

# 原发性肺淋巴上皮瘤样癌研究进展

王晓慧<sup>1</sup>, 黄学朋<sup>1</sup>, 庄倩<sup>2</sup>, 张嵩<sup>3</sup> (通信作者\*)

(1. 日照市岚山区人民医院 (日照市第二人民医院), 山东日照 276800; 2. 东明县人民医院, 山东菏泽 274599; 3. 山东第一医科大学附属省立医院 (山东省立医院), 山东济南 250021)

**摘要:** 肺淋巴上皮瘤样癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC) 是一种以大量淋巴细胞浸润为典型特征的未分化癌, 最初在鼻咽部肿瘤中发现。原发性肺淋巴上皮瘤样癌 (primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma, PPLELC) 是一种少见的与EB病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染相关的肺部恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。其临床表现无特异性, 多数患者在确诊时没有临床症状, 手术、放化疗仍然是 PPLELC 的主要治疗手段。PD-L1 (programmed death-1, PD-1) 在 PPLELC 肿瘤细胞中的高表达使免疫治疗在 PPLELC 的治疗中发挥了重要作用, 但目前仍然缺少大样本研究数据。本文将就 PPLELC 的研究诊治进展进行综述。

**关键词:** 肺淋巴上皮瘤样癌; EB病毒; 治疗

**中图分类号:** R73

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.39.008

**本文引用格式:** 王晓慧, 黄学朋, 庄倩, 等. 原发性肺淋巴上皮瘤样癌研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(39): 39-45.

## Research Progress of Primary Pulmonary Lymphoepithelioma-like Carcinoma

WANG Xiao-hui<sup>1</sup>, HUANG Xue-peng<sup>1</sup>, ZHUANG Qian<sup>2</sup>, ZHANG Song<sup>3\*</sup>

(1. Rizhao Lanshan District People's Hospital (Second People's Hospital of Rizhao City), Rizhao Shandong 276800; 2. Dongming County People's Hospital, Heze Shandong 274599; 3. Shandong First Medical University Affiliated Provincial Hospital (Shandong Provincial Hospital), Jinan Shandong 250021)

**ABSTRACT:** Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) of the lung is an undifferentiated carcinoma characterized by a large number of lymphocytic infiltrates and is initially found in nasopharyngeal tumors. Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma (PPLELC) is a rare pulmonary malignancy associated with Epstein-Barr virus (EBV) infection. The clinical manifestations of PPLELC are non-specific, and most patients have no clinical symptoms at the time of diagnosis. Surgery, radiotherapy and chemotherapy are still the main treatment methods for PPLELC. The high expression of PD-L1 (programmed death-1, PD-1) in PPLELC tumor cells makes immunotherapy play an important role in the treatment of PPLELC, but there is still a lack of large sample data. This article will review the progress in the diagnosis and treatment of PPLELC.

**KEY WORDS:** lymphoepithelioma-like carcinoma; Epstein-Barr virus; treatment

### 1 流行病学

肺淋巴上皮瘤样癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC) 属罕见的恶性肿瘤性疾病, 1987年Begin 等<sup>[2]</sup>首次报道一例原发于肺且类似于淋巴上皮样癌的恶性肿瘤, 随后该病被命名为肺淋巴上皮瘤样癌(LELC)。该病在组织

学上是由未分化癌细胞、丰富的淋巴间质和具有鳞癌细胞超微结构特征的细胞组成, 由于缺少腺状和鳞状分化, 在1999年WHO肺癌组织学分类中将其分为大细胞癌的一个亚型。在2015版WHO肺癌分类中基于其病理表现与其他肺癌截然不同, 将其归入其他和未分化癌的范畴。2021版WHO肺癌分类中将淋巴上皮癌 (原名

