

EB 病毒相关性淋巴上皮瘤样肝内胆管细胞癌 1 例 报告并文献复习

侯明好 何冰 卢晓 杨丹丹 郭芷含 李玉军

(青岛大学附属医院病理科, 山东 青岛 266003)

[摘要] **目的** 探讨 EB 病毒相关性淋巴上皮瘤样肝内胆管细胞癌(EBVaLELICC)的病理学特征,以加深临床对该肿瘤的认识。**方法** 收集 1 例 EBVaLELICC 患者的临床及病理学资料,对其病理石蜡标本进行免疫组化、原位杂交和基因重排检测,分析该病病理学特点,并复习相关文献。**结果** 患者女,56 岁,肿瘤位于肝左外叶,边界清楚,约 1.8 cm×1.5 cm×1.2 cm 大小。于肝胆外科行腹腔镜下肝左外叶切除手术,术后病理学检查示肿瘤细胞呈腺管状,部分不规则、融合或呈筛状,细胞呈合体状,核大、染色质细,可见小核仁,未见核分裂象;间质大量淋巴细胞、浆细胞增生,伴淋巴滤泡形成。免疫组化染色示肿瘤细胞表达 CK7、CK19、P53 表达率为 10%,表现为野生型, Ki-67 增殖指数 5%,间质淋巴细胞表达 CD3、CD4、CD8、CD20,淋巴滤泡生发中心细胞表达 BCL-6、CD10,不表达 BCL-2,浆细胞表达 CD38、Kappa、Lambda,PD-L1(22C3)在肿瘤细胞及间质淋巴细胞均有表达,联合阳性分数值约为 30。EBER 原位杂交检测示肿瘤细胞弥漫阳性。淋巴细胞免疫球蛋白及 T 细胞受体基因均呈多克隆重排。患者术前及术后均未接受任何治疗,随访 8 个月健在,未发现肿瘤复发转移。**结论** EBVaLELICC 是一种罕见的胆管癌亚型,具有独特的病理学特征,患者可从免疫治疗中获益,预后好于普通型胆管细胞癌。

[关键词] 疱疹病毒 4 型,人;胆管上皮癌;免疫组织化学;诊断,鉴别;B-淋巴细胞;T-淋巴细胞

[中图分类号] R735.8 **[文献标志码]** A

EPSTEIN-BARR VIRUS-ASSOCIATED LYMPHOEPITHELIOMA-LIKE INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW HOU Mingyu, HE Bing, LU Xiao, YANG Dandan, GUO Zhihan, LI Yujun (Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the pathological features of Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphoepithelioma-like intrahepatic cholangiocarcinoma (EBVaLELICC), and to improve the understanding of this disease in clinical practice. **Methods** Clinical and pathological data were collected from one patient with EBVaLELICC, and immunohistochemistry, *in situ* hybridization, and gene rearrangement test were performed for the paraffin-embedded tissue sample of this patient. The pathological features of this disease were analyzed, and a literature review was performed. **Results** The female patient, aged 56 years, had the tumor located in the left lateral lobe of the liver, with a clear boundary and a size of 1.8 cm×1.5 cm×1.2 cm. The patient underwent laparoscopic left lateral segment liver resection in Department of Hepatobiliary Surgery. Postoperative pathology showed that tumor cells had a glandular tubular structure, and some cells had an irregular, fused or sieve-like shape, with large nuclei, fine chromatin, small nucleoli, and no mitotic figures; proliferation of lymphocytes and plasma cells was observed with the formation of lymphoid follicles in the stroma. Immunohistochemical staining showed that CK7, CK19, and P53 had an expression rate of 10% in tumor cells, with wild type and a Ki-67 proliferation index of 5%; stromal lymphocytes showed the expression of CD3, CD4, CD8, and CD20, lymphoid follicular germinal center cells showed the expression of BCL-6 and CD10 and had no expression of BCL-2, and plasma cells showed the expression of CD38, Kappa, and Lambda; PD-L1 (22C3) was expressed in both tumor cells and interstitial lymphocytes, with a combined positive score of 30. EBER *in situ* hybridization assay showed diffuse positivity of tumor cells. Polymerase chain reaction detected multiple clones of lymphocyte immunoglobulin and T cell receptor genes. The patient did not receive any treatment before and after surgery and was alive after 8 months of follow-up, without tumor recurrence or metastasis. **Conclusion** EBVaLELICC is a rare subtype of cholangiocarcinoma with unique pathological features. Patients can benefit from immunotherapy, and EBVaLELICC tends to have a better prognosis than common cholangiocarcinoma.

