

淋巴上皮瘤样癌临床病理特征及 PD-L1 表达分析

周仁钰, 钟丽娟, 彭丽琳, 杨波, 陆元志

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81572606)

作者单位: 510630 广州,暨南大学附属第一医院临床病理科

作者简介: 周仁钰(1996-),女,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤病理。E-mail:1539204651@qq.com

通信作者: 陆元志(1966-),男,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:肿瘤病理与分子病理。E-mail:Yuanzhi.lu@jnu.edu.cn

〔摘要〕 目的 探讨淋巴上皮瘤样癌(LELC)临床病理特征和程序性死亡配体 1(PD-L1)的表达情况。

方法 收集 2010 年 1 月至 2021 年 5 月暨南大学附属第一医院临床病理科确诊的 15 例 LELC 的临床资料。采用免疫组织化学染色法检测 PD-L1 及广谱细胞角蛋白(pan-CK)、P40、白细胞共同抗原(LCA)、突触素(Syn)和 Ki-67。采用原位杂交法检测肿瘤组织中 Epstein-Barr(EB)病毒编码的小 RNA(EBER)。结果 15 例 LELC 患者中,男 4 例,女 11 例,年龄 28~81 岁,中位年龄 59 岁。病变部位见于肺部 10 例,涎腺 3 例,肾盂 1 例,鼻腔 1 例。光学显微镜下,癌细胞呈巢状、弥漫片状或条索状排列;细胞圆形、多角形或不规则,胞质红染,界不清,未分化或低分化状;细胞核深染或呈空泡状,可见明显的核仁及核分裂像;间质伴丰富的淋巴细胞、浆细胞浸润。免疫组织化学染色结果显示 pan-CK、P40 均为阳性,间质淋巴细胞 LCA 阳性;14 例样本 Ki-67 增殖指数 $\geq 40\%$ 。10 例样本显示 PD-L1 膜阳性表达。14 例样本 EBER 均为阳性。结论 LELC 是较为罕见的恶性肿瘤,多见于肺部,大部分病变与 EB 病毒感染相关。大多数病例中肿瘤细胞高表达 PD-L1,提示免疫治疗可能获益。

〔关键词〕 淋巴上皮瘤样癌; 程序性死亡配体 1; EB 病毒; 病理特征

〔中图分类号〕 R 365 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1674-3806(2021)12-1182-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.12.04

Analysis of the clinicopathological feature and expression of PD-L1 in lymphoepithelioma-like carcinoma

ZHOU Ren-yu, ZHONG Li-juan, PENG Li-lin, et al. Department of Clinical Pathology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China

〔Abstract〕 Objective To explore the clinicopathological feature and the expression of programmed death-ligand 1 (PD-L1) in lymphoepithelioma-like carcinoma(LELC). Methods The clinical data of 15 cases of LELC diagnosed in Department of Clinical Pathology, the First Affiliated Hospital of Jinan University from January 2010 to May 2021 were collected. Immunohistochemical staining method was used to detect PD-L1, pan-cytokeratin(pan-CK), P40, leukocyte common antigen(LCA), synaptophysin(Syn) and Ki-67. In situ hybridization method was used to detect Epstein-Barr(EB) virus-encoded small RNA(EBER) in the tumor tissues. Results Among the 15 LELC patients, there were 4 males and 11 females, aged from 28 to 81 years, with a median age of 59 years. The lesions were found in the lungs in 10 cases, in the salivary glands in 3 cases, in the renal pelvis in 1 case, and in the nasal cavity in 1 case. Under an optical microscope, the cancer cells were arranged in nests, diffuse sheets or strips; the cells were round, polygonal or irregular; the cytoplasm was red-stained, and the borders were unclear, undifferentiated or poorly differentiated; the nuclei were deeply stained or presented vacuating, with obvious nucleoli and mitotic figures; there were abundant lymphocytes and plasma cell infiltration in the stroma. The results of immunohistochemical staining showed that pan-CK and P40 were positive, and interstitial lymphocytes were positive for LCA; Ki-67 proliferation index $\geq 40\%$ in 14 samples. Ten samples showed positive expression of PD-L1 membrane. Fourteen samples were positive for EBER. Conclusion LELC is a relatively rare malignant tumor and is more common in the lungs. Most of the lesions are related to EB virus infection. In most cases, tumor cells highly express PD-L1, suggesting a possible benefit of immunotherapy.