**基金项目:** (ZR2022MH289): 吡非尼酮通过干预 RASSF1A-HIF1 $\alpha$  环抑制减轻实验性肺动脉高压肺动脉重塑的机制。

淋巴上皮瘤样癌)归入鳞状细胞癌<sup>[3]</sup>,并认为>90%的亚洲病例与EB病毒有关,而在欧美人群中与EB病毒的相关性较低<sup>[4]</sup>。Ho等<sup>[5]</sup>在2006年总结了之前全球报道的共计153例PPELCL患者文献资料,发现大部分患者来自于我国东南沿海地区及东南亚国家,仅有18例患者为高加索人。Liang等<sup>[6]</sup>研究发现该病主要在年轻非吸烟者,亚洲女性和中国南方多发。而在He等<sup>[1]</sup>纳入62例研究中的西方PPELCL患者,发病中位年龄为65(15~86)岁,男性占58.1%(36/62),白人占64.4%(40/62),提示中国患者流行病学特点与西方不同<sup>[7]</sup>。此外,PPELCL与EB病毒感染有很强的相关性,与种族、地理因素也存在相关性<sup>[8-9]</sup>。Xie等<sup>[10]</sup>对429例PPELCL患者(287例初诊和142例已确诊)的两组血浆样本行EBV DNA测定。发现患者EBV的DNA浓度越高,患者总生存期越短,对治疗的反应越差;此外,几乎所有亚洲患者的EBV检查结果阳性,而大多非亚洲患者的EBV检查结果阴性<sup>[11-12]</sup>。

## 2 EBV检查

研究表明,病毒感染(包括乙肝病毒、丙肝病毒和人乳头瘤病毒)与大约20%人类恶性肿瘤的发生发展密切相关<sup>[13]</sup>。EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是疱疹病毒的一种,目前研究表明其与多种人类肿瘤相关,如Burkitt's淋巴瘤、鼻咽癌、霍奇金病、T细胞淋巴瘤等,这可能与EBV编码LMP-1引起大鼠细胞和永生化的人上皮细胞发生恶性转化有关,近几年发现,ephrin receptor A2 (EPHA2)是EBV感染上皮细胞的关键分子,有实验证明,EBV感染胃癌上皮细胞是由于细胞表面EPHA2表达位置的改变<sup>[14]</sup>。然而EBV感染肺泡上皮细胞的机制仍尚未有研究报导。在PPELCL研究中,有许多研究致力于证明EBV感染和PPELCL发生发展的相关性,通过原位杂交证明了大部分肿瘤细胞

中存在大量EBV编码小核RNA(EBV encoded small RNA, ERER)<sup>[15]</sup>。在Anand、Liang、高国英等<sup>[16-18]</sup>的研究报道中发现,患者初次病理诊断为低分化鳞癌,但在手术或二次活检中病理表现为间质大量淋巴细胞浸润,尤其是ERER表达阳性的患者最终确诊为PPELCL;但在Yeh、Chu等<sup>[19-20]</sup>研究中PPELCL的ERER表达均阴性,这为诊断增加了难度,同时也在警示我们,在EBV流行地区如患者病理诊断为低分化鳞癌时,需结合原位杂交ERER表达情况鉴别PPELCL,邵东等人还发现PPELCL中NF-kappaB和JAK/STAT通路的改变和细胞周期与LMP1蛋白(EB病毒相关膜蛋白)的表达是相互排斥的,提示信号通路异常和病毒感染是两种相对独立的致癌原因<sup>[21]</sup>。这表明除了EBV之外,PPELCL的发展可能有其他机制参与。

## 3 临床特点

PPELCL是一种罕见的肺肿瘤,其临床病理特征与其他非小细胞肺癌不同。大多数PPELCL患者在诊断时几乎没有明显的临床表现。部分以咳嗽伴或不伴咳痰为主要初诊症状。Ho等<sup>[5]</sup>总结了107例PPELCL的临床表现。有症状者的主要临床表现为咳嗽(47%),伴咳血(30%)或不伴咳血(17%);无症状者(22%)。其他症状包括胸痛(13%)、呼吸困难(5%)、体重减轻(5%)、盗汗(3%)、关节痛(3%)和发热(2%)。高国英等<sup>[18]</sup>收集的2013-2019年274例PPELCL的研究中,PPELCL患者首诊主要症状以咳嗽(63.5%),伴或不伴有咳痰为主,少部分咳血痰(2.9%),其他包括胸闷、胸痛、气促及呼吸困难等不适症状(8.4%),部分患者无任何临床症状,体检发现肺部病灶(25.2%),这也提示我们在今后临床上需关注高危人群的低剂量胸部CT筛查。