[KEY WORDS] Herpesvirus 4, human; Cholangiocarcinoma; Immunohistochemistry; Diagnosis, differential; B-lymphocytes; T-lymphocytes

EB 病毒相关性淋巴上皮瘤样肝内胆管细胞癌 (EBVaLELICC) 是一种临床罕见的肝内胆管细胞

癌 (ICC), 具有独特的病理学特征, 其由未分化或者排列成腺样的上皮细胞组成, 间质有显著增生的淋巴组织。EBVaLELICC 通常多见于血清 EB 病毒 (EBV) 阳性的女性, 起病隐匿, 患者生存率高于普通型 ICC^[1]。本文报道 1 例 EBVaLELICC 患者, 并

[收稿日期] 2023-01-19; **[修订日期]** 2023-03-18

[基金项目] 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2017MH009); 青岛大学医学+X 项目 (QDFY+X2021017)

[通讯作者] 李玉军, Email: liyujun.66@163.com

结合相关文献探讨其病理学特征,旨在提高临床对该肿瘤的认识和诊断能力。

1 临床资料

患者,女,56 岁,2021 年 8 月 7 日因“查体发现肝占位性病变 7 d”于我院肝胆胰外科就诊。入院时无发热、畏寒、恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻等症状。实验室检查示甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、癌抗原 19-9(CA19-9)未见异常。影像学检查:MR 增强扫描示肝脏大小、形态未见异常,肝左外叶上段见结节状长 T₁长 T₂信号影,约 1.8 cm×1.2 cm 大小,增强动脉期呈现轻度强化,静脉期、平衡期以及肝胆特异期强化程度减低,肝内胆管未见扩张,胆总管轻度扩张;PET-CT 检查示肝左外叶上段低密度结节,约 1.3 cm×0.7 cm 大小,边界清,放射性摄取增高(图 1),标准摄取值(SUV)最大值为 4.5,肝内外胆管无扩张,肝胃间隙、腹腔肠系膜区见数个略增大淋巴结,均未见代谢增高。患者既往无乙肝、丙肝等病史,20 年前因胆囊结石伴胆囊炎行胆囊切除术,3 年前因急性阑尾炎行腹腔镜下阑尾切除术。本次就诊结合检查结果,临床以肝占位性病变行腹腔镜下肝左外叶切除术,术中冰冻病理检查考虑肿瘤性病变,高度可疑为腺癌。

