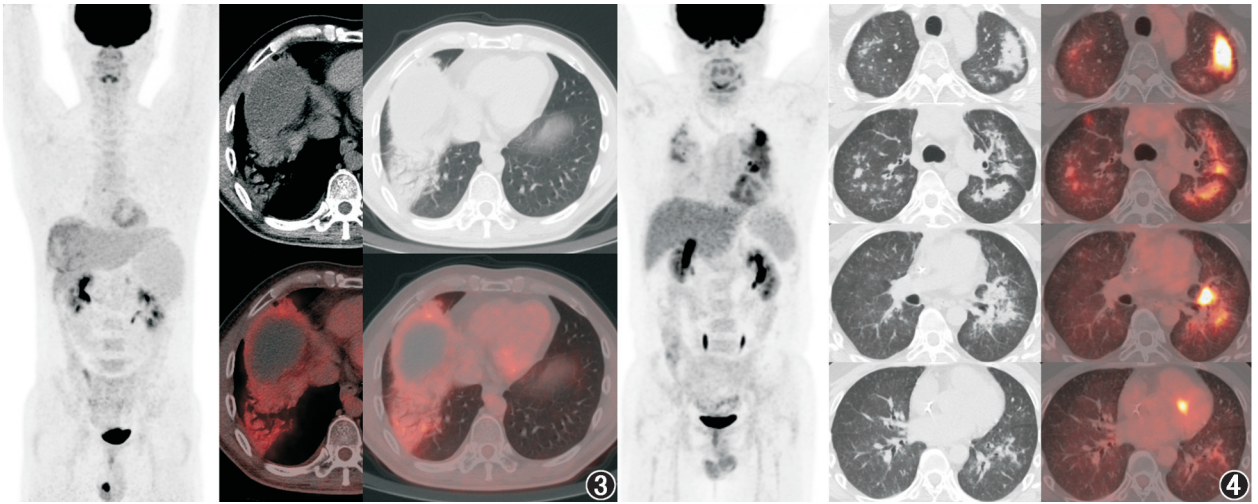


图 3 肝细胞癌患者(男,41 岁)¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 显像图。患者经导管动脉化疗栓塞后,抗程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)抗体及靶向联合治疗后 2 个月,¹⁸F-FDG PET/CT 示右肺底实变影,内见支气管充气,代谢轻度增高,临床考虑免疫相关肺炎

图 4 原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤患者(男,49 岁)¹⁸F-FDG PET/CT 显像图。患者先后行化疗、自体造血干细胞移植、抗 PD-1 及其配体(PD-L1)单抗治疗(8 个月前结束)、嵌合抗原受体 T 细胞回输治疗,影像学评估疗效完全缓解,近期¹⁸F-FDG PET/CT 示双肺多发磨玻璃、斑片及实变影,代谢不同程度增高,临床诊断肺孢子菌肺炎,混合巨细胞病毒感染

