

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.09.028
网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191217.1047.004.html(2019-12-17)

3 例肝脏原发性胆管淋巴上皮瘤样癌的临床病理观察

胡燕婷,陈真伟,施红旗[△],胡 斌
(浙江大学金华医院/金华市中心医院病理科,浙江金华 321000)

[摘要] **目的** 探讨肝脏原发性胆管淋巴上皮瘤样癌(LEL-ICC)的临床病理学特征。**方法** 收集 2009 年至 2018 年该院诊治的 3 例肝脏原发性 LEL-ICC 患者的临床病理资料,采用免疫组织化学标记肿瘤细胞,并与其他疾病进行鉴别诊断。**结果** 3 例肝脏原发性 LEL-ICC 患者均因体检发现肝脏肿块就诊,临床无明显不适。组织病理学显示具有不同级别腺体分化的腺癌和淋巴细胞浸润的特征。其中 2 例肿瘤细胞免疫组织化学表达肌酸激酶(CK)7、CK19,1 例只表达 CK19;原位杂交 EB 病毒编码 RNA 染色癌细胞 2 例阳性,1 例阴性;3 例患者手术后目前均生存良好。**结论** 肝脏原发性 LEL-ICC 是一种罕见的恶性肿瘤,临床预后好于一般的胆管细胞癌,诊断主要依靠术后的病理组织学及免疫组化标记。

[关键词] 胆管上皮癌;淋巴上皮瘤样癌;EB 病毒;病理观察
[中图法分类号] R364 **[文献标识码]** A
[文章编号] 1671-8348(2020)09-1496-04 开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Clinicopathological observation on 3 cases of primary hepatic lymphoepithelioma-like intrahepatic cholangiocarcinoma

HU Yanting, CHEN Zhenwei, SHI Hongqi[△], HU Bin
(Department of Pathology, Jinhua Municipal Central Hospital/Jinhua Hospital of Zhejiang University, Jinhua, Zhejiang 321000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinicopathological features of primary hepatic lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma (LEL-ICC). **Methods** The clinicopathological data in 3 cases of primary liver LEL-ICC diagnosed and treated in the hospital from 2009 to 2018 were collected. The tumor cells were labeled by immunohistochemistry and the differentiation diagnosis from other liver diseases was performed. **Results** All the 3 cases of primary liver LEL-ICC were diagnosed due to the hepatic masses discovered by the physical examination, and there was no obvious discomfort in clinic. The histopathology showed the features of adenocarcinoma with different grades of glandular differentiation and lymphocytic infiltration. Tumor cells immunohistochemically expressed CK7 and CK19 in 2 cases, 1 case only expressed CK19. In situ hybridization of EB virus coding RNA stained cancer cells were positive in 2 cases and negative in 1 case. All 3 cases survived well after operation at present. **Conclusion** Primary liver LEL-ICC is a rare malignant tumor, moreover its clinical prognosis is better than that of general cholangiocarcinoma. The diagnosis depends mainly on postoperative histopathology and immunohistochemical markers.

[Key words] cholangiocarcinoma; lymphoid epithelioid carcinoma; Epstein-Barr virus; pathological observation

胆管淋巴上皮瘤样癌(lymphoepithelioma-like intrahepatic cholangiocarcinoma, LEL-ICC)是一种很少见的胆管癌的亚型,其形态学特点与发生在鼻咽部的淋巴上皮瘤样癌(LELC)类似,都是未分化癌组织中伴丰富的淋巴细胞浸润,而 LEL-ICC 可以出现腺样分化。作者结合本院诊治的 3 例肝脏原发性 LEL-