〔Key words〕 Lymphoepithelioma-like carcinoma(LELC); Programmed death-ligand 1(PD-L1); Epstein-Barr(EB) virus; Pathological feature

淋巴上皮瘤样癌(lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC)是发生于上皮源性的罕见恶性肿瘤,组织形态与未分化鼻咽癌相同,因较罕见而易被误诊为淋巴瘤或炎性病变。LELC 可发生于全身多个器官,如涎腺、肺、皮肤、胸腺、胃、肝脏、泌尿系统和子宫颈等^[1-2],其中以肺内发生最常见,约占非小细胞癌的 0.7%^[3]。肺 LELC 常发生于较年轻且不吸烟的亚洲人群,性别上无明显差异^[4],与其他非小细胞肺癌患者相比,患者的诊断时间较早,预后更好^[5]。本研究旨在探讨 LELC 临床病理特征以及程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的表达情况,以期提高临床医师对其认识,避免误诊、漏诊。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 1 月至 2021 年 5 月暨南大学附属第一医院临床病理科确诊的 15 例 LELC 的临床资料。其中男 4 例,女 11 例,年龄 28~81 岁,中位年龄 59 岁。病变发生于肺部 10 例,涎腺 3 例,肾盂 1 例,鼻腔 1 例。所有患者无鼻咽癌病史。

1.2 HE 染色法 15 例标本均为手术切除后送检。所有标本经 10% 中性福尔马林固定,常规脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色。HE 染色操作步骤:(1)将切片放入 65℃ 烤箱烘烤 30 min;(2)放置于二甲苯溶液中脱蜡 3 次,5 min/次;(3)放置于梯度乙醇中去除二甲苯,乙醇浓度依次为无水乙醇、95% 乙醇、85% 乙醇、75% 乙醇,每次约为 1 min,然后用自来水冲洗;(4)放入苏木素染液染色 7 min,具体时间根据染色情况进行调整,水洗 1 min,再放入 1% 盐酸酒精进行分化片刻后用自来水冲洗 15 min,直到观察细胞核呈蓝色;(5)放入 1% 伊红染液染色 1 min,再进行水洗;(6)放入梯度乙醇进行脱水,乙醇浓度依次为 85% 乙醇、95% 乙醇、95% 乙醇、无水乙醇,每次约为 1 min;(7)放入苯酚二甲苯、二甲苯(Ⅰ)、二甲苯(Ⅱ)中透明处理 3 次,每次约 3 min;(8)用中性树胶封片;(9)光镜下观察。

1.3 免疫组织化学染色法 采用 EnVision 二步法进行免疫组织化学染色,并评估各种抗体染色阳性结果。具体操作步骤:(1)将蜡块连续切片约 4 μm,放入 65℃ 烤箱烘烤 30 min。(2)放入二甲苯脱蜡 3 次,每次约 5 min。(3)再依次放入梯度乙醇去除二甲苯,乙醇浓度为 95% 乙醇、90% 乙醇、85% 乙醇、80% 乙醇、75% 乙醇,各 2 min,洗去二甲苯。(4)将切片放置于抗原修复液(修复液类型:EDTA, pH 8.0)中,95℃ 20 min,使用 Dako PT Link 抗原修复仪修复,冷却至室温后取出,放置于蒸馏水中 5 min。(5)将

