

# 淋巴上皮瘤样癌分子病理研究进展

尹文娟, 苏丹, 谭蔚泓

作者单位: 310022 杭州,中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)病理科(尹文娟,苏丹);中国科学院大学附属肿瘤医院(谭蔚泓);中国科学院基础医学与肿瘤研究所(尹文娟,苏丹,谭蔚泓)

作者简介: 尹文娟,女,医学博士,副主任医师,研究方向:淋巴及肿瘤分子病理诊断。E-mail:yinwj@zjcc.org.cn

通信作者: 谭蔚泓,男,理学博士,中国科学院院士,发展中国家科学院院士,教授,研究方向:生物分析化学、化学生物学和分子医学的前沿研究与临床应用。E-mail:tanwh@zjcc.org.cn



谭蔚泓,中国科学院院士、发展中国家科学院院士。BCEIA 2021 学术委员会主席。现任中国科学院基础医学与肿瘤研究所所长,中国科学院大学附属肿瘤医院教授、院长,中国科学院大学杭州高等研究院分子医学院院长。曾任美国佛罗里达大学化学系和医学院杰出教授和冠名主任教授 25 年。长期致力于生物分析化学、化学生物学和分子医学的前沿研究与临床应用。提出了系列核酸化学和生物医学应用的新原理和新方法:首次提出了核酸适体-细胞筛选方法,为核酸适体的生物医学应用奠定了重要的科学和技术基础;首次制备了核酸适体-药物偶联物,为靶向药物的研发打开了新的途径。开发了一系列核酸和蛋白的检测技术,利用核酸工程实现了这些疾病标志物的微量临床检测。在 *Science* 等学术刊物上发表学术论文 700 余篇,H 指数 148。2014—2020 年连续七年入选全球高被引研究人员名单。研究成果先后获:2011 年教育部自然科学一等奖,2012 年美国化学会 Florida 奖,2013 年湖南省自然科学一等奖,2014 年国家自然科学二等奖,2016 年湖南省光召科技奖,2018 年何梁何利基金科学与技术进步奖,2018 年美国化学会“光谱化学分析奖”,2019 年美国 PITTCON 分析化学成就奖,2019 年 Ralph N. Adams 生物分析化学成就奖,2019 年教育部自然科学一等奖,2019 年科学中国人“年度人物”,2020 年国家自然科学二等奖等。

【摘要】 淋巴上皮瘤样癌(LELC)是一组少见的与病毒感染密切相关的上皮性恶性肿瘤,可发生于全身任何器官。由于发病率低,LELC 大样本临床研究缺乏,其发生的病因、发病机制、临床病理及分子病理特点尚不明确。该文就上述几方面进行文献综述,以期能够更好地了解 LELC 的发病及分子病理特征。

【关键词】 淋巴上皮瘤样癌; 病因; 发病机制; 分子病理特征

【中图分类号】 R 73 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2021)09-0845-07

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.09.02

**Progress in molecular pathology of lymphoepithelioma-like carcinoma** YIN Wen-juan, SU Dan, TAN Weihong. Department of Pathology, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital); Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China

【Abstract】 Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) is a group of rare epithelial malignant tumors closely related to viral infection, which may occur in any organ of the body. Due to its low incidence, large scale clinical trials of LELC are lacking. The etiology, pathogenesis, clinicopathological and molecular pathological features of LELC are still unclear. This paper reviews the literature on the above aspects to better understand the pathogenesis and molecular pathological features of LELC.

【Key words】 Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC); Etiology; Pathogenesis; Molecular pathological feature

淋巴上皮瘤样癌(lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC)是一种罕见的上皮性恶性肿瘤,其最主要的特点是肿瘤背景中存在大量的肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)<sup>[1]</sup>。LELC可发生于消化、呼吸、皮肤、泌尿、生殖等系统的各个器官<sup>[1-7]</sup>,但以肺部、唾液腺及胃部发生者最为多见。临床上对于LELC尚无标准的治疗指南,目前多采用与该系统其他肿瘤同样的治疗方案<sup>[2,8-10]</sup>。有研究显示肺部、胃部及肝脏等部位LELC预后较同部位的其他类型肿瘤预后好<sup>[2,11-13]</sup>。但研究样本量较小,其结论尚需多中心大样本研究数据进一步证实。LELC虽然少见,但具有高度的异质性,不同患者在病因、发病机制和临床病理特点及分子病理改变方面均存在差异。深入了解LELC病因、发病机制、临床病理特点及分子病理改变的特点,有助于LELC精准治疗决策实施,本文就其研究进展进行综述。