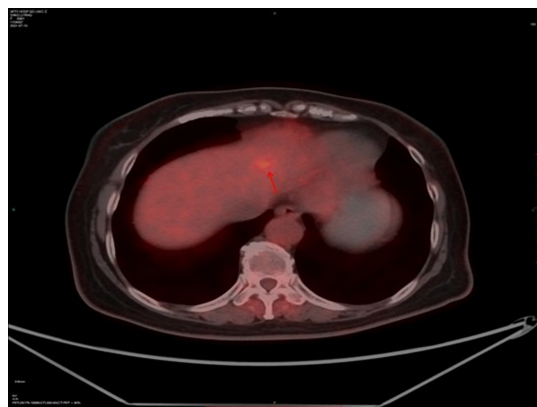


图 1 PET-CT 示患者肝左外叶上段低密度结节影

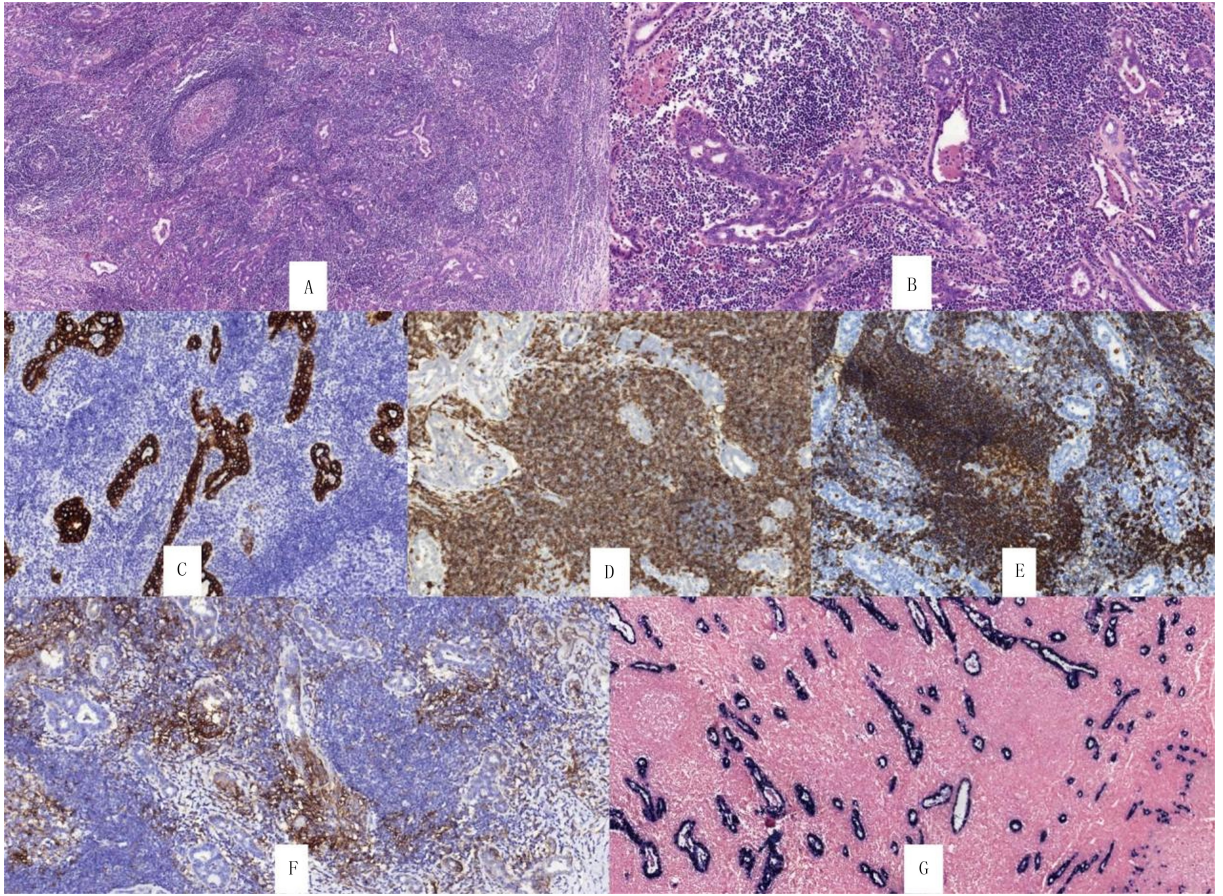
送检标本病理学大体检查示送检部分肝组织,约 4.0 cm×3.5 cm×1.5 cm 大小,距肝断端 0.3 cm、紧邻肝被膜见一灰白肿物,约 1.8 cm×1.5 cm×1.2 cm 大小,切面灰白质韧,边界欠清,未侵及肝被膜,周围肝组织质地细腻。组织病理学检查示肿瘤组织呈浸润性生长,与周围正常肝组织有分界,间质大量淋巴细胞、浆细胞增生,淋巴滤泡形成(图 2A);肿瘤细胞呈腺管样排列,部分不规则、融合或呈筛状,细胞呈合体状,核大、染色质细,可见小核仁,未见核分裂象,腺腔内见坏死和中性粒细胞(图 2B)。