## 4 诊断

#### 4.1 影像诊断

胸部CT是PPELLE主要影像学检查手段<sup>[22]</sup>。Ooi等<sup>[23]</sup>认为PPELLE具有独特的影像学特征，大部分早期病变靠近胸膜，晚期病变易侵犯支气管和大血管。许多研究表明，PPELLE的胸部影像学特征主要为周围性单个肿块或结节，多为单个病灶，大多数病变发生在肺下叶和靠近纵隔胸膜。肿块或结节边缘光滑、圆形或不规则，无明显的毛刺征、空洞、钙化<sup>[24-26]</sup>。Ma等<sup>[22]</sup>研究发现，CT检查显示病变多见于右肺中叶(31.7%)和左肺下叶(29.3%)。共有63.4%的肿瘤边界清晰，78.0%表现为分叶征象。同时，43.9%被支气管或血管包围，41.5%伴有阻塞性肺炎。12.2%合并胸腔积液，钙化相对罕见(4.9%)。

#### 4.2 病理诊断及基因检测

组织病理学检查是诊断PPELLE的金标准。组织学上，典型的PPELLE与未分化鼻咽癌的非角化性癌相似。在显微镜下，肿瘤细胞呈巢状或不规则簇状排列。核圆形、椭圆形或纤细，异型性明显，核仁清晰，肿瘤间质可见大量浆细胞或成熟淋巴细胞，纤维组织增生明显<sup>[27-28]</sup>。Yeh<sup>[19]</sup>等通过详细的病理检查观察到PPELLE患者的几种不同的形态学特征，包括肉芽肿性炎症、局灶性角化、通过肺泡腔扩散和鳞片状扩散模式。

关于PPELLE肿瘤驱动基因突变的报道很少，Hong等<sup>[29]</sup>研究提示在PPELLE患者中未发现任何EGFR、KRAS和BRAF突变或ALK、ROS1基因重排，并提出了一种潜在的分子诊断方法——全外显子组测序(WES)，进一步研究了肿瘤组织的突变模式和潜在致病基因突变，可以帮助我们发现可能导致恶性肿瘤的新基因突变。在这项研究中，他们首次利用WES分析，在340个基因中发现了611个可信突变，突变可能与原发性肺LELC的发病机制有关，这尚需大量病例研究证实。由于PPELLE的罕见性，目前对其遗传图谱的研究很少。同时，迄今为止原发性肺LELC基因组数据的缺乏阻

碍了对其发病机制的理解。Li等<sup>[30]</sup>报道EBV阳性鼻咽癌有较高的体细胞突变比例，发现大多数NPC显示NF- $\kappa$ B信号通路的激活，这是NF- $\kappa$ B负调控因子体细胞失活突变的结果。在一项研究中，Fan等<sup>[31]</sup>利用由450个实体肿瘤相关基因和64个内含子组成的NGS，以获得PPELE的全面突变谱。在他们的队列中，没有检测到经典NSCLC中常见的驱动基因(如EGFR、KRAS和BRAF)，这与之前的报道一致<sup>[29,32]</sup>。但在Chen等<sup>[32]</sup>的队列研究中，野生型p53表达的患者表现出更好的预后，但尚需要对来自多个中心的受试者进行进一步的研究来确认PD-L1和p53在PPELLE中的价值。

## 5 治疗

PPELLE其治疗模式主要依据NSCLC治疗模式<sup>[33]</sup>，但目前还没有标准化的治疗模式，目前研究表明早期PPELLE患者以根治性手术治疗为主<sup>[6,34]</sup>。Liang等<sup>[6]</sup>在一项研究中评估了40例根治性切除患者，其中6例复发，复发时间在术后10.6~41.1个月之间。这提示无淋巴结转移、肿瘤完全切除的患者可获得较高的生存率。同时，根治性切除术后的辅助化疗可显著改善IIIA期患者的预后。在无法切除的病例中，单纯化疗可以减少部分患者的肿瘤体积。

