

## • 综述 •

# 原发性肺淋巴上皮瘤样癌的研究进展

陈思林<sup>△</sup>, 胡欣

637000 四川 南充, 川北医学院第二临床医学院·南充市中心医院 肿瘤中心

**[摘要]** 原发性肺淋巴上皮瘤样癌(LELC)是一类独特且少见的肺恶性肿瘤,发病率不足非小细胞肺癌的1%。然而该病在我国华南地区及东南亚国家却相对常见,患者发病年龄相对年轻,与性别及吸烟史无关。与高加索人不同,亚裔人群中肺 LELC 与 EB 病毒感染密切相关。组织病理学上,肺 LELC 与未分化鼻咽癌难以区分,因此诊断肺 LELC 需要排除鼻咽癌转移。手术、放疗及化疗仍然是肺 LELC 的主要治疗手段。靶向治疗现已成为治疗驱动基因阳性非小细胞肺癌的重要手段,但目前尚未发现肺 LELC 的驱动基因。近年来,免疫治疗在包括肺癌在内的多种恶性肿瘤的研究中取得重要进展,但在肺 LELC 中尚缺少系统的报道。与经典的非小细胞肺癌相比,原发性肺 LELC 的流行病学、临床病理特征、诊断治疗及预后均有所不同,本文将就肺 LELC 的研究进展进行综述。

**[关键词]** 肺淋巴上皮瘤样癌;EB 病毒;临床特征;PD-1/PD-L1;预后

**[中图分类号]** R734.2 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2018.06.012

**引文格式:**Chen SL, Hu X. Prospects and progress in primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma [J]. J Cancer Control Treat, 2018,31(6):444-448. [陈思林,胡欣. 原发性肺淋巴上皮瘤样癌的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗,2018,31(6):444-448.]

## Prospects and Progress in Primary Pulmonary Lymphoepithelioma-like Carcinoma

Chen Silin, Hu Xin

*Oncology Center, The Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China*

**Corresponding author:** Chen Silin, E-mail: chensilin2004@163.com

**[Abstract]** Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) is a distinct and rare tumor. The incidence of this disease is less than 1 percent of the incidence of non small cell lung cancer (NSCLC). LELC is relatively common in south China and South-East Asia. Patients with this disease are relatively young. LELC has no significant association with gender and history of smoking. However, it is closely related to EB virus infection in Asian while it is rarely seen in Caucasian. For its diagnosis, the exclusion of lung metastases from nasopharyngeal cancer from LELC is mandatory because it is difficult to distinguish undifferentiated nasopharyngeal carcinoma from LELC histopathologically. Surgery, chemotherapy and radiotherapy are still major therapeutic strategies for LELC. Targeted therapy has become an important method in treating advanced NSCLC with positive gene mutations. Unfortunately, no driver gene has been found in LELC until now. Although immunotherapy has made great advances in various malignant carcinomas including NSCLC, there is scarce literature of immunotherapy for LELC. This disease is different from NSCLC in epidemiology, clinicopathologic features, diagnosis, therapy and prognosis. We reviewed the progress in diagnosis and treatment of LELC.

**[Key words]** Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma; EB virus; Clinical features; PD-1/PD-L1; Prognosis

“淋巴上皮样癌”一词最初用于描述大量淋巴细胞浸润的未分化鼻咽癌。Begin 等<sup>[1]</sup>在 1987 年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)。目前 WHO 将肺 LELC 归类于非小细胞肺癌的“其他和未分化癌”中。现有研究<sup>[2-4]</sup>发现肺 LELC 发病率低,不足非小细胞肺癌的 1%,但在我国华南地区、东南亚国家和地区相对常见;其流行范围与 EB 病毒感染流行人群一致,并且 EB 病毒 DNA 滴度可能是预后不良的独立预后因素<sup>[5-8]</sup>。与