## 1 病因及流行病学

文献报道LELC患者发病年龄范围广,为9~89岁,在上消化道、头颈部及呼吸系统,LELC发生的中位年龄约为50岁<sup>[5,14-16]</sup>,而泌尿系统LELC发生的中位年龄较高,为68~71岁<sup>[17-18]</sup>。整体上男性LELC发病率高于女性。LELC可累及全身各个器官,以头颈部多见。LELC的发生与病毒感染密切相关,最常见的是EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染,头颈、唾液腺、肺部、胃部的LELC与EBV感染关系尤为密切<sup>[1,6,15-16,19]</sup>。而发生于肝脏的LELC大部分与肝炎病毒感染关系密切,少部分与EBV感染密切相关<sup>[2]</sup>。泌尿生殖系统如膀胱、肾脏、前列腺、宫颈及子宫内膜等部位的LELC与EBV感染并无明显相关性<sup>[7,20-22]</sup>。有研究发现宫颈的LELC和人类乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)有较强的相关性<sup>[21-22]</sup>。目前报道的大部分肺部原发的LELC似乎更常见于亚洲人尤其是华裔<sup>[5,13-14,23]</sup>,大宗病例Meta分析发现EBV阳性胃癌LELC在南美洲及中国南方人群中发生率较高<sup>[24]</sup>。而肝脏中LELC肝炎病毒相关者主要在欧美的白种人中多见,而EBV相关的肝脏LELC主要发生于亚洲人群<sup>[2]</sup>。泌尿生殖道的LELC由于报道的病例数较少,目前尚未发现其与微生物感染之间的关系,其人群分布特征也未明了<sup>[3]</sup>。

## 2 发病机制

**2.1 EBV** EBV感染是大部分LELC发生的始动因素。EBV是国际癌症研究机构最早确定的致癌的微生物因素,全世界每年因为感染EBV而新增恶

性肿瘤患者约有20万人<sup>[25]</sup>。EBV又称4型人类疱疹病毒(human herpes virus 4, HHV4),是172 kbp的双链DNA病毒,人类对EBV普遍易感,超过90%的正常人感染过EBV,多为无症状携带。EBV主要通过唾液传播,EBV首先通过其鞘膜蛋白gp350与灵长类宿主的B细胞表面受体CD21结合,感染鼻咽、口咽部的B细胞,继而感染周围上皮细胞<sup>[26]</sup>,90%的正常人经过急性期感染会建立对EBV的获得性免疫。急性感染期过后,EBV会潜伏在B细胞及上皮细胞内,将其基因组整合到宿主细胞基因组后,可以编码相应的延迟基因表达产物<sup>[27]</sup>。EBV的编码产物为2种潜伏膜蛋白(latent membrane protein, LMP)、6种EBV核抗原(Epstein-Barr nuclear antigen, EBNA)、2种EBV编码的小RNA(Epstein-Barr virus encoded small RNAs, EBERs)及40多种非编码小RNA<sup>[28]</sup>。目前已经证实与肿瘤发生最为密切的有潜伏膜表达蛋白1(latent membrane protein 1, LMP1)。研究发现其他病毒产物如潜伏膜表达蛋白2A(latent membrane protein 2A, LMP2A)<sup>[29]</sup>及EB病毒核抗原1(EBV-nuclear antigen 1, EBNA1)、EB病毒核抗原2(EBV-nuclear antigen 2, EBNA2)也参与了肿瘤的发生<sup>[30]</sup>。根据宿主细胞表达EBV产物的谱系,EBV潜伏感染可分为3种类型:I型,宿主细胞仅表达EBNA1和EBER;II型,宿主细胞可表达EBNA1、EBNA-LP、LMP1、LMP2A/B和EBER;III型,宿主细胞表达所有EBV相关蛋白及EBER。被感染的B细胞可在3种潜伏类型之间转换,而上皮细胞仅存在II型潜伏感染<sup>[31]</sup>。

**2.2 EBV感染相关的致癌机制** LMP1是最早被确定的具有独立致癌活性的原癌蛋白,LMP1为7次跨膜蛋白,活性结构域包括位于胞内的2个转录效应位点(transformation effector site, TES)结构域和C-端的活化区(C-terminal activation region, CTAR),TES2通过募集含有肿瘤坏死因子受体相关的死亡结构域蛋白,活化肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF receptor associated factor 6, TRAF6),活化的TRAF6进一步催化63位赖氨酸偶联肽链的聚泛素化组装,进而招募并激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路中重要的分子TAK1,从而通过经典途径激活核因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)通路<sup>[32]</sup>。在EBV感染的B细胞中,LMP1还可以通过TES1活化肿瘤坏死因子受体相关因子3/5(TRAF3/5),继而通过非经典通路激活NF- $\kappa$ B通路<sup>[33]</sup>。而LMP1的CTAR1区域亦可活化磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)促