对于晚期和不可手术的PPELLE患者，往往接受化疗、放疗或多学科综合治疗。PPELLE的化疗方案仍然主要以铂类为基础的化疗药物为主，包括吉西他滨、紫杉醇、多西他赛、培美曲塞及长春瑞滨等。但由于其是原发性肺癌的一种罕见亚型，目前大多为回顾性研究或个案报道，缺乏前瞻性研究，最佳的一线化疗方案和生存结果尚在探索阶段。

从组织形态学上看PPELLE与鼻咽癌颇为类似，所以借鉴鼻咽癌化疗方案，2016年中山大学附属肿瘤医院马骏教授团队发表在《柳叶刀》中的研究结果显示吉西他滨联合顺铂

(GP) 治疗方案比5-氟尿嘧啶联合顺铂 (FP) 治疗方案更有优势, 可在“毒性”最小情况下明显延长患者的无进展生存期 (Progression-Free Survival, PFS), 将复发或转移性鼻咽癌的3年生存率提高了一倍, 疾病进展风险下降了近一半<sup>[35]</sup>。中山大学肿瘤医院 Lin 等<sup>[36]</sup>回顾性分析了PPELNC的化疗方案, 发现吉西他滨+顺铂的治疗方案, 要远远好于传统化疗方案培美曲塞+顺铂, 客观反应率分别从23.68%提高到76.19%, 而平均肿瘤控制时间从6.53个月延长到8.8个月。这些临床试验结果已被纳入 NCCN指南、中国临床肿瘤学会原发性肺癌诊疗指南等。另一方面, EBV病毒主要靶细胞是B淋巴细胞, EBV感染B淋巴细胞主要与病毒表面gp350、gB、gH、gL和gp42等糖蛋白相结合<sup>[37]</sup>。在近年研究中发现, 在鼻咽癌和胃癌上皮细胞发现, EPHA2和gH/gL、gB相互作用促进EBV融合和进入上皮细胞<sup>[38-39]</sup>。虽然EBV感染肺泡上皮细胞的机制尚未有研究报道, 但在一部分研究中发现, EBV定位于特发性肺纤维化(IPF)患者的肺泡上皮细胞, 与不良预后相关, 转化生长因子 Transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) 的条件表达和过表达导致肺泡毛细血管基底膜表皮细胞再生和血管内皮再内皮化的失败而破坏其完整性, 最终导致肺组织结构的破坏。由此我们推测在EB病毒阳性的PPELNC患者中增加抗病毒治疗可能会发挥作用<sup>[40-41]</sup>。正如部分研究中显示, 吉西他滨联合更昔洛韦治疗 EB 病毒相关肿瘤可进一步提高疗效, 这为我们的治疗手段提供了新的思路<sup>[42-43]</sup>。

目前肺癌治疗的研究热点是靶向治疗和免疫治疗。肺癌的靶向治疗多用于EGFR、ALK和KRAS突变的患者。多项研究表明, PPELNC患者中EGFR和ALK基因的突变率明显低于NSCLC患者<sup>[20,44-46]</sup>。在一项回顾性研究中, 共有21例PPELNC患者使用厄洛替尼和吉非替尼作为挽救性治疗。作者发现3例患者无治疗反应, 而1例和3例分别有6个月和3个月的病情稳

定<sup>[9]</sup>。由于PD-L1在PPELNC患者中的阳性率和高表达率, 免疫治疗近年来成为PPELNC一线治疗的热点。Fan等<sup>[35]</sup>发现, PPELNC的PD-L1表达率高于NSCLC, 在2015年的一项关于PD-L1在PPELNC表达的研究中显示, PD-L1过表达和EGFR突变的总体频率分别为75.8%和12.1%, 在60例患者中未检出KRAS、BRAF、ALK、ROS1基因畸变。这提示包括纳武利尤单抗, 帕博利珠单抗, 阿特珠单抗和度伐利尤单抗在内的PD-1/PD-L1抑制剂可能是治疗的新方法<sup>[47]</sup>。在一部分关于PPELNC免疫治疗的回顾性研究中, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 用于PPELNC治疗能产生较好的治疗效果<sup>[48-50]</sup>。1项ICIs联合抗血管药物用于PPELNC治疗研究中, 最长的PFS达到了26个月以上<sup>[51]</sup>。EBV和炎症相关的PPELNC中PD-L1的高表达可能为这种亚型肺癌的免疫治疗提供了基础<sup>[52]</sup>。