ICC 患者的临床和病理检查结果并复习相关文献,探讨其诊断、鉴别诊断要点,以进一步为临床病理提供有价值的诊断及鉴别资料。

1 资料与方法 1.1 一般资料

收集 2009 年至 2018 年本院 3 例在排除其他部

位转移后外科手术切除经病理学检查及免疫表型诊断为肝脏原发性 LEL-ICC 患者的临床资料。

1.1.1 患者 1

患者,男,44 岁,乙型肝炎病毒(HBV)携带者,于 2009 年 12 月体检时发现左肝占位。体格检查:患者慢性病容,皮肤巩膜无黄染,无肝掌及蜘蛛痣,全身浅表淋巴结未触及明显肿大。腹平软,无明显压痛、反跳痛,肝脾肋下未触及。CT 显示:肝左内叶后下缘包膜下见一 1.3 cm 类圆形稍低密度影,增强扫描轻度强化。胆囊、胰腺及脾脏大小、密度未见异常。后腹膜未见肿大淋巴结阴影。MRI 显示:肝左内叶后下缘包膜下见结节状异常信号,大小约 1.6 cm×1.3 cm, T₁WI 呈稍低信号, T₂WI 呈稍高信号,动态增强扫描病灶边缘部持续强化,内部见少许分隔样强化。扫描范围内胆囊、脾脏、胰腺及双肾外形与实质信号未见异常。后腹膜未见肿大淋巴结。其余辅助检查未发现明显异常病变。

1.1.2 患者 2

患者,女,60 岁,于 2018 年 1 月体检发现肝脏占位。体格检查:神志清,皮肤巩膜无黄染,无肝掌及蜘蛛痣,全身浅表淋巴结未触及明显肿大。心肺听诊未闻及异常。腹平软,无明显压痛、反跳痛,肝脾肋下未及。CT 显示:肝 V 段斑片状低密度影,边界尚清,约 3.2 cm×2.5 cm,增强后动脉期不均匀明显强化,门脉及延迟强化部分稍减退。胆囊、胰腺、脾脏大小形态未见异常,质均匀。腹膜后未见肿大淋巴结。增强后胆囊、胰腺、脾脏未见异常强化灶。MRI 显示:肝 VI 段可见团块状异常信号影, T₂WI 呈混杂稍高信号, DWI 呈明显高信号,增强扫描动脉期可见不均匀明显强化,延迟期退出,边缘略模糊,大小约为 2.3 cm×3.2 cm;脾脏未见肿大,信号均匀;胆囊壁光滑,未见局限性增厚,胆管未见扩张;胰腺无特殊;后腹膜未见肿大淋巴结;腹腔内无积液。其余辅助检查未发现明显异常病变。

1.1.3 患者 3

患者,男,55 岁,于 2014 年 8 月体检时发现肝内结节,当时腹部 CT 显示肝 V 段占位(1.4 cm×1.5 cm),肝癌伴出血可能,结节性肝硬化。排除其他部位肿瘤后行射频消融治疗,患者术后定期复查,2016 年 2 月复查时肝脏 MRI 显示:肝癌射频消融术后,肝 V 段病灶无活性,其下方新增结节,恶性考虑,结节性肝硬化,提示肝内新增结节,诊断为肝癌消融术后复发,于 2016 年 3 月行右肝肿瘤切除术,术后病理诊断为肝内胆管癌,分化差,淋巴上皮瘤样型。2016 年 11 月复查肝 MRI 显示肝癌术后,术区积液,右前叶Ⅷ段复发灶(0.9 cm),在局部麻醉下行 B 超引导经皮肝穿刺微波热凝肝癌损毁术。2017 年 6 月再次复查见肝

门部及腹主动脉前方肿大淋巴结,2018 年 8 月发现左侧锁骨上淋巴结肿大,且逐渐增大,行淋巴结穿刺活检病理,为淋巴上皮癌转移。于 2018 年 9 月开始行放化疗等综合治疗。

1.2 方法

组织标本经 4%中性甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,常规 HE 染色,光镜观察。采用免疫组织化学 En-Vision 法。本文所用抗体及试剂[肌酸激酶(CK)7、CK19、精氨酸酶-1(Arg-1)、Hepatocyte、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)、Ki-67 等]均购自福州迈新生物技术开发有限公司。经免疫组织化学染色标记,观察细胞质、细胞膜或细胞核是否被染成棕色或棕黄色,从而判断有无阳性结果。

2 结 果

2.1 巨检

患者 1,手术切除肝组织一块,大小 6.0 cm×5.0 cm×4.0 cm,被膜下见一结节,边界尚清,大小 1.5 cm×1.0 cm×1.0 cm,切面灰白,质地中等。患者 2,手术切除肝组织一块,大小 7. cm×4.5 cm×3.5 cm,切面见一灰白色结节,大小 3.0 cm×2.0 cm,质地中等。患者 3,手术切除肝组织一块,大小 6.5 cm×4.0 cm×3.0 cm,切面见一灰白色结节,直径 1.0 cm,质地中等。