进 PI3K/蛋白激酶 B (alpha protein kinase B, AKT) 及下游信号通路激活<sup>[34]</sup>。这些信号通路激活会导致下游细胞增殖、分化、代谢、迁移等相关生物学效应改变。LMP1 还可以通过调节肿瘤代谢促进肿瘤增殖。研究表明 LMP1 介导的细胞 NF- $\kappa$ B 通路激活可以使葡萄糖转运酶 1 表达增高,并促进其从胞浆定位到细胞内膜结构,促进肿瘤细胞的糖酵解增加,提高肿瘤细胞对乏氧环境的耐受<sup>[35]</sup>。EBV 相关的上皮性肿瘤的代谢组学分析发现,LMP1 可以促进其他糖酵解通路相关酶表达增加,其中糖酵解限速酶己糖激酶 2 表达增加与肿瘤的放疗抵抗及不良预后密切相关<sup>[36]</sup>。LMP1 还可以激活类固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1),从而上调其下游脂肪合成酶 (fatty acid synthase, FASN) 基因的表达,促进脂肪生成和利用,减少对有氧糖代谢的依赖。此外 SREBP1 的激活还参与了 LMP1 对 mTOR 通路的激活<sup>[37]</sup>。另一方面,LMP1 可以通过激活 NF- $\kappa$ B 通路促进程序性死亡受体-配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 蛋白表达升高,参与免疫逃逸。LMP1 还可以通过表观遗传调控促进肿瘤的发生和增殖。DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferases, DNMT1) 和 10-11 转位甲基胞嘧啶双加氧酶 (ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenases, TETs) 是调节 DNA 甲基化和去甲基化的两个关键的作用相反的酶。LMP1 促进糖酵解途径激活导致氧化磷酸化过程中间代谢产物  $\alpha$  酮戊二酸 ( $\alpha$ -ketoglutaric acid,  $\alpha$ -KG) 减少,同时促进异柠檬酸脱氢酶 2 (isocitrate dehydrogenase 2, IDH2) 表达增加,IDH2 催化  $\alpha$ -KG 生成  $\alpha$  羟戊二酸,使  $\alpha$ -KG 进一步减少,进而使依赖  $\alpha$ -KG 的 TETs 无法激活。同时 LMP1 可以通过 NF- $\kappa$ B 通路促进 DNMT1 表达上调,最终 DNA 甲基化失衡,导致大量抑癌基因启动子区域呈超甲基化状态,使其基因表达沉默失去抑癌活性。在 LELC 中常见的有 *CDKN2A*、*CDH1*、*MGMT* 等基因启动子的超甲基化<sup>[38]</sup>。LMP2A 同样是跨膜蛋白,其结构与 B 细胞受体 (B cell receptor, BCR) 相似,但其 N 端有 9 个酪氨酸残基并含有免疫受体酪氨酸激活结构域,因此 LMP2A 可以阻断正常 BCR 受体信号并异常激活 BCR 下游酪氨酸激酶 (tyrosine kinases, PTKs) 级联反应通路。此外,LMP2 常和 LMP1 一起共定位于肿瘤细胞膜,与 LMP1 一起协同激活 PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B 等信号通路,共同促进肿瘤增殖<sup>[39]</sup>。体外实验证实,单独携带 LMP1 基因的模型小鼠仅有少数形成低分化鳞状细胞癌,而单独携带 LMP2

基因的小鼠仅能形成乳头状肿瘤,无法形成恶性肿瘤,而同时携带 LMP1 及 LMP2 基因的模型小鼠形成低分化鳞状细胞癌的比例显著增加<sup>[40]</sup>。研究表明 EBV 编码的核蛋白可以通过表观遗传调控机制参与肿瘤的发生,EBNA1 可以通过影响基因组增强子及启动子甲基化及组蛋白乙酰化,使得组蛋白 3 的 27 位赖氨酸点乙酰化 (H3K27ac) 增加,其结果是激活转录因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3) 基因上调表达,ATF3 进一步与下游基因增强子区域结合,促进细胞生长信号通路的活化<sup>[41]</sup>。Zheng 等<sup>[42]</sup>使用甲基化 RNA 免疫共沉淀测序的方法发现 EBNA2 可以与 mRNA 3' 端 N6-甲基腺苷 ( $m^6A$ ) 结合,通过影响肿瘤基因组转录后修饰,调节肿瘤细胞蛋白表达。尽管乙型肝炎病毒在肝细胞肝癌发生过程中的作用机制已经被深入报道,但其在肝脏 LELC 形成过程中的具体机制上仍缺乏研究。宫颈 LELC 是宫颈低分化鳞状细胞癌的特殊形态学亚型,其发生机制与 HPV 蛋白产物 E5、E6 关系密切。