**[收稿日期]** 2018-02-06 **[修回日期]** 2018-04-11

**[通讯作者]** <sup>△</sup>陈思林, E-mail: chensilin2004@163.com

常见的非小细胞肺癌相比,原发性肺 LELC 的流行病学、临床病理特征、诊断治疗及预后均有所不同<sup>[3,9-11]</sup>。

## 1 流行病学

自 1987 年 Begin 首次报道以来,肺 LELC 目前仅有少数报道,且多为个案或队列研究。2006 年, Ho 等<sup>[7]</sup>总结了之前全球报道的肺 LELC 患者文献资料,总计 153 例,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。根据其中 2 篇主要的病例报道<sup>[2,12]</sup>推测,肺 LELC 的发病率约占非小细胞肺癌的 0.9%。西方人群缺少相应的临床数据,不过从相关的文献数量可以推测西方国家该病的发病率更低。目前报道的肺 LELC 患者最小年龄仅 8 岁<sup>[13]</sup>,同时 Ho 等<sup>[14]</sup>的研究还发现,肺 LELC 发病年龄较经典的非小细胞肺癌大约提早 10 岁。有别于与吸烟密切相关的肺鳞癌,103 例有详细资料的肺 LELC 患者中仅 32 例有明确的吸烟史。肺 LELC 患者与鼻咽癌的高发区人群分布高度一致;大量研究表明,绝大多数患者 EB 病毒编码的小分子 RNA 检测 (EBERs) 呈阳性,提示该病与 EB 病毒感染密切相关<sup>[3,5,15-16]</sup>。

## 2 病理学特征

Ma 等<sup>[17]</sup>总结 41 例肺 LELC 患者的病理标本发现,原发病灶多为圆形或类圆形结节,直径介于 1.0~8.7cm,平均直径(4.1±1.9)cm,边界较清楚。术后大体切面常为灰白色、粉红色、褐色等,多伴有出血、坏死。镜下所见与未分化鼻咽癌相似,肿瘤细胞多为圆形或椭圆形,边界不清,核大呈空泡状,核仁嗜酸性,呈合体状聚集成堆,亦可见肿瘤细胞灶性鳞状上皮分化,但少见细胞间桥和细胞角化;癌组织中可见不同程度淋巴细胞、浆细胞浸润及纤维性间质包绕,部分区域可见出血及坏死<sup>[18-20]</sup>。国内彭大云等<sup>[16]</sup>分析了 18 例经手术证实的肺 LELC 患者,未发现病理标本中有鳞状细胞或腺样分化特征。根据癌细胞生长方式的不同,肺 LELC 可分为 Regaud 型和 Sehmincke 型,其中 Regaud 型较常见,表现为癌细胞巢状或团块状分布,癌巢与间质分界清楚; Sehmincke 型形态上类似淋巴瘤,癌细胞弥漫分布,个别区域有明显的癌巢形成,但是没有残余的淋巴结构,免疫组化染色通常表现为 CK(+)、CK5/6(+)、P63(+)、CK7(-)、TTF-1(-)<sup>[9,16,21]</sup>。因此,免疫组化检查可鉴别淋巴瘤与肺腺癌。个别肺

LELC 患者癌巢间质有异物巨细胞反应或(和)结核样肉芽肿形成,但肉芽肿结节中央不出现干酪样坏死,藉此可区别于结核结节。此外,亦有肺 LELC 合并肺结核的个案报道<sup>[19]</sup>。