免疫组化染色示肿瘤细胞表达 CK7(图 2C)、CK19、P53 表达率约为 10%,表现为野生型,Ki-67 增殖指数为 5%;间质淋巴细胞表达 CD3(图 2D)、CD4、CD8、CD20(图 2E),淋巴滤泡生发中心细胞表达 BCL-6、CD10,而不表达 BCL-2,浆细胞表达 CD38、Kappa、Lambda,PD-L1(22C3)在肿瘤细胞以及间质淋巴细胞均有表达,联合阳性分数(CPS)值约 30(图 2F)。原位杂交方法检测 EB 病毒编码的小 RNA(EBER)示肿瘤细胞弥漫阳性表达 EBER,周围正常肝组织汇管区小胆管及间质淋巴细胞阴性(图 2G)。B、T 淋巴细胞克隆性检查示免疫球蛋白(Ig)及 T 细胞受体(TCR)基因呈多克隆重排。患者术前及术后均未接受放疗、靶向治疗及免疫治疗,门诊随访 8 个月健在,影像学检查未发现肿瘤复发转移。

2 讨 论

ICC 起源于胆管树黏膜上皮细胞。近些年来,ICC 的发病率不断上升,其病因和发病机制仍不完全清楚。ICC 恶性程度高,发病隐匿,早期或无明显症状,进展期可出现肝大、肝区疼痛、消瘦等症状,较少出现胆道梗阻性黄疸。因此,患者就诊时多处于 ICC 中晚期阶段,对放疗、化疗敏感性较低,预后普遍较差。EBVaLELICC 是 ICC 的少见组织学类型,其临床表现无特异性,大多患者通过体检发现,一些患者出现右上腹疼痛或慢性胆囊炎症状,临床诊断困难^[2-4]。与 ICC 相比,大多数 EBVaLELICC 患者的发病年龄≤60 岁,且女性发病率更高^[5-6]。本病例为女性,56 岁,无临床症状,查体发现肝占位病变,临床及影像学检查不能确诊。

淋巴上皮瘤样癌(LELC)是一种罕见的由未分化的上皮细胞构成的恶性肿瘤,具有明显的淋巴样浸润,最初报道发生于鼻咽部,后续于唾液腺、胸腺、肺、胃肠道及泌尿系统等部位也有相关病例报道^[7]。肝脏 LELC 可分为淋巴上皮瘤样肝细胞肝癌(LEL-HCC)及 LELICC 两种类型^[8]。HSU 等^[9]于 1996 年首次报道了胆管 LELC,并且证实癌细胞中存在 EBV 基因组。由于患者的临床表现和影像学检查无特异性,肝内 LELC 确诊主要依据术后组织病理学及免疫组化检查。目前文献报道 LELICC 肿瘤直径 15~120 mm^[10],大部分为单发病灶,切面呈白褐色、质韧,无包膜,与典型的胆管细胞癌类似,少数病例病灶的灰白质软,与部分淋巴瘤标本类似,浸润的淋巴细胞主要为 CD3⁺T 细胞、CD20⁺B 细胞以及



A: 肿瘤组织呈浸润性生长,与周围正常肝组织有分界,间质大量淋巴细胞、浆细胞增生,淋巴滤泡形成,HE 染色,100 倍;B: 肿瘤细胞呈腺管样排列,部分不规则、融合或呈筛状,细胞呈合体状,核大、染色质细,可见小核仁,未见核分裂象,腺腔内见坏死和中性粒细胞,HE 染色,200 倍;C: 肿瘤细胞表达 CK7,免疫组化染色,200 倍;D: 间质 T 淋巴细胞表达 CD3,免疫组化染色,200 倍;E: 间质 B 淋巴细胞表达 CD20,免疫组化染色,200 倍;F: 肿瘤细胞及淋巴细胞表达 PD-L1,免疫组化染色,200 倍;G: 肿瘤细胞 EBER 弥漫阳性,原位杂交检测,100 倍