切片浸没于 3% 浓度过氧化氢溶液中,室温下 10 min,蒸馏水冲洗干净,再用磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)冲洗 3 次,每次约 5 min。冲洗结束后,擦干切片组织周围水分,用特制免疫组织化学笔在组织周围画圈,防止抗体扩散。(6)甩干玻片,分别滴加适量已配置好的一抗溶液,再将切片放置于湿盒中,室温下孵育 90 min。其中 PD-L1 抗体购自 Cell Signaling 公司(Cat#13684, 1:200);P40 为即用型抗体,购自福州迈新生物技术开发有限公司(Cat# RAB-0666);其余抗体为即用型抗体,购自 DAKO 公司,包括广谱细胞角蛋白(pan-cytokeratin, pan-CK)(Cat# GA053|IR053)、CK5/6(Cat# GA780|IR780)、白细胞共同抗原(leukocyte common antigen, LCA)(Cat# GA751|IR751)、突触素(synaptophysin, Syn)(GA660|IR660)、Ki-67(Cat# GA626|IR626)。(7)使用 PBS 冲洗 3 次,5 min/次。(8)甩干玻片,滴加即用型二抗(购自 Dako 公司),放置于湿盒中,室温下孵育 20 min。(9)使用 PBS 冲洗 3 次,5 min/次。(10)将 DAB 显色剂滴加在切片组织上,静置 2~3 min 观察显色情况,当阳性对照组织出现棕色时,用自来水冲洗,停止显色。(11)将切片放入苏木素染液复染组织细胞核,约 5 min,自来水冲洗,再放入 1% 盐酸酒精进行分化片刻后用自来水冲洗,再放入返蓝液中返蓝 1 min。(12)放入梯度乙醇进行脱水,乙醇浓度依次为 85% 乙醇、95% 乙醇、95% 乙醇、无水乙醇,每次约为 1 min;放入苯酚二甲苯、二甲苯(Ⅰ)、二甲苯(Ⅱ)中透明处理 3 次,每次约 3 min;用中性树胶封片。(13)组织 PD-L1 表达水平以肿瘤比例评分(tumor proportion score, TPS)表示,所有切片由两位病理医师独立判读。PD-L1 表达水平以任何强度膜染色的 TPS 为判读标准,TPS < 1% 为阴性,TPS ≥ 1% 为阳性;TPS 1%~49% 为低表达,TPS ≥ 50% 为高表达^[6]。

1.4 原位杂交检测 EB 病毒编码的小 RNA[Epstein-Barr(EB) virus-encoded small RNA, EBER]原位杂交检测试剂盒购于 Dako 公司。15 例标本均经 10% 中性福尔马林固定,常规脱水、石蜡包埋、切片、烤片,具体操作步骤:(1)将切片放置于二甲苯中脱蜡 2 次,每次约 5 min。(2)将切片放置于无水乙醇中 5 min 后晾干。(3)将切片滴加新鲜配制的胃消化酶后放入湿盒中,再放置于 37℃ 水浴箱内,40 min。(4)取出切片后放入梯度乙醇,乙醇浓度依次为 75% 乙醇、85% 乙醇、无水乙醇,每次约 2 min。取出切片后晾干。(5)混匀探针溶液,每张切片滴加 10~20 μl,盖上盖

玻片,放入 37 ℃ 水浴箱 2 h。(6)取出标本,移去盖玻片,用 PBS 冲洗,再将切片浸于 PBS 中 3 次,每次约 5 min。(7)滴加 30~50 μl 二抗溶液,放入 37 ℃ 水浴箱,30 min。PBS 冲洗 3 次,每次约 1 min。(8)滴加 50 μl DAB 显色液于切片,显色 5~10 min,光镜下观察显色情况,适当终止显色。(9)苏木素染色 3~5 min,盐酸酒精进行分化片刻后自来水冲洗,再放入返蓝液中返蓝 1 min。(10)脱水、透明与封片。

1.5 影像学检查 所有患者就诊时进行 GE High-speed 16 螺旋 CT 平扫及增强检查,其中肿瘤位于鼻腔及涎腺的患者均行 GE discovery MR 750 3.0 T 磁共振仪检查。