### 3 临床病理特征

**3.1 大体表现** 大体上,LELC 常为单发,表现为边界清楚的结节,与周围正常组织有相对清晰的边界。胃部 LELC 常表现为黏膜隆起或浅表溃疡,膀胱 LELC 表现为黏膜菜花状肿物。

**3.2 形态学表现** 形态上,经典的 LELC 似低-未分化型鼻咽部非角化性癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC),病理检查可见小巢状或片状增生的上皮性肿瘤细胞,细胞大,多边形,胞浆丰富,双嗜性。瘤细胞边界不清,常呈合体状。核大,圆形或类圆形,核染色质细,淡染,部分肿瘤细胞分化差,可为梭形细胞样。头颈部 LELC 肿瘤成分以低分化鳞癌为主,间质 TILs 丰富,部分肿瘤以浸润淋巴细胞为主,而肿瘤性上皮成分少,在小的活检组织中易造成漏诊。而胃部 LELC 肿瘤分化差,小巢状或片状分布,可出现分化不良的小管结构<sup>[43]</sup>。肝脏 LELC 肿瘤有两种类型分化,一种向肝细胞性肝癌分化 [淋巴上皮瘤样肝细胞癌 (lymphoepithelioma-like hepatocellular carcinoma, LEL-HCC)],肿瘤分化差,排列呈条索状,局部可见肝板样结构分化,肿瘤间质及周围伴显著的淋巴细胞浸润,周围肝脏常有慢性肝炎的背景,此类型肿瘤中肝炎病毒 (B 型和 C 型) 阳性率超过 70%,而 EBV 阳性率较低。另一种类型肿瘤细胞呈胆管细胞癌分化 [淋巴上皮瘤样肝内胆管细胞癌 (lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma, LEL-CC)],肿瘤分化差,呈小巢状或低分化的管状结构,间质内见大量的淋巴细

胞浸润,典型的 LELC 区域可以和经典的胆管细胞腺癌混合存在,此类患者的 EBV 阳性率为 74%,肝炎病毒感染率仅为 30%<sup>[2]</sup>。泌尿系统 LELC 以膀胱原发为主,病理类型多为高级别的浸润性尿路上皮癌,约 40% 为单纯型 LELC (>50% 的区域为 LELC),而 45% 的病例为混合形态,混合型中以高级别尿路上皮癌混合腺鳞癌或鳞状细胞较为多见<sup>[17]</sup>。需要注意的是,LELC 是一个形态学的诊断名称,其形态学特征是间质内可见较多的 TILs<sup>[1,6,19,44-45]</sup>。由于其与 EBV 的高度相关性,过去认为 LELC 就是 EBV 相关性癌,而随着研究的深入,现在认为 EBV 相关性癌与 LELC 大部分病例重叠,但并不完全等同。研究发现,在肺部原发的 EBV 相关的癌中,肿瘤形态学特征存在谱系性变化,谱系一端病变表现为经典的 LELC,间质内富含大量的 TILs,而另一端接近普通类型的低分化鳞状细胞癌,间质缺乏 TILs 浸润<sup>[15]</sup>。如前所述,LELC 也并不是全是 EBV 相关性癌。我们前期研究发现 136 例原发鼻咽部外的病理诊断为“LELC”的患者中,120 例为 EBV 阳性,分布在头颈部、胃、肝及肺部;另有 16 例为宫颈、膀胱、直肠等部位原发,为 EBV 阴性。进一步对 120 例 EBV 阳性的 LELC 进行分析,结果发现 LELC 形态学的谱系分布现象不仅在肺组织 LELC 中存在,在口腔、唾腺、胃部等其他部位,LELC 的形态也存在类似的谱系分布,在此基础上我们提出了 LELC 可以在形态上分为 I 型和 II 型 EBV 相关性癌, I 型 EBV 相关性癌特征为间质富含 TILs (经典的 LELC), II 型 EBV 相关性癌间质缺乏显著的 TILs 浸润 (非经典 LELC)<sup>[16]</sup>。 I 型 EBV 相关性癌预后显著优于 II 型,提示 TILs 的多寡可作为区分 LELC 预后的形态学标志,然而 TILs 多寡的标准尚需进一步明确。

**3.3 免疫表型** 免疫标志物方面,多数头颈部、呼吸系统 LELC 表达 CK、EMA、CK5/6、P40、p63<sup>[1,13]</sup>,提示其本质是低分化鳞状细胞癌;胃部 LELC 表达 CK7、低分子量角蛋白等<sup>[46]</sup>,肝脏 LEL-HCC 除了表达 CK7、低分子量角蛋白,还可以表达 Heppar-1、APF 经典的肝细胞癌标志物<sup>[2]</sup>,而 LEL-CC 表达胆管细胞标志物;尿路上皮来源的 LELC 可表达 P40、CK7 及 SAT3<sup>[18]</sup>。

#### 4 分子病理特征

LELC 中病毒与宿主细胞基因断裂重组导致癌基因与抑癌基因的活化失衡是肿瘤发生的关键因素。对多种 EBV 相关性肿瘤进行宏基因组测序分析发现,EBV 基因组与人类基因组存在广泛的整合,