2.2 镜检

3 例患者镜下均见肿瘤细胞呈巢状和腺管状分布(图 1),腺体分化程度不同,周围见大量淋巴细胞浸润,与肿瘤细胞分界不清,肿瘤细胞呈立方形,有异型性,细胞核圆形或卵圆形,有核仁,可见核分裂像,见图 2。

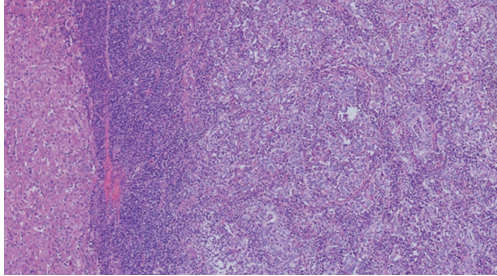


图 1 LEL-ICC 肿瘤细胞分布(HE,×100)

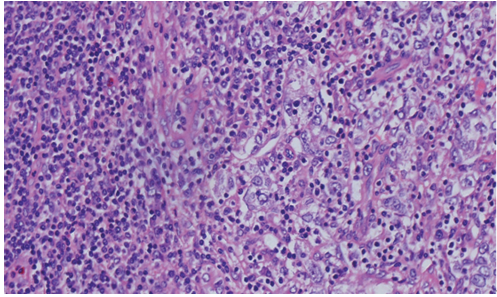


图 2 LEL-ICC 肿瘤细胞形状(HE,×400)