## 3 与 EB 病毒关系

目前大量的研究表明,EB 病毒感染与淋巴瘤和多种实体肿瘤关系密切,并且在部分肿瘤中 EB 病毒感染具有地域性特征<sup>[22-25]</sup>。彭大云等<sup>[16]</sup>对 18 例肺 LELC 患者行 EBER 原位杂交检测,结果显示 EBER 原位杂交阳性率 100%。Lezzoni 等<sup>[26]</sup>研究发现,在中国大陆、台湾地区、日本等东南亚人群和爱斯基摩人的肺和腮腺 LELC 患者中,EB 病毒感染常见。而 Castro 等<sup>[25]</sup>通过原位杂交及 EBERs 等方法对 6 例来自西方国家的肺 LELC 标本进行检测,均未发现 EB 病毒感染的证据。EB 病毒感染与肺 LELC 的关系在不同种族中是否存在差异尚无定论。目前多数研究发现,在东南亚肺 LELC 患者中,绝大部分患者都合并 EB 病毒感染<sup>[3,11,16]</sup>,而在西方人群中则甚少发现两者有直接联系。目前可以通过聚合酶链式反应方法、原位杂交及免疫组化等方法检测 EB 病毒核酸及相关蛋白的存在,EBERs 检测进一步证实 EB 病毒与肺 LELC 密切相关<sup>[3,16,27]</sup>。Xie 等<sup>[8]</sup>通过实时定量 PCR 的方法对 429 例肺 LELC 患者的 EB 病毒 DNA 滴度进行检测,发现当以 EB 病毒 DNA 滴度  $<4 \times 10^3$  copies/mL 为 cut-off 值时,无论分期如何,DNA 滴度升高的患者总生存期均更短;在 I/II 期患者中,DNA 滴度升高时 DFS 显著缩短,并且术后 3 个月时可持续检测出 EB 病毒 DNA 也提示预后不良。此外,3 篇回顾性分析<sup>[3,10,28]</sup>报道了 258 例肺 LELC 患者的 359 份样本 PD-L1 表达情况,这些研究以 5% 的肿瘤细胞膜表达 PD-L1 为阳性阈值,其中 58.5% (210/359) 的样本 PD-L1 检测为阳性。进一步研究认为,EB 病毒感染会通过潜伏膜蛋白 1 (LMP-1) 和  $\gamma$  干扰素途径上调 PD-L1 表达。

## 4 临床表现及诊断

与经典的非小细胞肺癌相似,肺 LELC 多以咳嗽咳痰、咯血、胸痛、呼吸困难、锁骨上窝淋巴结肿大等为起病表现。早期的病灶多贴近于胸膜或靠近纵隔,晚期病灶则易侵犯大血管与支气管,血管支气管包埋征是较为特异的影像学表现<sup>[7,11]</sup>。在 Ma 等<sup>[17]</sup>报道的 41 例 LELC 患者中,有 30 例为中央型肺癌,

CT 检查发现病灶最常见于右肺中叶 (31.7%) 和左肺下叶 (29.3%); 63.4% 的肿瘤边界清楚, 78.0% 有分叶征象; 43.9% 见支气管或血管包绕, 41.5% 伴有阻塞性肺炎; 12.2% 合并胸腔积液; 钙化相对较为少见 (4.9%)。增强 CT 提示不均匀强化的肿块直径为  $(5.5 \pm 1.6)$  cm, 显著大于均匀强化的肿瘤直径  $(3.3 \pm 1.6)$  cm ( $P < 0.001$ ), 提示病灶增大过程中容易出现出血、坏死。肺 LELC 的病理诊断需经纤维支气管镜活检、经皮肺穿刺活检及手术病理等方法证实。

## 5 治疗

### 5.1 手术及放化疗

手术是 I ~ III A 期肺 LELC 主要的治疗方式, 根据术后病理分期等选择放化疗等辅助治疗。Lin 等<sup>[11]</sup>报道了 39 例接受手术治疗的 I ~ III A 期 LELC 患者, 平均年龄 47 岁 (36 ~ 81 岁), 中位随访时间 26 个月, 1 年、2 年和 3 年的无复发生存率分别为 82%、73% 和 73%。单因素分析发现, 淋巴结阳性和病理分期较晚的患者无复发生存时间显著短于淋巴结阴性、病理分期较早的患者 ( $P = 0.017$ ;  $P = 0.027$ ); N2 的患者预后较 N1 的患者更差。多因素分析提示, 仅淋巴结情况是唯一的独立预后因素 (RR 0.051, 95% CI 0.003 - 0.991,  $P = 0.049$ )。在彭大云等<sup>[16]</sup>报道的 15 例经手术治疗的肺 LELC 患者中, 13 例 (86.7%) DFS > 2 年, 9 例 (60.0%) DFS > 5 年, 提示肺原发 LELC 患者采取手术治疗的总体预后较好。Ma 等<sup>[17]</sup>报道 35 例接受手术治疗的肺 LELC 患者, 部分术后接受辅助化疗和 (或) 放射治疗, 其 2 年、5 年总生存率分别为 81%、51%。对于局部晚期的肺 LELC 患者, 同步放化疗仍然是目前主要的治疗手段, 而 IV 期患者多选择以化疗为主的综合治疗。中国香港学者 Chan 等<sup>[29]</sup>曾对不能接受手术的 7 例晚期患者给予顺铂联合氟尿嘧啶方案化疗, 其中 5 例 (71.4%) 获得部分缓解。Lin 等<sup>[30]</sup>报道 14 例 LELC 患者, 其中 8 例 I A ~ III B 期患者接受肺叶切除及淋巴结清扫术; 2 例 III A 和 III B 期的患者接受单纯的肿瘤切除术; 1 例 IV 期患者行胸腔镜下肺叶楔形切除术, 1 例 IV 期患者接受胸膜活检及胸膜固定术。术后根据分期给予含铂双药方案化疗 4 ~ 5 个周期。其中 1 例 IV 期患者 4 个月后失访; 其余 13 例患者随访 12 ~ 60 个月。中位生存期  $(35.35 \pm 17.58)$  个月, 最长的生存期超过 5 年。此外, 有研究<sup>[31]</sup>发现吉西他滨可以诱导 EB 病毒感染的 B 细