## 6 预后

根据文献综述, PPELNC比腺癌、鳞癌和大细胞癌预后更好<sup>[1]</sup>。He等<sup>[1]</sup>报道了62例PPELNC患者与其他类型肺癌包括鳞癌、腺癌、大细胞癌、神经内分泌癌对预后对比PPELNC患者的1年、3年、5年生存率分别为85.6%, 74.5%和55.2%, 而其他类型肺癌为39.1%, 18%和12.9%。且其研究证实, 在PPELNC中, 性别、种族和原发肿瘤部位与总生存期 (overall survival, OS) 无关, 其主要预后因素包括肿瘤分期、淋巴结转移、手术、血清乳酸脱氢酶 (LDH)、白蛋白水平、治疗前单核-淋巴细胞比<sup>[53]</sup>。此外, 尽管EBV不是PPELNC发病的必要因素, 但以往的部分研究表明, 较高的EBV浓度可能与较大的肿瘤和晚期癌症有关<sup>[13,54]</sup>, 因此EBV的DNA可能是疾病监测的一个潜在指标, Xie等<sup>[10]</sup>在中国南方发现EBV DNA浓度与肿瘤分期、淋巴血管浸润和

转移的关系。这也为PPLELC提供了一种监测渠道。研究者对62例肺LELC患者进行了鉴定和分析。确诊时的中位年龄为65岁。其中以男性(64.4%)居多。早期患者占比最大(67.8%)。所有LELC患者的中位生存期为107个月[95%置信区间(CI) 67~147]。LELC 1、3、5年生存率分别为85.6%、74.5%、55.2%。与其他类型的大细胞肺癌(LCC)、腺癌(AD)和鳞状细胞肺癌(SQ)相比较,LELC的总生存率(OS)优于其他类型的大细胞肺癌(LCC)。大部分早期(局限性和区域性)LELC患者(37/44,82.2%)接受手术切除作为主要治疗。年龄大于65岁的患者预后较差。

## 7 总结

总之,原发性肺淋巴上皮样癌是一种独特而罕见的肺部恶性肿瘤。其发病与EB病毒关系密切。其诊断需要基于病理。因其与鼻咽癌的组织学特征相似,所以在诊断时需要排除鼻咽癌的肺转移。由于其发病率较低,病例信息有限,治疗效果大多来自病例报道,目前还没有标准化的治疗模式。手术切除是早期患者的主要治疗方法,借鉴鼻咽癌、鳞癌以及联合抗EB病毒治疗可能是化疗突破口,因EGFR、ALK和KRAS的突变率较低,晚期PPLELC患者不太可能从靶向治疗中受益。但PD-L1在PPLELC中的高表达使得免疫治疗可能成为一种可期待的延长晚期PPLELC患者生存期的治疗方法。目前,仍需要更多的前瞻性研究来了解该疾病的最佳治疗方案。