2.3 免疫表型

免疫组织化学染色标记中患者 1、2 均见 CK7、CK19

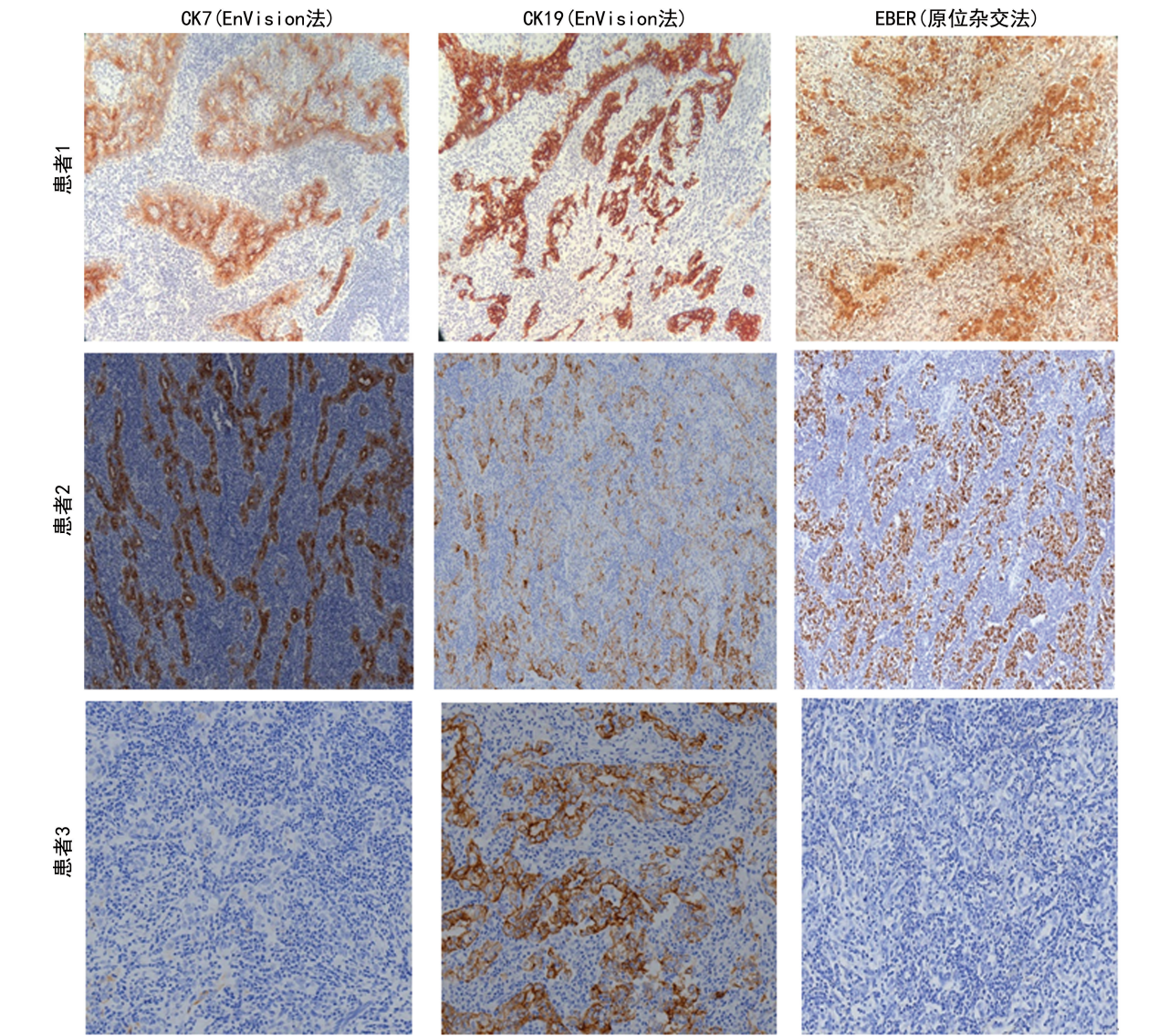


图 3 3 例胆管 LELC 免疫组织化学染色(×200)

表 1 3 例患者肿瘤细胞免疫标记物表达情况

患者	CK7	CK19	Arginase-1	Hepatocyte	GPC3	Ki-67 增殖指数	P63	EBER
1	+	+	—	—	—	60%	/	+
2	+	+	—	—	—	40%	/	+
3	—	+	—	—	—	80%	—	—

+: 阳性; —: 阴性; /: 未检查。

强阳性,EB 病毒(EBV)编码的小 RNA(EBER)原位杂交强阳性。患者 3 只有 CK19 强阳性,CK7,EBER 均显示阴性,见图 3。3 例患者肿瘤标记物中 Arginase-1、Hepatocyte、GPC3 均呈阴性表达,见表 1。

2.4 随访

3 例患者术后均获得有效随访;随访中位时间 64 个月,患者 1、2 均未见明显转移和复发征象;患者 3 术后多次复发且有淋巴结转移,经积极放化疗,患者情况尚可。在随访期间 3 例患者均存活。

3 讨论

3.1 临床特征

LEL-ICC 是一种比较少见的恶性肿瘤,具有独特

的临床表现和病例特征。一般较常发生于鼻咽部,在涎腺^[1]、肺^[2]、胃^[3]、膀胱^[4]、宫颈^[5]等部位均可发生,肝胆系统原发的 LELC 极其罕见,目前仅见少量文献报道^[6-8]。与其他部位 EBV 相关的 LELC 相似,EBV 相关的 LEL-ICC 表现出相同的流行病学特征,且具有良好的预后^[7]。

肝脏原发性 LEL-ICC 临床表现无特异性,多为体检发现无痛性肿块,主要依靠影像学检查并排除其余脏器病变。本研究中 3 例患者均因体检发现肝脏肿块,临床无明显不适,无肿瘤病史,经全面的体格检查、实验室检查及辅助检查,未发现除肝脏外的其他脏器明显病变,亦未发现鼻咽部异常病变。支持原发

性肝脏肿瘤的诊断。

3.2 病理学特征

LELC 是一种伴有丰富淋巴细胞间质的未分化癌,主要特点为肿瘤细胞间质中填充大量淋巴细胞,有时可形成淋巴滤泡,LELC-ICC 的组织形态与发生在鼻咽部及鼻咽部外的 LELC 相似,都是未分化癌伴有丰富的淋巴细胞间质,而前者还可出现腺样分化。可以是普通腺癌与 LELC 混合存在,也可以是 LELC 单独存在。与 LEL-ICC 相比,鼻咽癌发生的基因改变已被广泛研究^[9-10]:一些染色体异常,包括 3p、9p、11q、12p 和 14q 染色体的拷贝数变化,以及基因改变,如细胞周期依赖性激酶抑制基因(CDKN2A)缺失和淋巴毒素 β -受体(lymphotoxin beta receptor LTBR)扩增。而 LEL-ICC 因病例稀少,基因改变尚不明确。