胞淋巴瘤溶解, 联合更昔洛韦治疗 EB 病毒相关肿瘤可进一步提高疗效。大量研究已经证实肺 LELC 与 EB 病毒感染密切相关, 提示更昔洛韦联合吉西他滨化疗治疗肺 LELC 值得进一步探索研究<sup>[5]</sup>。

### 5.2 靶向治疗

大约 35% 的东亚非小细胞肺癌患者携带 EGFR 敏感突变。EML4-ALK 重排融合基因阳性检出率约为 1.5%~6.7%, 在亚裔不吸烟或者少吸烟女性肺癌患者中大约 13% 该基因阳性表达<sup>[32]</sup>。对于驱动基因阳性的晚期非小细胞肺癌患者, 靶向治疗是最为重要的治疗手段, 尤其是针对 EGFR 敏感突变的第三代靶向药物奥西替尼的问世进一步改善了这部分患者的预后<sup>[33-34]</sup>。随着研究深入, 靶向治疗在非小细胞肺癌的辅助治疗中的地位也逐渐提高, ADJUVANT 研究<sup>[35]</sup>随机入组 222 例 EGFR 敏感突变的 II ~ III A 期非小细胞肺癌术后患者, 结果显示口服吉非替尼 2 年组较接受长春瑞滨联合顺铂标准辅助化疗组获益显著, 中位无疾病进展生存期分别为 28.7 个月、18.0 个月, 两组间的差异有统计学意义。然而, 携带 EGFR 突变的肺 LELC 患者显著少于非小细胞肺癌患者。Tam 等<sup>[36]</sup>发现, 11 例肺 LELC 患者仅有 1 例携带 EGFR 敏感突变; Wang 等<sup>[37]</sup>对 42 例肺 LELC 患者进行基因检测发现, 仅 1 例 (2.4%) 患者携带 21 号外显子 L858R 突变, 对吉非替尼的治疗无反应, 并且并未发现患者携带 ALK 融合基因。Fang 等<sup>[3]</sup>对 113 例肺 LELC 患者进行检测, 仅发现 2 例 (1.8%) 患者携带 EGFR 基因突变, 未发现 ALK 融合基因及 KRAS 突变。Lin 等<sup>[11]</sup>对 19 例接受手术治疗的肺 LELC 患者进行 EGFR 基因检测, 结果均为野生型。Chang 等<sup>[38]</sup>检测了 46 例 LELC 患者, 发现 17.4% (8/46) 患者携带 EGFR 基因突变。其中 4 例患者为 21 号外显子突变, 但突变位点并不是常见的 L858R 突变, 此外 3 例突变位于 20 号外显子, 1 例为 19 号外显子缺失性突变。目前大量的文献提示, 不同于经典的非小细胞肺癌, EGFR 敏感突变和 ALK 融合基因在肺 LELC 患者中并不常见。非小细胞肺癌中常见的驱动基因在肺 LELC 的发病中并未扮演重要的角色。未来的研究应该着眼于发现其他的驱动基因以指导临床治疗。