图 2 患者组织病理学检查结果

CD138⁺浆细胞^[10]。本病例病理学大体检查示肿瘤为单发病灶,肿瘤大小 1.8 cm×1.5 cm×1.2 cm,切面灰白质韧,边界欠清;组织学检查示肿瘤组织呈浸润性生长,与周围正常肝组织有分界,可见增生的胆管样腺体,部分不规则、融合或呈筛状;间质大量淋巴细胞、浆细胞增生,淋巴滤泡形成。肿瘤细胞呈胆管上皮免疫表型,表达 CK7、CK19,间质增生的淋巴细胞包括 CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺T 细胞和 CD20⁺B 细胞,淋巴细胞 Ig 及 TCR 基因呈多克隆重排,提示间质淋巴组织为反应性而非肿瘤性病变。

LELC 与 EBV 感染关系密切,EBER 在唾液腺、胸腺、肺及胃的 LELC 中呈阳性表达^[11],而在口腔、膀胱、子宫颈的 LELC 中呈阴性表达^[12-13]。大多数情况下 EBV 感染被认为是 LELICC 的重要发生原因^[14-15]。HUANG 等^[16]研究发现,EBV 相关 ICC 中 EBNA1 呈阳性表达,而 LMP1、EBNA2 呈阴性表达,表明 EBVaLELICC 属于潜伏感染 I 型。

与非 EBV 相关 ICC 相比,EBVaLELICC 具有

更加复杂的肿瘤免疫微环境(TMIT),可能由 EBV 触发导致密集的淋巴细胞浸润^[16]。既往研究发现,EBVaLELICC 中 CD20⁺B 细胞和 CD8⁺T 细胞密度显著增加,从而激活局部免疫反应;此外肿瘤中发现淋巴滤泡生发中心,这表明 EBVaLELICC 存在有效的体液免疫反应^[17]。根据 PD-L1 及 CD8 表达情况,ICC 可以分为 4 种 TMIT 类型,即 I 型(PD-L1⁺/CD8 高表达)、II 型(PD-L1⁻/CD8 低表达)、III 型(PD-L1⁺/CD8 低表达)和 IV 型(PD-L1⁻/CD8 高表达)。其中 TMIT I 型是生存效益最好的,III 型是最差的,大约 90% 的 EBVaLELICC 属于 I 型,因此 EBVaLELICC 患者的预后普遍较普通 ICC 患者好;该类患者也是免疫治疗的良好候选者,且能够从抗 PD-1/L1 治疗中获益^[16]。本例患者的间质淋巴细胞有 CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺T 细胞和 CD20⁺B 细胞,其中 CD8⁺T 细胞较多;PD-L1(22C3)在肿瘤细胞及间质淋巴细胞均有表达,CPS 值约 30。上述结果提示本病例为 TMIT I 型 EBVaLELICC。

有多种肿瘤需要与 EBVaLELICC 鉴别:①淋巴瘤:肿瘤性淋巴细胞免疫组化 LCA 阳性,并可表达一种 B 或 T 细胞的免疫组化标记物。②鼻咽癌:鼻咽癌的肿瘤表达 EBER、细胞角蛋白和鳞状细胞抗原,如 P63、P40^[18],而不表达 CK7 和 CK19,因此 CK7 和 CK19 常用于排除鼻咽癌。③ICC:ICC 肿瘤细胞常呈腺管状排列且少见淋巴细胞浸润,EB 病毒表达常呈阴性。④其他的肿瘤:免疫组化排除了其他可能性小的肿瘤,包括炎症性肌纤维母细胞瘤以及恶性黑色素瘤等,这些肿瘤在形态学上与 EBVaLELICC 有相似之处,但缺乏 EBER 反应性^[19]。