1.6 随访 通过电话和门诊复查方式进行随访,复查项目包括胸片、B 超、血生化及肿瘤标志物等。

2 结果

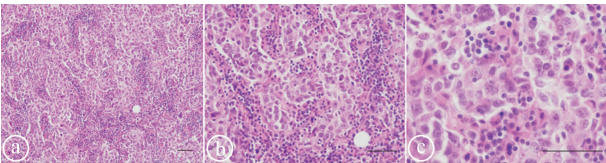
2.1 临床特征 15 例 LELC 中 10 例发生于肺部,男 2 例,女 8 例,中位年龄为 58 岁。患者仅有轻微咳嗽或胸闷,或体检时发现肺部肿块。胸部 CT 常显示团块状高密度影,呈分叶状,周围见长短不一毛刺征。1 例因发生 L₃ 椎体转移,以左膝盖疼痛伴左腰牵拉疼痛为首要症状而就诊。LELC 发生于涎腺 3 例,其中腮腺 2 例,颌下腺 1 例。3 例患者均因发现无痛性肿块而就诊,专科查体发现肿块呈卵圆形,边界尚清,表面光滑,质地中等偏韧,无波动感,活动度较差,无明显压痛。1 例 LELC 发生于肾盂,为 80 岁女性患者,患者因无痛性肉眼血尿而就诊,CT 提示右侧肾盂-输尿管区见一不规则软组织密度灶,边界欠清,增强扫描明显不均匀强化。1 例 LELC 发生于鼻腔,为 79 岁女性患者,因无明显诱因出现右侧鼻腔流清水样涕,伴鼻塞而就诊,MRI 提示右侧鼻腔占位,考虑鼻息肉或内翻乳头状瘤,右侧额窦、上颌窦炎症,此患者影像排除鼻咽癌转移。见表 1。

2.2 病理学特征 肿瘤大体为灰白,少部分为灰红或灰黄,质稍硬,与周围组织分界不清。镜下特点:癌细胞呈巢状、弥漫片状或条索状排列;细胞圆形、多角形或不规则,胞质红染,界不清,未分化或低分化状;细胞核深染或呈空泡状,可见明显的核仁及核分裂像;间质伴丰富的淋巴细胞、浆细胞浸润。见图 1。

2.3 免疫组织化学染色结果 15 例 LELC 病例中,pan-CK、P40 均为阳性,除病例 2 Ki-67 低表达外,其余病例 Ki-67 增殖指数≥40%。10 例样本显示 PD-L1 膜阳性表达,其中 4 例 PD-L1 高表达,TPS≥50%,6 例 PD-L1 低表达,1% < TPS < 50%,但 Syn 阴性。间质淋巴细胞 LCA 阳性。见图 2。