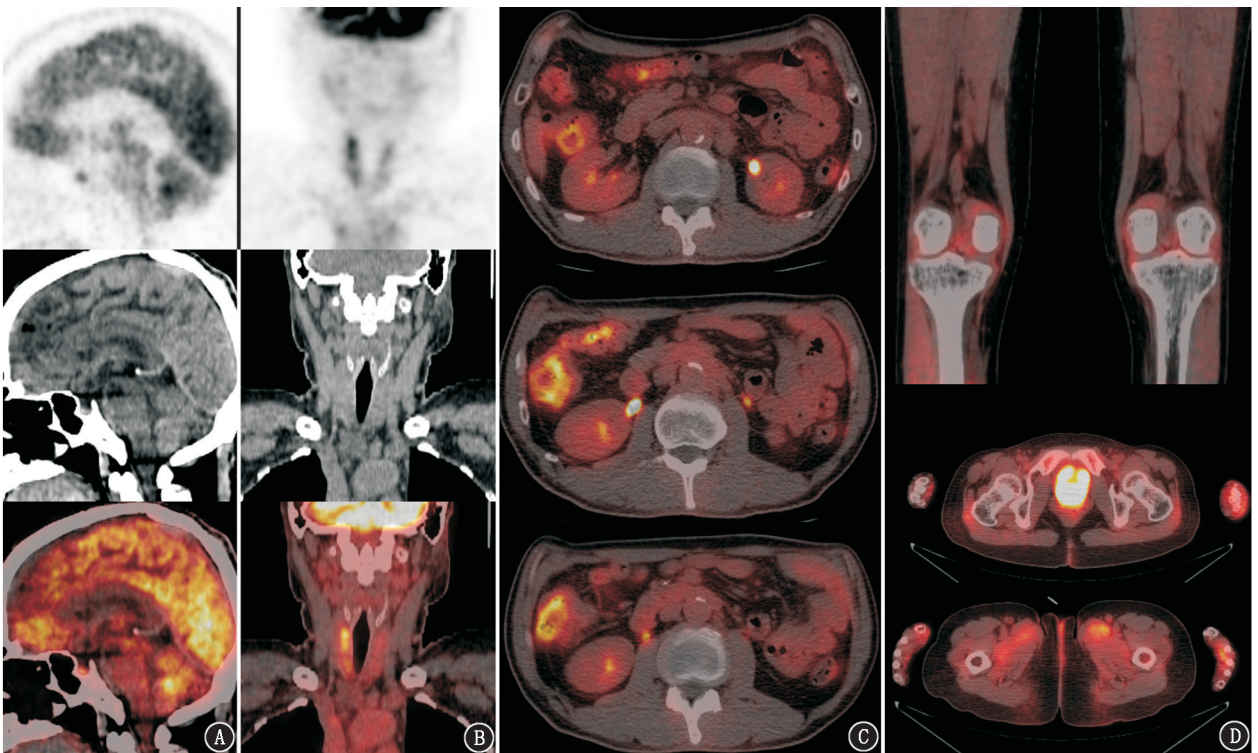


图 5 免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗后免疫相关性垂体炎(A;男,52 岁,恶性孤立性纤维瘤伴肺转移)、甲状腺炎(B;女,45 岁,小细胞肺癌)、结肠炎(C;男,54 岁,肝细胞癌)及关节炎(D;女,30 岁,食管鳞癌)患者¹⁸F-FDG PET/CT 显像图

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Roupriet M, Babjuk M, Burger M, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2020 update[J]. Eur Urol, 2021, 79(1): 62-79. DOI:10.1016/j.eururo.2020.05.042.

[2] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation

criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

[3] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors [J]. J Nucl Med, 2009, 50 Suppl 1(Suppl 1): 122S-150S. DOI: 10.2967/jnumed.108.057307.

[4] Costa LB, Queiroz MA, Barbosa FG, et al. Reassessing patterns of

- response to immunotherapy with PET; from morphology to metabolism[J]. *Radiographics*, 2021, 41(1): 120-143. DOI:10.1148/rg.2021200093.
- [5] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143-e152. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
- [6] Champiat S, Derclé L, Ammani S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-L/PD-L1[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1920-1928. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
- [7] Rambhia PH, Reichert B, Scott JF, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced sarcoidosis-like granulomas[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(10): 1171-1181. DOI:10.1007/s10147-019-01490-2.
- [8] Tirumani SH, Ramaiya NH, Keraliya A, et al. Radiographic profiling of immune-related adverse events in advanced melanoma patients treated with ipilimumab[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(10): 1185-1192. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-15-0102.
- [9] Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7): 785-792. DOI:10.1200/JCO.2015.66.1389.
- [10] Ando H, Suzuki K, Yanagihara T. Insights into potential pathogenesis and treatment options for immune-checkpoint inhibitor-related pneumonitis[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(10): 1484. DOI:10.3390/biomedicines9101484.
- [11] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168. DOI:10.1056/NEJMra1703481.

(收稿日期:2021-11-09)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范

为了让更多的读者有效获得某些由政府机构和专业组织制定的指南和共识,或其他对临床实践有指导意义的学术论文,根据国际惯例和我国的实际情况,凡符合下列条件并提供相应材料,中华医学会系列杂志允许或接受论文用同一种语言或另一种语言的二次发表。

1. 责任机构或作者须征得相关期刊的同意,首次发表论文的期刊和准备二次发表的期刊均无异议。二次发表的期刊需取得首次发表该论文期刊的同意书,首次发表的期刊向二次发表期刊提供论文首次发表的版本。

2. 尊重首次发表期刊的权益,二次发表至少在首次发表的 8 周之后,或相关期刊协商决定发表间隔。

3. 二次发表的论文宜面向不同的读者,建议节选或摘要刊登。

4. 二次发表的论文必须忠实于原文,忠实地反映首次发表的版本中的数据 and 解释,作者数量不能增减,顺序也不能改动。

5. 在二次发表的文题页脚注中,要让读者、同行和文献检索机构知道该论文已全文或部分发表过,并标引首次发表的文献。如:“本文首次发表在《中华内科杂志》,2015,54(1):18-21”,英文为“*This article is based on a study first reported in the Chin J Intern Med, 2015, 54(1):18-21*”。

6. 必要时,不同期刊的编辑可共同决定同时或联合发表某篇论文(含指南共识类文章),编辑应在文中告知读者该论文是同时发表。

7. 不同期刊的编辑可共同决定同时发表某个学术会议的新闻报道等消息,但如果附加图表等较多专业内容,宜在一种期刊首先发表,再次发表需遵循二次发表的相关规定。

8. 中华医学会系列杂志发表的文章授权其他杂志二次发表后,可用于学术交流目的,不得用于商业用途。

9. 图书拟收录中华医学会系列杂志发表的指南共识等学术论文,除征得中华医学会杂志社的同意外,需在首次发表的 6 个月之后收录。

10. 美国国立医学图书馆不提倡对翻译文章二次发表,如果文章首次发表在被 Medline 收录的杂志中,将不再标引翻译文章。如果同一期刊以多种语言同时发表某篇论文,Medline 在收录时标注该论文多种语言发表。

中华医学会杂志社