EBV 基因与人类基因组的整合热点主要位于抑癌基因和炎症相关基因分布区域。EBV 基因组主要的断点主要位于 *oriP* 和末端重复序列,其基因插入到人类基因组内含子区域可造成 *TNFAIP3*、*PARK2* 和 *CDK15* 等多种炎症相关基因表达下降<sup>[47]</sup>。虽然不同部位 LELC 分子病理特点有所差异,但仍具有一些共同的改变,如基因组突变负荷较低、抑癌基因启动子甲基化失活、免疫检查点基因扩增等。2014 年癌症基因组计划研究组根据胃癌的基因表达及表观遗传学改变将胃癌分为 4 种亚型,其中 EBV 相关型胃癌 (病理类型大部分为 LELC) 最显著的分子学特征是 *PIK3CA* 突变, *CDKN2A* 启动子超甲基化失活, *JAK2*、*PD-L1* 和 *PD-L2* 基因扩增<sup>[11]</sup>。Hissong 等<sup>[48]</sup>针对 31 例胃 LELC 研究,综合分析了 EBV 感染、错配修复 (mismatch repair, MMR) 蛋白表达及基因表达情况,将其分为 EBV<sup>+</sup>/MMR 正常组、EBV<sup>-</sup>/MMR 缺陷组和 EBV<sup>-</sup>/MMR 正常组三组,分析发现所有患者均无 HER2 蛋白阳性表达及 *HER2* 基因扩增, PD-L1 蛋白在肿瘤细胞中阳性率为 67.7% (>1% 肿瘤细胞表达为阳性),而在 TILs 中表达为 74.2%。EBV<sup>-</sup>/MMR 缺陷组肿瘤突变负荷及 KRAS 基因突变率均为最高 (56%),而 EBV<sup>-</sup>/MMR 正常组 TP53 基因突变率显著高于 EBV<sup>+</sup>/MMR 正常组。提示胃部 LELC 分子特点具有谱系变化特征,PD-L1 的高表达率提示免疫检查点抑制剂是胃部 LELC 治疗的可选方案。转录组及表观遗传学研究发现:在 EBV 相关胃癌细胞系中,19 992 个开放染色体增强子区域组蛋白 3 的第四个赖氨酸位点甲基化状态改变 [H3K4me1(+) H3K4me3(-) 增加];而 10 260 个区域 H3K27ac 增加。染色体-蛋白免疫共沉淀测序及模序分析发现这些激活的增强子区域大多是 ATF3 蛋白结合的靶位点。ATF3 基因敲除后引起 LELC 胃癌细胞株中相应靶基因表达下调及细胞增殖显著受抑,提示 ATF3 基因激活是 EBV 导致 LELC 发生的重要机制。而在口腔颌面部 LELC 中,甲基化特异的 PCR 检测分析也发现多个抑癌基因启动区域的高度甲基化失活,包括 *E-cadherin*、*p16 (INK4a)*、*p14*<sup>[49]</sup> 和 *MGMT*<sup>[38]</sup>。一项 12 例 LEL-HCC 和 15 例普通型肝细胞性肝癌 (conventional hepatocellular carcinoma, C-HCC) 全外显子测序研究发现,整体上 LEL-HCC 和 C-HCC 突变负荷相似,但 11q13 局部扩增在 LEL-HCC 较为普遍,此区分布着 *CCND1*、*FGF19* 和 *FGF4* 基因,这些基因常与免疫检查点基因 *CD274 (PD-L1)*、*PDCD1*、*BTLA*、*CTLA4*、*HAVCR2*、*IDO1* 和 *LAG3* 表达密切