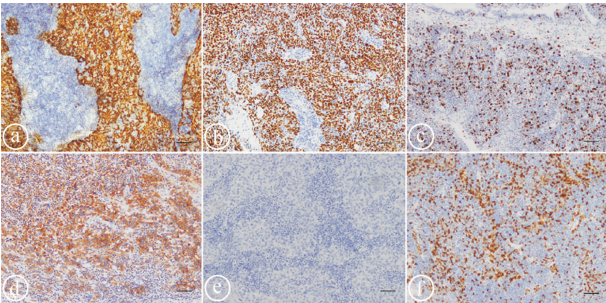
表 1 15 例患者临床特征

序 号	性别	年龄 (岁)	病变 部位	首发症状
1	男	68	腮腺	颈部发现无痛性肿块
2	女	59	肺	社区门诊健康体检行胸片检查,结果示:右肺中叶占位性病变
3	男	28	腮腺	无明显诱因发现右侧耳下肿物,无其他明显不适
4	女	57	肺	2 年体检发现左上肺结节,未行特殊处理,3 个月前外院复查胸 CT 见左上肺结节较前增大,求进一步诊治入院
5	女	80	肾盂	无明显诱因出现肉眼血尿
6	女	62	肺	体检时行胸部 CT 检查发现右肺占位性病变
7	男	55	肺	患者无明显诱因出现发热,最高体温为 39.7 ℃,伴有咳嗽咳痰,行胸部 CT 提示左侧肺部空洞影,给予对症治疗后体温下降至正常值,咳嗽改善。1 周后复查胸部 CT + 增强提示肺部空洞影较前无明显改变,求进一步诊治入院
8	男	61	肺	患者出现左膝盖疼痛,伴左腰牵拉疼痛到医院就诊,胸部 CT 示:右肺中叶占位,纵隔淋巴结肿大;腰椎 CT 示:L ₃ 椎体及 L ₄ 椎体附件病变,考虑转移瘤
9	女	48	肺	健康体检行 CT 检查发现肺部占位
10	女	81	肺	无明显诱因出现咳嗽、胸闷,行胸部 CT 检查示:左肺上叶舌段占位,纵隔淋巴结肿大
11	女	68	肺	无明显诱因出现胸痛,左侧为主,行胸部 CT 检查示:左肺上叶下舌段占位
12	女	45	颌下腺	右侧颈部发现无痛性肿块
13	女	52	肺	患者因咳嗽、咳痰 1 周,胸部 CT 示:考虑右肺下叶肺癌,右肺门、纵隔淋巴结转移
14	女	46	肺	体检行 CT 检查发现右肺占位
15	女	79	鼻腔	右侧鼻腔流清水样涕 1 月余,查鼻窦 CT 示:右侧鼻腔-筛窦内占位,考虑鼻息肉,需与其他疾病相鉴别。鼻窦 MRI 示:右侧鼻腔占位,鼻息肉与内翻乳头状瘤鉴别。



①肿瘤细胞呈巢团小梁状分布,间质伴丰富淋巴细胞浸润(×100);
②肿瘤细胞呈卵圆形或多角形(×200); ③观察可见嗜酸性核仁(×400)

图 1 HE 染色结果图



①肿瘤组织 pan-CK 表达阳性; ②肿瘤组织 P40 表达阳性; ③肿瘤组织 Ki67 高表达; ④肿瘤组织 PD-L1 强性; ⑤肿瘤组织 Syn 阴性; ⑥背景浸润淋巴细胞表达 LCA

图 2 免疫组织化学染色结果图(×100)

2.4 原位杂交检测结果 除病例 5 (病变发生于肾盂) 外,其余 14 例样本 EBER 均为阳性。见图 3。

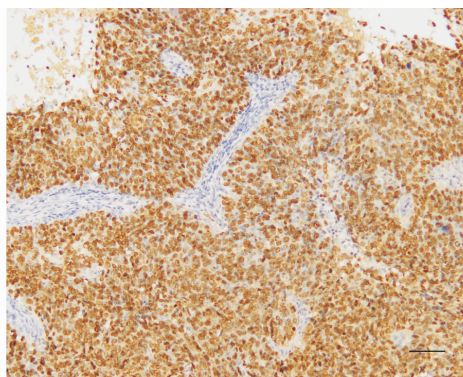


图 3 原位杂交 EBER 阳性图

2.5 随访结果 随访截止日期为 2021 年 5 月 17 日,中位随访时间为 12 个月。除 2 例失访外,其余 13 例术后每 3 个月进行复查。其中病例 8 确诊时已发生椎体转移,行化疗治疗,目前带瘤生存,其余 12 例均无复发转移。