### 5.3 免疫治疗

免疫治疗是近年来肺癌领域的研究热点, T 淋巴细胞膜上存有的 PD-1 受体与肿瘤细胞膜表达的 PD-L1 蛋白结合后, 形成机体对肿瘤细胞的免疫耐

受。免疫治疗通过阻断肿瘤细胞 PD-1/PD-L1 信号通路,透过自身免疫攻击癌细胞达到治疗肿瘤的目的<sup>[39]</sup>。免疫治疗的疗效与肿瘤细胞 PD-L1 表达水平相关,目前 PD-1 抑制剂 pembrolizumab 等药物已得到 FDA 批准,用作驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌的一线治疗,并取得良好的疗效<sup>[40]</sup>。Jiang 等<sup>[10]</sup>对 79 例肺 LELC 患者进行 PD-L1 表达检测,以 5% 的肿瘤细胞表达 PD-L1 为阳性阈值,结果发现 50 例 (63.3%) 患者呈表达阳性,3 年和 5 年无疾病进展生存率分别为 76.0% 和 68.0%,3 年和 5 年总生存率为 88.0% 和 79.0%。生存分析发现,PD-L1 阳性患者的预后更好。然而,Fang 等<sup>[3]</sup>对 113 例接受手术治疗的肺 LELC 患者进行研究,同样以 5% 的肿瘤细胞膜着色为阳性,发现 74.3% (84/113) 的患者 PD-L1 过表达,且相对年轻的患者 PD-L1 阳性率更高 (86.0% vs 62.5%, OR 3.68,  $P=0.004$ ); 患者的 1 年、3 年和 5 年无疾病生存率分别为 94.6%、79.2% 和 69.4%,1 年、3 年和 5 年总生存率则分别为 97.3%、94.3% 和 91.4%。对 PD-L1 表达水平应用组织化学评分方法进行半定量分析, H - 评分 > 30 分的患者与 H - 评分  $\leq 30$  分患者相比,5 年无疾病生存期更短 (48.3% vs 61.2%,  $P=0.008$ ),5 年总生存率亦低于 PD-L1 低表达患者,然而没有统计学意义 (74.3% vs 81.1%,  $P=0.191$ )。上述报道中 PD-L1 表达与肺 LELC 预后的不一致可能与具体的检测方法、肿瘤异质性以及表达阳性的阈值以及患者接受的治疗方法等多种因素有关,因此需要进一步研究。此外,目前尚未见到 PD-1/PD-L1 药物治疗肺 LELC 的随机临床研究报道,在肺 LELC 患者中 PD-L1 表达水平与抗 PD-1/PD-L1 药物疗效的关系需要进一步研究来证实。

## 6 结 论

总之,肺 LELC 是非小细胞肺癌一种罕见的亚型,且在年轻非吸烟人群中相对更为常见,并且其预后好于常见的经典非小细胞肺癌。分子检测提示该疾病与 EB 病毒感染密切相关,EGFR 敏感突变及 ALK 融合基因在肺 LELC 中罕见。对于可手术切除的患者首选手术治疗,放化疗治疗可延长患者生存。基于 EGFR 敏感突变及 ALK 融合基因罕见,目前尚没有合适的靶向治疗药物推荐。肺 LELC 肿瘤细胞 PD-L1 阳性表达率高于常见的非小细胞肺癌,然而其与疾病预后的关系尚不完全清楚,值得临床上进一步探索研究。

**作者声明:**本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

**利益冲突:**本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

**学术不端:**本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

## [参考文献]

- [1] 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.
- [2] Han AJ, Xiong M, Zong YS. Association of Epstein-Barr virus with lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung in southern China [J]. Am J Clin Pathol, 2000, 114(2): 220-226.
- [3] Fang WF, Hong SD, 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, 32(6): 33019-33032.
- [4] Mo Y, Shen J, Zhang Y, et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: distinct computed tomography features and associated clinical outcomes [J]. J Thorac Imaging, 2014, 29(4): 246-251.
- [5] 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.
- [6] Chen FF, Yan JJ, Lai WW, et al. Epstein-Barr virus-associated non small cell lung carcinoma: undifferentiated "lymphoepithelioma-like" carcinoma as a distinct entity with better prognosis [J]. Cancer, 1998, 82(12): 2334-2342.
- [7] Ho JC, Wong MP, Lam WK. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung [J]. Respirology, 2006, 11(5): 539-545.
- [8] 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.
- [9] Han AJ, Xiong M, Gu YY, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung with a better prognosis: a clinicopathologic study of 32 cases [J]. Am J Clin Pathol, 2001, 115(6): 841-850.
- [10] Jiang L, Wang L, Li PF, et al. Positive expression of programmed death ligand-1 correlates with superior outcomes and might be a therapeutic target in primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma [J]. Onco Targets Ther, 2015, 8(2): 1451-1457.
- [11] Lin ZC, Situ DR, Chang XZ, et al. Surgical treatment for primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2016, 23(1): 41-46.
- [12] Chang YL, Wu CT, Shih JY, et al. New aspects in clinicopatholog-