综上所述,EBVaLELICC 是一种相对罕见、发病率较低的 ICC,较传统类型 ICC 的预后要好。要对 EBVaLELICC 做出正确病理诊断,需要熟悉其临床、形态及免疫表型特征,并且排除肝脏转移性 LELC。术前对疑似患者进行 AFP、CEA、CA19-9 等实验室检查以及 MRI、PET-CT 等影像学检查;术后则需要对疑似患者石蜡标本进行免疫组化、EBER 原位杂交以及 PCR 测序等检测。应当充分认识 EBVaLELICC 的病理学特征、TMIT 及发病机制,对该病的临床诊断、治疗及预后评估具有重要价值。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL27733)。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:李玉军、侯明好参与了研究设计;李玉军、侯明好、何冰、卢晓、杨丹丹、郭芷含参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] CHAN A W H, TONG J H M, SUNG M Y M, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma: A rare variant of intrahepatic cholangiocarcinoma with favourable outcome[J]. *Histopathology*, 2014, 65(5): 674-683.

[2] SHINODA M, KADOTA Y, TSUJIKAWA H, et al. Lymphoepithelioma-like hepatocellular carcinoma: A case report and a review of the literature[J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11:97.

[3] NEMOLATO S, FANNI D, NACCARATO A G, et al. Lymphoepithelioma-like hepatocellular carcinoma: A case report and a review of the literature[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(29):4694-4696.

[4] SHIH E J, CHAU I Y, YEH Y C, et al. Synchronous hepatocellular carcinoma and lymphoepithelioma-like carcinoma arising from 2 different sites of the liver: A case report[J]. *Medi-*

cine, 2018, 97(40):e12548.

[5] SUN K, XU S Y, WEI J F, et al. Clinicopathological features of 11 Epstein-Barr virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma at a single center in China[J]. *Medicine*, 2016, 95(40): e5069.

[6] 陶常诚,张凯,荣维淇,等.肝淋巴上皮瘤样癌的研究进展[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(12):996-1000.

[7] JENG Y M, CHEN C L, HSU H C. Lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma: An Epstein-Barr virus-associated tumor [J]. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25(4):516-520.

[8] LABGAA I, STUECK A, WARD S C. Lymphoepithelioma-like carcinoma in liver[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(7):1438-1444.

[9] HSU H C, CHEN C C, HUANG G T, et al. Clonal Epstein-Barr virus associated cholangiocarcinoma with lymphoepithelioma-like component[J]. *Hum Pathol*, 1996, 27(8):848-850.

[10] ISHIDA M, MORI T, SHIOMI H, et al. Non-Epstein-Barr virus associated lymphoepithelioma-like carcinoma of the inferior common bile duct[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2011, 3(7):111-115.

[11] 谢海龙,周敏,周晓军,等.唾腺淋巴上皮样癌与 EBV 的相关性[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2003, 19(5):526-529.

[12] YANG A W, POOLI A, LELE S M, 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.

[13] KYOZUKA H, WATANABE T, FURUKAWA S, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: A case report[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2017, 38(3):459-461.

[14] HENDERSON-JACKSON E, NASIR N A, HAKAM A, et al. Primary mixed lymphoepithelioma-like carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: A case report and review of literature[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2010, 3(7):736-741.

[15] HUANG Y, TSUNG J S H, LIN C W, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma with lymphoepithelioma-like carcinoma component[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2004, 34(4):476-480.

[16] HUANG Y H, ZHANG C Z Y, HUANG Q S, et al. Clinicopathologic features, tumor immune microenvironment and genomic landscape of Epstein-Barr virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(4):838-849.

[17] SONG H, SRIVASTAVA A, LEE J, et al. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(1):84-92.e2.

[18] PETERSSON F. Nasopharyngeal carcinoma: A review[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2015, 32(1):54-73.

[19] GEARTY S V, JURDI A A, PITTMAN M E, et al. An EBV+ lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma in a young woman with chronic hepatitis B[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(7):e229520.