### 参考文献

- [1] He J, Shen J, Pan H, et al. Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis[J]. *J Thorac Dis*,2015,7(12):2330-2338.
- [2] Begin 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.
- [3] Borczuk Ac, Cooper WA, Dacic s, et al. WHO classification of Tumours. 5th edition. Thoracic Tumours[M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2021:1-565.
- [4] 李媛, 谢惠康, 武春燕. WHO胸部肿瘤分类(第5版)中肺肿瘤部分解读[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(7):7.
- [5] Ho JC, Wong MP, Lam WK. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung[J]. *Respirology*, 2006, 11(5):539-545.
- [6] Liang Y, Wang L, Zhu Y, et al. Primary Pulmonary Lymphoepithelioma-like Carcinoma. *Cancer*, 2012, 118(19):4748-4758.
- [7] 张锦珏, 陈楠, 周健, 等. 原发性肺淋巴上皮瘤样癌的临床诊治进展[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2019, 26(11):4.
- [8] Huang CJ, Feng AC, Fang YF, et al. Multimodality treatment and long-term follow-up of the primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma[J]. *Clin Lung Cancer*, 2012, 13(5):359-362.
- [9] 彭大云, 廖秋林, 陈晓东, 等. 肺原发淋巴上皮样癌 18 例临床病理研究[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(4):467-470.
- [10] Xie M, Wu X, Wang F, et al. Clinical significance of plasma Epstein-Barr virus DNA in pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) patients[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(2):218-227.
- [11] Grimes BS, Albores J, Barjaktarevic I. A 65-year-old man with persistent cough and large nodular opacity[J]. *Chest*, 2015, 147(1):e13-e17.
- [12] Castro CY, Ostrowski ML, Barrios R, et al. Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature[J]. *Hum Pathol*, 2001, 32(8): 863-872.
- [13] LATHWAL A, KUMAR R, RAGHAVA G P S. In-silico identification of subunit vaccine candidates against lung cancer-associated oncogenic viruses[J]. *Comput Biol Med*, 2021, 130:104215.
- [14] WALLASCHEK N, REUTER S, SILKENAT S, et al. Ephrin receptor A2, the epithelial receptor for Epstein-Barr virus entry, is not available for efficient infection in human gastric organoids[J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(2):e1009210.
- [15] J-C Ho, Wong M-P, Lam W-K. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung[J]. *Respirology*, 2006, 11(5):539-545.
- [16] A Anand, Zayac A, Curtiss C, et al. Pulmonary



- Lymphoepithelioma-like Carcinoma Disguised as Squamous Cell Carcinoma[J]. *J Thorac Oncol*,2018,13(5):e75–e76.
- [17] Y Liang, Shen C, Che G, et al. Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma initially diagnosed as squamous metaplasia: A case report and literature review[J]. *Oncol Lett*,2015,9(4):1767–1771.
- [18] 高国英.原发性肺淋巴上皮瘤样癌临床特征和疗效转归的探讨[D].广州医科大学,2020.
- [19] 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]. *American Journal of Surgical Pathology*, 2018,43(2):211–219.
- [20] Chu P G , Cerilli L , Chen Y Y , et al. Epstein–Barr virus plays no role in the tumorigenesis of small–cell carcinoma of the lung[J].*Mod Pathol*,2004,17(2):158–164.
- [21] Hong S , Liu D , Luo S , et al. The genomic landscape of Epstein–Barr virus-associated pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma[J]. *Nature Communications*, 2019,10(1):3108.
- [22] Ma HL, Wu YP, Lin YB, et al. Computed tomography characteristics of primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma in 41 patients[J]. *Eur J Radiol*,2013,82(8):1343–1346.
- [23] Ma H, Wu Y, Lin Y, et al. Computed tomography characteristics of advanced primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma[J].*European Radiology*,2003,13(3):522–526.
- [24] JBao JF, Wei XH, Jiang XQ, et al. CT features of primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: report of 14 cases and literature review[J]. *Chinese Journal of CT and MRI*,2016,25(17):368–369.
- [25] Huang CJ, Chan KY, Lee MY, et al. Computed tomography characteristics of primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma[J]. *The British Journal of Radiology*,2007,80(958):803–806.
- [26] Hoxworth JM, Hanks DK, Araoz PA, et al. Lymphoepithelioma like carcinoma of the lung: radiologic features of an uncommon primary pulmonary neoplasm[J].*American Journal of Roentgenology*,2006,186(5):1294 – 1299.
- [27] Chan JK, Hui PK, Tsang WY, et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. A clinicopathologic study of 11 cases[J]. *Cancer*,1995,76(3):413–422.
- [28] Ye L, Luo D, Li H, et al. A Clinical Analysis and Literature Review of Six Cases with Primary Pulmonary Lymphoepithelioma-Like Carcinoma[J]. *Comput Math Methods Med*,2022,29:1086697.
- [29] Hong X , Chai Z , Han Y , et al. Case report: mutation analysis of primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma via whole-exome sequencing[J]. *Diagnostic Pathology*,2019,14(1):67.
- [30] Li Y, Chung G, Lui V, et al. Exome and genome sequencing of nasopharynx cancer identifies NF–kB pathway activating mutations[J].*Nat Commun*,2017,18(8):14121.
- [31] Fan Y, Shan Q, Gong J, et al. Molecular and Clinical Characteristics of Primary Pulmonary Lymphoepithelioma-Like Carcinoma[J].*Front Mol Biosci*,2021,25(8):736940.
- [32] Chen B, Zhang Y, Dai S, et al. Molecular characteristics of primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma based on integrated genomic analyses[J].*Signal Transduct Target Ther*,2021,6(1):6.
- [33] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022版)[J].*中华医学杂志*,2022,102(23):35.
- [34] Lin Z, Situ D, Chang X, et al. Surgical treatment for primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma[J].*Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*,2016,23(1):41–46.
- [35] L Zhang, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*,2016,388(10054):1883–1892.
- [36] Z Lin, Fu S, Zhou Y, et al. First-line platinum-based chemotherapy and survival outcomes