3.3 LEL-ICC 须与以下疾病鉴别

3.3.1 肝细胞性 LELC(LEL-HCC)^[11]

LEL-HCC 是一种罕见的肝细胞癌(HCC)变异,其特征是原发性肝肿瘤中肝分化区域出现大量淋巴细胞或淋巴浆细胞浸润,肝分化的特点是具有典型血窦和表达肝细胞标记物(Hepatocyte)。与 LEL-ICC 不同,LEL-HCC 通常与丙型肝炎病毒(HCV)相关,很少与 EBV 有关。与 HCV 慢性肝炎相关的趋化因子介导的炎症改变可能在 LEL-HCC 的发展和淋巴细胞募集中发挥作用^[12-13]。区分 LEL-HCC 和 LEL-ICC 的关键病理特征是 LEL-ICC 存在腺体分化和缺乏肝分化。CK19 通常在 LEL-HCC 中不表达,而在 LEL-ICC 中基本表达阳性,除此之外,原位杂交 EBER 在 LEL-HCC 中呈阴性表达,而在 LEL-ICC 中通常呈强阳性表达,但也有少数呈阴性表达。

3.3.2 转移性 LELC

进行全面的体格检查、实验室检查和辅助检查,排除其他脏器的病变,特别是鼻咽部病变。

3.3.3 淋巴瘤

肿瘤组织中可见团片状分布的肿瘤细胞,部分类型有炎症背景,免疫组织化学标记显示肿瘤细胞表达淋巴细胞自身抗体(LCA),不表达 CK;而 LELC 中异型的肿瘤细胞周围为大量分化成熟的小淋巴细胞,免疫组织化学标记肿瘤细胞 CK 阳性,淋巴细胞标记均为阴性。

3.3.4 胆管细胞癌

胆管细胞癌呈不规则腺管结构,间质内纤维组织增生明显,可见少量淋巴细胞浸润,而 LELC 中淋巴细胞弥漫性分布,间质与瘤细胞分界不清。

3.4 治疗与预后

与其他肝脏肿瘤相同,LEL-ICC 的一般治疗方式以手术切除为主,手术尽可能完全切除病灶,手术也可以明确病理类型,判断术后是否需行放化疗。

LEL-ICC 比较少见且预后良好,术后若有复发和(或)转移,积极的化疗和(或)放疗可以明显延长患者生存期。本文中患者 3 术后多次复发,且有淋巴结转移,2018 年 9 月起开始积极行放化疗治疗。患者 1 为 HBV 携带者,有文献报道,LELC 合并 HBV 或者 HCV 感染概率高^[14-15]。3 例患者术后均在本院随访,随访中位时间为 64 个月。目前为止患者 1、2 均未见明显复发和转移征象。随访期间均存活。

目前认为 LEL-ICC 比普通的胆管癌预后要好,术后复发率较低,整体生存率较高^[11],本文患者 1、2 EBER 原位杂交阳性,属于 EBV 相关的 LEL-ICC,两例患者术后均未发现复发和转移,预后良好。患者 3 EBER 原位杂交阴性,该患者术后多次复发且有淋巴结转移,预后相对较差。本文 3 例患者也支持该项观点:EBV 相关的 LEL-ICC 临床预后较好。引起这种良好预后的原因目前仍不确定,可能与机体对肿瘤的有效免疫反应和肿瘤的微环境有关,也有可能与其独特的 DNA 高甲基化有关,但由于病例较少,尚须进一步研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] HUANG Y C, HSUEH C, HO S Y, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: an unusual case and literature review [J]. Case Rep Pulmonol, 2013, 2013:143405.
- [3] BITTAR Z, FEND F, QUINTANILLA-MARTINEZ L. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach; a case report and review of the literature [J]. Diagn Pathol, 2013, 8(4):184.
- [4] 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.
- [5] MORI T, SAWADA M, MATSUO S, et al. Lymphoepithelial-like carcinoma of the uterine cervix; a case report [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2011, 32(3): 325-327.
- [6] PATEL K R, LIU T C, VACCHARAJANI N, et al. Characterization of inflammatory (lymphoepithelioma-like) hepatocellular carcinoma; a study of 8 cases [J]. Arch Pathol Lab Med, 2014, 138(9): 1193-1202.