- ic and oncogene studies of 23 pulmonary lymphoepithelioma-like carcinomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26(6) : 715-723.
- [13] Curcio LD, Cohen JS, Grannis FW Jr, et al. Primary Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung in a child. Report of an Epstein-Barr virus related neoplasm [J]. *Chest*, 1997, 111(1) : 250-251.
- [14] Ho JC, Lam WK, Ooi GC, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung in a patient with silicosis [J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(2) : 383-386.
- [15] 吴凯, 陈昶, 高文. 9 例原发性肺淋巴上皮样癌分析及文献回顾 [J]. *中国肿瘤临床*, 2010, 37(8) : 464-466.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Hayashi T, Haba R, Tanizawa J, et al. Cytopathologic features and differential diagnostic considerations of primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung [J]. *Diagn Cytopathol*, 2012, 40(9) : 820-825.
- [20] 王云, 胡杨, 沈诚, 等. 肺淋巴上皮样癌的诊治 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2016, 23(5) : 472-475.
- [21] 顾飞英, 林娟, 孙晓江, 等. 原发性肺淋巴上皮样癌 9 例临床分析 [J]. *肿瘤学杂志*, 2015, 21(11) : 934-936.
- [22] Kuo T, Hsueh C. Lymphoepithelioma-like salivary gland carcinoma in Taiwan : a clinicopathological study of nine cases demonstrating a strong association with Epstein-Barr virus [J]. *Histopathology*, 1997, 31(1) : 75-82.
- [23] Burke AP, Yen TS, Shekitka KM, et al. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction [J]. *Mod Pathol*, 1990, 3(3) : 377-380.
- [24] Herrera-Goepfert R, Reyes E, Hernandez-Avila M, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Mexico : analysis of 135 consecutive gastrectomies in two hospitals [J]. *Mod Pathol*, 1999, 12(9) : 873-878.
- [25] 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.
- [26] Lezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM. The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas [J]. *Am J Clin Pathol*, 1995, 103(3) : 308-315.
- [27] Ho JC, Lam WK, Ooi GC, et al. Chemoradiotherapy for advanced lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung [J]. *Respir Med*, 2000, 94(10) : 943-947.
- [28] 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.
- [29] Chan AT, Teo PM, Lam KC, et al. Multimodality treatment of primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung [J]. *Cancer*, 1998, 83(5) : 925-929.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 姚文秀, 李秀娟, 黄欢. EML4-ALK 融合基因重排对晚期非小细胞肺癌诊断及治疗价值 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 30(5) : 390-395.
- [33] Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2) : a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12) : 1643-1652.
- [34] Choi JY, Choi YJ, Shin SW. Osimertinib in EGFR Mutation - Positive Advanced NSCLC. [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13) : 1261-1263.
- [35] Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104) : a randomised, open-label, phase 3 study. [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1) : 139-148.
- [36] Tam IY, Chung LP, Suen WS, et al. Distinct epidermal growth factor receptor and KRAS mutation patterns in non-small cell lung cancer patients with different tobacco exposure and clinicopathologic features [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(5) : 1647-1653.
- [37] 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]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(9) : 1556-1562.
- [38] Chang YL, Wu CT, Shih JY, et al. Unique p53 and epidermal growth factor receptor gene mutation status in 46 pulmonary lymphoepithelioma-like carcinomas [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(1) : 282-287.
- [39] Sacher AG, Gandhi L. Biomarkers for the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small-cell lung cancer : a review [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(9) : 1217-1222.
- [40] Muller M, Schouten RD, De Gooijer CJ, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Expert Rev Anti-cancer Ther*, 2017, 17(5) : 399-409.