3 讨论

3.1 LELC 于 1987 年首次报道,认为其发生与 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染有关^[7]。本研究 10 例肺部 LELC 均为 EBER 阳性。2015 年世界卫生组织的肺肿瘤分类中将肺 LELC 归为其他未分类癌^[8]。与常见的肺腺癌、鳞癌相比,肺 LELC 很少伴有 *EGFR* 突变或 *ALK* 重排等非小细胞肺癌常见驱动基因变异。Hong 等^[9]通过对肺部 LELC 患者肿瘤组织样本进行全外显子测序 (whole exome sequencing, WES)、靶向深度测序和单核苷酸多态阵列 (single nucleotide polymorphism, SNP) 研究,结果发现 LELC 中一些抑癌基因出现高频突变,包括 *TP53*、*NOTCH1*、*MGA*、*PTPRD*、*TRAF3* 和 *KMT2C* 等。*TP53* 变异频率仍然较低,且与患者生存期无显著关联。此外,拷贝数改变也较为常见,如 5p (32%)、12p (54%) 和 12q (48%) 扩增;同时也发现 3p、5q、13q、9p21.3、14q 和 16q 的频繁丢失,其中 9p21.3 缺失与患者临床不良预后密切相关,其中涉及 *CDKN2A*、*CDKN2B* 和 *MTAP* 抑癌基因。这些染色体缺失导致 NF- κ B 通路的多个负调控因子失活,包括 *TRAF3* [14q32.3, 80%]、*NFKB1A* [14q13, 52%]、*NLR5* [16q13, 52%] 和 *CYLD* [16q12.1, 48%] 等。更重要的是,约 56% 的病例存在 I 型干扰素相关基因高频缺失,这些基因与宿主对抗病毒感染有关。进一步综合分析显示 LELC 基因变异谱与 NF- κ B、JAK/STAT 和细胞周期信号通路相关联,并证实 EBV 感染参与了肺 LELC 的发病机制。而且,

通过多维基因组比较,揭示了肺 LELC 是一种独特的肺癌亚型,这些改变与鼻咽癌的基因变异谱较为相似。Xie 等^[10]对 27 例肺 LELC 组织样本进行二代测序 (next generation sequencing, NGS) 分析,其中 1 例样本未检测出突变,其余 26 例样本共检测出 107 个单核苷酸变异、12 个插入或缺失和 65 个拷贝数扩增。仅有 2 例样本检测出非小细胞肺癌中常见的驱动突变基因,即 *KRAS G12D* 和 *ERBB2* 基因扩增。这项研究发现肺 LELC 最常见的突变基因包括 *CCND1*、*TP53*、*DAXX* 和 *NFKB1A*,其发生率分别为 30% (8/27)、26% (7/27)、22% (6/27) 和 22% (6/27);并且发现 *FGF19*、*FGF3*、*FGF4*、*MDM4*、*STAT3* 和 *RPS6KB2* 基因扩增与 *CCND1* 或 *DAXX* 基因扩增伴随出现。

3.2 涎腺 LELC 常累及腮腺,需与转移性鼻咽癌鉴别,首选影像学检查,且其依然与 EBV 感染相关^[11-12]。发生于泌尿系统的 LELC 极其罕见,临床症状与一般的尿路上皮癌类似,常以无痛性肉眼血尿为首发症状,与发生在肺部及涎腺的 LELC 不同的是,肾盂 LELC 与 EBV 感染相关性不显著^[13-14]。本研究中的 1 例肾盂 LELC 也显示 EBV 阴性,提示可能存在其他恶性转化驱动变异。该患者已随访 28 个月,目前身体机能良好。有研究表明,尿路上皮 LELC 预后与常见尿路上皮癌无明显差异^[15]。由于尿路上皮 LELC 来源于尿路上皮细胞的转化,2004 年世界卫生组织的泌尿系肿瘤分类中,将 LELC 归类为尿路上皮癌的一个亚组^[16]。发生于鼻腔的 LELC 必须首先排除存在鼻咽癌,影像学检查是两者主要的鉴别方法。本研究中有 1 例病变发生于鼻腔的患者,CT 检查提示鼻腔占位,但鼻咽部未见明显异常,排除鼻咽癌蔓延或转移可能。