- in locally advanced or metastatic pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma[J]. Lung Cancer, 2019, 137:100–107.
- [37] CHESNOKOVAL S, HUTT-FLETCHER L M. Epstein-Barr virus infection mechanisms[J]. Chin J Cancer, 2014, 33(11):545–548.
- [38] ZHANG H, LI Y, WANG H B, et al. Ephrin receptor A2 is an epithelial cell receptor for Epstein-Barr virus entry[J]. Nat Microbiol, 2018, 3(2): 1–8.
- [39] WALLASCHEK N, REUTER S, SILKENAT S, et al. Ephrin receptor A2, the epithelial receptor for Epstein-Barr virus entry, is not available for efficient infection in human gastric organoids[J]. PLoS Pathog, 2021, 17(2):e1009210.
- [40] Malizia A P, Keating D T, Smith S M, et al. Alveolar epithelial cell injury with Epstein-Barr virus upregulates TGFβ expression[J]. American Journal of Physiology, 2008(3 Pt.1):295.
- [41] 刘绍霞. 针对TGF-β1腺病毒siRNA的制备及对模型大鼠肺间质纤维化的影响[D]. 郑州大学, 2011.
- [42] Ngan RK, Yip TT, Cheng WW, et al. Circulating Epstein-Barr virus DNA in serum of patients with lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a potential surrogate marker for monitoring disease[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(4):986–994.
- [43] Strome SE, Dong H, Tamura H, et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma[J]. Cancer Res, 2003, 63(19):6501–6505.
- [44] Wang L, Lin Y, Cai Q, et al. Detection of rearrangement of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) in primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma[J]. Journal of Thoracic Disease, 2015, 7(9):1556–1562.
- [45] Fang W, Hong S, Chen N, et al. PD-L1 is remarkably over-expressed in EBV-associated pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma and related to poor disease-free survival[J]. Oncotarget, 2015, 6(32):33019–33032.
- [46] Wu Q, Wang W, Zhou P, et al. Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma is characterized by high PD-L1 expression, but low tumor mutation burden[J]. Pathology, Research and Practice, 2020, 216(8):53043.
- [47] Chang Y L, Yang C Y, Lin M W, 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.
- [48] FU Y, ZHENG Y, WANG P P, et al. Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma treated with immunotherapy or chemotherapy: A single institute experience[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14:1073–1081.
- [49] KUMAR V, DAVE V, HARRIS J, et al. Response of advanced stage recurrent lymphoepithelioma-like carcinoma to nivolumab[J]. Immunotherapy, 2017, 9(12):955–961.
- [50] TANG Z, FANG R, TONG G, et al. Overcoming resistance to anti-PD-1 immunotherapy in lymphoepithelioma-like carcinoma: A case report and review of the literature[J]. Lung Cancer, 2020, 146: 335–340.
- [51] WU Z, XIAN X, WANG K, et al. Immune checkpoint blockade therapy may be a feasible option for primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 626566.
- [52] 钟育敏, 张绪超. 免疫检查点抑制剂在肺淋巴上皮瘤样癌等病毒相关肿瘤中的研究进展[J]. 循证医学, 2021(006):021.
- [53] Fan Y, Li C, Qin J, et al. Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma[J]. Medical Oncology, 2020, 37(3):20.
- [54] Hsieh MS, Wu CT, Chang YL. Unusual presentation of lymphoepithelioma-like carcinoma of lung as a thin-walled cavity[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 96(5):1857–1859.