相关。此外 *CTNNB1*、*AXIN1*、*NOTCH1* 及 *NOTCH2* 等基因发生的单核苷酸变异(single nuclear variation, SNV)在 C-HCC 中较 LEL-HCC 更为常见,提示 LEL-HCC 有其独特的分子遗传学特点,临床治疗应该考虑在常规治疗基础上增加免疫检查点抑制剂的治疗<sup>[50]</sup>。深度测序研究发现,肺部 LELC 中突变负荷较低但存在广泛的拷贝数变异,这些变化涉及的细胞信号通路有 NF- $\kappa$ B、JAK/STAT 以及细胞周期信号通路,此外聚类分析还发现在基因变异特点方面,肺部 LELC 与其他 EBV 相关性肿瘤如 NPC、NK/T 细胞淋巴瘤更为类似,而与肺部原发的其他类型癌有明显的区别<sup>[51]</sup>。使用显微切割排除了背景淋巴细胞遗传物质干扰的肺部 LELC 测序研究结果,与之前的发现略有不同,一项纳入 57 例 EBV 阳性的原发肺部 LELC 患者的测序研究发现,11% 的肿瘤存在 TP53 的突变,而其他的驱动基因突变频率相对较低,RTK/RAS/RAF 通路基因突变率为 11%,而 PI3K/AKT/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路基因突变率为 7%,另各有 4% 的患者中检出纤维生长因子受体 3(fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3)异常,4% 的患者检测到错配修复基因异常(mismatch repair deficiency, MRD),与其他研究相似,该研究也发现 *PD-L1* 基因广泛扩增<sup>[52]</sup>。Xie 等<sup>[53]</sup>在对 29 例肺部 LELC 患者 520 个基因大 Panel 目的基因测序研究中发现肺部 LELC 中存在显著(78%)的甲基化调控相关基因的突变,52% 的患者存在基因拷贝数变化。该研究还发现 69% 的患者 PD-L1 表达阳性,其中 4 例患者接受了免疫检查点抑制剂治疗并从中获益。这些分子遗传学的研究成果为临床精准治疗提供了参考。Manocha 等<sup>[54]</sup>对 14 例膀胱 LELC 患者样本的转录组数据进行了预测分析芯片分类方法分析,发现 12 例膀胱 LELC 主要的 RNA 表达呈现基底细胞样癌的特点。此外,基因分析还发现 TILs 富集特征与组织学上大量淋巴细胞浸润的现象一致。同时免疫组化研究发现 93% 的膀胱 LELC 表达 PD-L1,而 MMR 蛋白缺失比例较低(仅 6%)。根据 PD-L1 表达及基底细胞样型的基因表达特点,提示免疫检查点抑制剂可以作为治疗膀胱 LELC 的可选方案。在 1 项个案报道的基因测序中,研究发现原发子宫内膜 LELC 中存在 *TP53*、*PIK3CA* 突变<sup>[55]</sup>。

## 5 展望

LELC 是一组高度异质性肿瘤,各部位 LELC 基因表达及分子病理学特点不尽相同,对 LELC 的发生机制、临床特点的准确理解及规范化治疗方案的

制定尚需大样本研究数据的进一步积累和证实。但有一点不难发现,在各部位的 LELC 中均存在 *PD-L1* 基因扩增或 PD-L1 蛋白表达,提示免疫检查点抑制剂治疗是 LELC 可选的治疗方法。一项针对 EBV 蛋白 EBNA1 和 LMP2 而开发的肿瘤疫苗 MVA-EL 的 I 期临床实验结果表明其免疫有效性达 66.7%<sup>[56]</sup>,提示 EBV 疫苗有望成为预防 LELC 的有效手段。血清学 EBV 相关指标检测对于诊断 EBV 相关肿瘤及评估预后有一定价值<sup>[57]</sup>。

## 参考文献

- [1] Lewis JS E-MS, Nicolai P. Lymphoepithelial carcinoma in tumors of salivary glands[A]. In El-Naggar AK CJ, Grandis JR, Takata T, et al. (ed) WHO Classification of Head and Neck Tumors. 4th Edition[M]. Lyon: IARC Press, 2017;181.
- [2] Labgaa I, Stueck A, Ward SC. Lymphoepithelioma-like carcinoma in liver[J]. Am J Pathol, 2017,187(7):1438-1444.
- [3] Jabbour Y, Jabri Y, Lamchahab H, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the bladder: a case report of a rare and particular variant of urothelial carcinoma[J]. Case Rep Urol, 2018,2018:7975454.
- [4] Yun HS, Lee SK, Yoon G, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix[J]. Obstet Gynecol Sci, 2017,60(1):118-123.
- [5] Fu Y, Zheng Y, Wang PP, et al. Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma treated with immunotherapy or chemotherapy: a single institute experience[J]. Onco Targets Ther, 2021,14:1073-1081.
- [6] Bishop JA GP, Gilson M. Lymphoepithelial carcinoma in tumors of the larynx, trachea and parapharyngeal space[A]. In El-Naggar AK CJ, Grandis JR, Takata T, et al. (ed) WHO Classification of Head and Neck Tumors, 4th Edition[M]. Lyon: IARC Press, 2017;90.
- [7] Lai SC, Seery S, Diao TX, et al. Rare primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the renal pelvis[J]. World J Clin Cases, 2020,8(9):1752-1755.
- [8] Ma H, Lin Y, Wang L, et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of salivary gland: sixty-nine cases with long-term follow-up[J]. Head Neck, 2014,36(9):1305-1312.
- [9] Baek DW, Kang BW, Hwang S, et al. Clinical significance of p53 protein expression, beta-catenin expression and HER2 expression for Epstein-Barr virus-associated gastric cancer[J]. Chonnam Med J, 2017,53(2):140-146.
- [10] Morales-Sanchez A, Fuentes-Panana EM. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer and potential mechanisms of oncogenesis[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2017,17(6):534-554.
- [11] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. Nature, 2014,513(7517):202-209.
- [12] Lin CY, Chen YJ, Hsieh MH, et al. Advanced primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: clinical manifestations, treatment, and outcome[J]. J Thorac Dis, 2017,9(1):123-128.
- [13] Lin L, Lin T, Zeng B. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma

- of the lung: an unusual cancer and clinical outcomes of 14 patients [J]. *Oncol Lett*, 2017,14(3):3110–3116.
- [14] Liang Y, Wang L, Zhu Y, et al. Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: fifty-two patients with long-term follow-up[J]. *Cancer*, 2012,118(19):4748–4758.
  - [15] Yeh YC, Kao HL, Lee KL, et al. Epstein-Barr virus-associated pulmonary carcinoma: proposing an alternative term and expanding the histologic spectrum of lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019,43(2):211–219.
  - [16] 尹文娟, 吴映雪, 刘鲁迎, 等. 非鼻咽部 EB 病毒相关性癌的临床病理学特征及其与预后的关系[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(3):209–214.
  - [17] Mori K, Ando T, Nomura T, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the bladder: a case report and review of the literature[J]. *Case Rep Urol*, 2013,2013:356576.
  - [18] Yang AW, Pooli A, Lele SM, et al. Lymphoepithelioma-like, a variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder: a case report and systematic review for optimal treatment modality for disease-free survival[J]. *BMC Urol*, 2017,17(1):34.
  - [19] Bishop JA GP, Gilson M. Lymphoepithelial carcinoma in tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and skull base[A]. In: EI-Naggar AK CJ, Grandis JR, Takata T, et al. (ed) WHO Classification of Head and Neck Tumors. 4th Edition[M]. Lyon: IARC Press, 2017: 18.
  - [20] Venyo AK. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the prostate gland: a review of the literature[J]. *Scientifica(Cairo)*, 2016, 2016:1876218.
  - [21] Pinto A, Huang M, Nadji M. 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.
  - [22] 左敏, 胡锦涛, 郭晓静, 等. 子宫颈原发性淋巴上皮瘤样癌 8 例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2014,30(9): 983–986.
  - [23] Tay CK, Chua YC, Takano A, et al. Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma in Singapore[J]. *Ann Thorac Med*, 2018,13(1): 30–35.
  - [24] Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, et al. Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis[J]. *Br J Cancer*, 2011,105(1):38–43.
  - [25] Khan G, Fitzmaurice C, Naghavi M, et al. Global and regional incidence, mortality and disability-adjusted life-years for Epstein-Barr virus-attributable malignancies, 1990-2017[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(8):e037505.
  - [26] Shannon-Lowe C, Rowe M. Epstein Barr virus entry; kissing and conjugation[J]. *Curr Opin Virol*, 2014,4:78–84.
  - [27] Kang MS, Kieff E. Epstein-Barr virus latent genes[J]. *Exp Mol Med*, 2015,47(1):e131.
  - [28] Münz C. Latency and lytic replication in Epstein-Barr virus-associated oncogenesis[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019,17(11):691–700.
  - [29] Portis T, Longnecker R. Epstein-Barr virus(EBV) LMP2A mediates B-lymphocyte survival through constitutive activation of the Ras/PI3K/Akt pathway[J]. *Oncogene*, 2004,23(53):8619–8628.
  - [30] de Lima MAP, Teodoro IPP, da Silva CGL, et al. Role of Epstein-Barr virus and human papillomavirus coinfection in oral and anogenital carcinogenesis: potential tumorigenic pathways[J]. *Crit Rev Oncog*, 2019,24(4):403–413.
  - [31] Amon W, Farrell PJ. Reactivation of Epstein-Barr virus from latency[J]. *Rev Med Virol*, 2005,15(3):149–156.
  - [32] Wang LW, Jiang S, Gewurz BE. Epstein-Barr virus LMP1-mediated oncogenicity[J]. *J Virol*, 2017,91(21):e01718–16.
  - [33] Ma Y, Walsh MJ, Bernhardt K, et al. CRISPR/Cas9 screens reveal Epstein-Barr virus-transformed B cell host dependency factors[J]. *Cell Host Microbe*, 2017,21(5):580–591. e7.
  - [34] Chen YR, Liu MT, Chang YT, et al. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 represses DNA repair through the PI3K/Akt/FOXO3a pathway in human epithelial cells[J]. *J Virol*, 2008,82(16):8124–8137.
  - [35] Zhang J, Jia L, Lin W, et al. Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 upregulates glucose transporter 1 transcription via the mTORC1/NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. *J Virol*, 2017,91(6):e02168–16.
  - [36] Xiao L, Hu ZY, Dong X, et al. Targeting Epstein-Barr virus oncoprotein LMP1-mediated glycolysis sensitizes nasopharyngeal carcinoma to radiation therapy[J]. *Oncogene*, 2014,33(37):4568–4578.
  - [37] Lo AK, Lung RW, Dawson CW, et al. Activation of sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP1)-mediated lipogenesis by the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 (LMP1) promotes cell proliferation and progression of nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Pathol*, 2018,246(2):180–190.
  - [38] Burassakarn A, Pientong C, Sunthamala N, et al. Aberrant gene promoter methylation of E-cadherin, p16<sup>INK4a</sup>, p14<sup>ARF</sup>, and MGMT in Epstein-Barr virus-associated oral squamous cell carcinomas[J]. *Med Oncol*, 2017,34(7):128.
  - [39] Dawson CW, Port RJ, Young LS. The role of the EBV-encoded latent membrane proteins LMP1 and LMP2 in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma(NPC)[J]. *Semin Cancer Biol*, 2012,22(2):144–153.
  - [40] Shair KH, Bendt KM, Edwards RH, et al. Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1(LMP1) and LMP2A function cooperatively to promote carcinoma development in a mouse carcinogenesis model[J]. *J Virol*, 2012,86(9):5352–5365.
  - [41] Asakawa Y, Okabe A, Fukuyo M, et al. Epstein-Barr virus-positive gastric cancer involves enhancer activation through activating transcription factor 3[J]. *Cancer Sci*, 2020,111(5):1818–1828.
  - [42] Zheng X, Wang J, Zhang X, et al. RNA m<sup>6</sup>A methylation regulates virus-host interaction and EBNA2 expression during Epstein-Barr virus infection[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021,9(2):351–362.
  - [43] Chetty R. Gastrointestinal cancers accompanied by a dense lymphoid component: an overview with special reference to gastric and colonic medullary and lymphoepithelioma-like carcinomas[J]. *J Clin Pathol*, 2012,65(12):1062–1065.