3.3 本研究进一步通过免疫组织化学染色法对 15 例组织标本进行 PD-L1 检测,结果显示肿瘤中 PD-L1 膜染色阳性率为 66.7% (10/15),其中 4 例 PD-L1 高表达,6 例为低表达。近年研究显示,免疫检查点抑制剂对 EBV 感染相关的胃癌、鼻咽癌、Merkel 细胞癌等疗效显著^[17-19]。一项包含 66 例肺 LELC 的研究发现,约 75.8% (50/66) 病变组织 PD-L1 表达阳性,提示肺 LELC 中 EBV 阳性且 PD-L1 高表达可能是免疫检测点抑制剂使用的重要标志物^[20]。另一项研究发现,3 例 PD-L1 的 TPS 分别为 15%、30% 和 60% 的 LELC 患者进行免疫治疗后,均取得良好疗效,提示肺 LELC 患者可从免疫检查点抑制剂中获益^[10]。

综上所述,由于 LELC 较为罕见,其发生的机制尚未完全阐明,但已有部分研究表明其与 EBV 感染

有关,基因组变异谱与鼻咽癌相似,可能从免疫治疗中获益,预后较好。由于本研究病例数较少,且只进行了免疫组织化学染色及 EBER 原位杂交检测,尚未进行 NGS 检测。因此,未来尚需进一步对其确切基因组变异谱进行探讨,为 LELC 精准诊疗提供新的依据和靶点。

参考文献

- [1] Labgaa I, Stueck A, Ward SC. Lymphoepithelioma-like carcinoma in liver[J]. *Am J Pathol*, 2017,187(7):1438-1444.
- [2] 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 (Kaunas)*, 2019,55(12):780.
- [3] Hu Y, Ren S, Liu Y, et al. Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: a mini-review[J]. *Onco Targets Ther*, 2020,13:3921-3929.
- [4] Jiang WY, Wang R, Pan XF, et al. Clinicopathological features and prognosis of primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma[J]. *J Thorac Dis*, 2016,8(9):2610-2616.
- [5] Sathirareungchai S, Hirata K. Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2019,143(8):1027-1030.
- [6] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会肺癌学组,中国抗癌协会肺癌专业委员会,PD-L 检测共识专家组. 非小细胞肺癌 PD-L1 免疫组织化学检测规范中国专家共识[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(9):733-740.
- [7] Bégin LR, Eskandari J, Joncas J, et al. Epstein-Barr virus related lymphoepithelioma-like carcinoma of lung[J]. *J Surg Oncol*, 1987, 36(4):280-283.
- [8] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification[J]. *J Thorac Oncol*, 2015,10(9):1243-1260.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Zhao W, Deng N, Gao X, et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of salivary glands: a clinicopathological study of 21 cases[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014,7(11):7951-7956.
- [12] 周小燕,马隆佰,韩武,等. 腮腺淋巴上皮瘤样癌的 MRI 表现[J]. *中国临床新医学*, 2014,7(7):615-618.
- [13] Modi H, Beckley I, Bhattarai S, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the renal pelvis: pathological and therapeutic implications[J]. *Can Urol Assoc J*, 2013,7(9-10):E590-E593.
- [14] Rensing AJ, Mohapatra A, Potretzke AM, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the ureter: a rare presentation, synchronous with conventional urothelial carcinoma[J]. *Can J Urol*, 2017,24(1):8673-8675.
- [15] Lopez-Beltran A, Paner G, Blanca A, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the upper urinary tract[J]. *Virchows Arch*, 2017, 470(6):703-709.
- [16] Eble J, Sauter G, Epstein JI. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs[J]. *BJU International*, 2004, 7:9-87.
- [17] Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer[J]. *Nat Med*, 2018,24(9):1449-1458.
- [18] Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2016,374(26):2542-2552.
- [19] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*, 2018,359(6382):1350-1355.
- [20] Chang YL, Yang CY, Lin MW, et al. PD-L1 is highly expressed in lung lymphoepithelioma-like carcinoma: a potential rationale for immunotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2015,88(3):254-259.

[收稿日期 2021-09-08][本文编辑 余军 吕文娟]

本文引用格式

周仁钰,钟丽娟,彭丽琳,等. 淋巴上皮瘤样癌临床病理特征及 PD-L1 表达分析[J]. *中国临床新医学*, 2021,14(12):1182-1186.