(下转第 1504 页)

- (7):608-611.
- [10] 潘春红,吴玉花,韦玉岚. 143 例凶险型前置胎盘发病的影响因素及围生期结局分析[J]. 重庆医学,2017,46(17):2377-2380.
 - [11] CHEN L, WANG X, WANG H, et al. Clinical evaluation of prophylactic abdominal aortic balloon occlusion in patients with placenta accreta: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2019, 19(1): 30.
 - [12] SHAHIN Y, PANG C L. Endovascular interventional modalities for haemorrhage control in abnormal placental implantation deliveries: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2018, 28(7): 2713-2726.
 - [13] LI N, YANG T, LIU C, et al. Feasibility of infrarenal abdominal aorta balloon occlusion in pernicious placenta previa coexisting with placenta accrete[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 4596189.
 - [14] THABET A, KALVA S P, LIU B, et al. Interventional radiology in pregnancy complications: indications, technique, and methods for minimizing radiation exposure[J]. Radiograph-ics, 2012, 32(1): 255-274.
 - [15] 魏立春,龚国芸,陈江鸿,等. 超声引导下腹主动脉下段球囊阻断术在凶险性前置胎盘剖宫产术中的应用[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(12): 930-934.
 - [16] ZHU B, YANG K, CAI L. Discussion on the timing of balloon occlusion of the abdominal aorta during a caesarean section in patients with pernicious placenta previa complicated with placenta accreta[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 8604849.
 - [17] MATSUBARA S. Comment on "discussion on the timing of balloon occlusion of the abdominal aorta during a caesarean section in patients with pernicious placenta previa complicated with placenta accreta" [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 9493878.
 - [18] PENG Q, ZHANG W. Rupture of multiple pseudoaneurysms as a rare complication of common iliac artery balloon occlusion in a patient with placenta accreta: A case report and review of literature[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(12): e9896.
- (收稿日期:2019-06-18 修回日期:2019-12-29)
-
- (上接第 1499 页)
- [7] CHAN A W, TONG J H, SUNG M Y, 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.
 - [8] HUANG Y, TSUNG J S, LIN C W, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma with lymphoepithelioma-like carcinoma component[J]. Ann Clin Lab Sci, 2004, 34(4): 476-480.
 - [9] LO K W, CHUNG G T, TO K F. Deciphering the molecular genetic basis of NPC through molecular, cytogenetic, and epigenetic approaches[J]. Semin Cancer Biol, 2012, 22(2): 79-86.
 - [10] OR Y Y, CHUNG G T, TO K F, et al. Identification of a novel 12p13. 3 amplicon in nasopharyngeal carcinoma[J]. J Pathol, 2010, 220(1): 97-107.
 - [11] SOLINAS A, CALVISI D F. Lessons from rare tumors: Hepatic lymphoepithelioma-like carcinomas[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(12): 3472-3479.
 - [12] 李刚强,侯君,谭云山. 肝细胞性淋巴上皮瘤样癌 3 例及文献复习[J]. 临床与实验病理学杂志, 2007, 2(1): 33-34, 38.
 - [13] ROMERO A I, LAGGING M, WESTIN J, et al. Interferon (IFN)-gamma-inducible protein-10: association with histological results, viral kinetics, and outcome during treatment with pegylated IFN-alpha 2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection[J]. J Infect Dis, 2006, 194(7): 895-903.
 - [14] ZEREMSKI M, PETROVIC L M, CHIRIBOGA L, et al. Intrahepatic levels of CXCR3-associated chemokines correlate with liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2008, 48(5): 1440-1450.
 - [15] LEE W. Intrahepatic lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma not associated with epstein-barr virus: a case report[J]. Case Rep Oncol, 2011, 4(1): 68-73.
- (收稿日期:2019-06-18 修回日期:2019-12-30)