- [44] Chan JKC, Marom EM, Chalabresse L, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma in tumors of the thymus [A]. In Chan JKC CL, Detterbeck F, Marom EM, et al. (ed) WHO Classification of Tumors of Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th Edition [M]. Lyon: IARC Press, 2015:220–222.
- [45] Chirieac LR CY, Yatabe Y. Other and unclassified carcinoma in tumours of lung [A]. In Travis WD BE, Burke AP, Marx A, et al. (ed) WHO Classification of Tumors of Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th Edition [M]. Lyon: IARC Press, 2015:95–96.
- [46] Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review) [J]. Int J Oncol, 2015, 46(4):1421–1434.
- [47] Xu M, Zhang WL, Zhu Q, et al. Genome-wide profiling of Epstein-Barr virus integration by targeted sequencing in Epstein-Barr virus associated malignancies [J]. Theranostics, 2019, 9(4):1115–1124.
- [48] Hissong E, Ramrattan G, Zhang P, et al. Gastric carcinomas with lymphoid stroma: an evaluation of the histopathologic and molecular features [J]. Am J Surg Pathol, 2018, 42(4):453–462.
- [49] Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial [J]. JAMA, 2012, 308(2):147–156.
- [50] Chan AW, Zhang Z, Chong CC, et al. Genomic landscape of lymphoepithelioma-like hepatocellular carcinoma [J]. J Pathol, 2019, 249(2):166–172.
- [51] Hong S, Liu D, Luo S, et al. The genomic landscape of Epstein-Barr virus-associated pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma [J]. Nat Commun, 2019, 10(1):3108.
- [52] Chau SL, Tong JH, Chow C, et al. Distinct molecular landscape of Epstein-Barr virus associated pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma revealed by genomic sequencing [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(8):2065.
- [53] Xie Z, Liu L, Lin X, et al. A multicenter analysis of genomic profiles and PD-L1 expression of primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung [J]. Mod Pathol, 2020, 33(4):626–638.
- [54] Manocha U, Kardos J, Selitsky S, et al. RNA expression profiling of lymphoepithelioma-like carcinoma of the bladder reveals a basal-like molecular subtype [J]. Am J Pathol, 2020, 190(1):134–144.
- [55] Němejcová K, Hájková N, Tichá I, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the endometrium: case report of a rare tumour with comprehensive immunohistochemical and molecular analysis [J]. Pol J Pathol, 2018, 69(1):87–92.
- [56] Taylor GS, Jia H, Harrington K, et al. A recombinant modified vaccinia ankara vaccine encoding Epstein-Barr virus (EBV) target antigens: a phase I trial in UK patients with EBV-positive cancer [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(19):5009–5022.
- [57] 李卫, 刘斐. EB 病毒血清学指标筛查鼻咽癌的研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2020, 13(4):409–415.

[收稿日期 2021-08-12][本文编辑 黄晓红]

#### 本文引用格式

尹文娟, 苏丹, 谭蔚泓. 淋巴上皮瘤样癌分子病理研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2021, 14(9):845–851.