

扁桃体淋巴上皮瘤样癌的病理特征 及其与 EB 病毒的相关性

刘克拉^① 张昌卿² 梁英杰³ 宗永生³

(中山医科大学 1 肿瘤医院病理科,广州,510060; 2 肿瘤医院中心实验室; 3 病理学教研室)

提 要 报道 1988 年 1 月至 1994 年 12 月所见 106 例扁桃体癌中有 15 例淋巴上皮瘤样癌 (LELC),占 14%。对 15 例 LELC 作了免疫组化和组织病理学观察,采用原位杂交技术进行了 EB 病毒编码的小 RNA (EBERs)检测。结果表明:(1)癌细胞的形态与鼻咽非角化癌尤其是未分化癌类同,增殖活跃,有 7 例(46%)LELC 的癌细胞呈 P53 异常表达。(2)在癌细胞周围及癌巢间,有大量的淋巴类细胞浸润,巨噬细胞和树状突细胞丰富。(3)10 例(67%)LELC 的癌细胞核内检测到 EBERs。由于扁桃体 LELC 具有一定的形态特征,与 EB 病毒感染相关,在临床病理诊断中宜将其作为扁桃体癌的一种特殊类型加以重视。

主题词 扁桃体肿瘤/病理学; 癌,鳞状细胞/病理学; 爱波斯坦-巴尔病毒

中图分类号 R 730.2

1921 年 Schminke 和 Regaud 首先分别报告鼻咽部的淋巴上皮瘤 (Lymphoepithelioma),1934 年 Cappell 首次报道扁桃体的淋巴上皮瘤。以后由于组织学上不能确定淋巴上皮的存在,鼻咽淋巴上皮瘤被改称为鼻咽型未分化癌,而凡是形态学上与前者类同的其它部位的癌瘤则称为淋巴上皮瘤样癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma,LELC)。自从 1953 年 Parshall 等采用扁桃体 LELC 的名称后^[1],文献中仅见散在报道。扁桃体的 LELC 有何病理特征,即癌细胞有何形态特点?其间质反应如何?是否与 EB 病毒感染有关?目前尚缺乏系统的了解。本文旨在通过对 15 例扁桃体 LELC 的研究探讨上述问题。

1 材料和方法

1.1 材 料

1988 年 1 月至 1994 年 12 月中山医科大

学肿瘤医院病理科活检确诊为腭扁桃体癌 106 例,参照 WHO 口咽部肿瘤分类标准复查病理切片,其中淋巴上皮瘤样癌 (LELC)15 例。男 10 例,女 5 例,平均年龄 63.5 岁。患者多以咽部疼痛不适及颈部肿块 1~4 个月就诊,病变均位于单侧腭扁桃体。国际抗癌联盟 (UICC)临床分期:Ⅰ期 3 例,Ⅱ期 2 例,Ⅲ期 8 例,Ⅳ期 2 例。取此 15 例 LELC 和 20 例非 LELC (鳞癌 Ⅲ级 6 例,Ⅱ级 4 例,Ⅰ级 10 例)石蜡包埋组织,4 μm 厚连续切片作 HE、网状纤维染色、免疫组化及 EBERs 原位杂交。

1.2 方 法

1.2.1 免疫组化检测 用常规 LSAB 法,选用的抗体有:细胞角蛋白 (CK) (1:300)、白细胞共同抗原 (LCA) (1:100)、L26 (1:100)、UCHL1 (1:100)、溶菌酶 (Lysozyme) (1:200)、CD68 (1:100)、S-100 (1:300)、增殖细胞核抗原 (PCNA) (1:80)、P53 (1:100),上述抗体及 LSAB 显示试剂盒均为 Dako 公司产品。

① 第一作者,1956 年出生,男,硕士 主治医师(现为病理教研室在职博士生)

1.2.2 原位杂交检测 荧光素标记 EBV-EBERs 寡核苷酸探针(Y017)和原位杂交检测试剂盒(K046)均系 Dako 公司产品。切片贴附于 3-氨丙基三乙氧硅烷(APES)处理过的载玻片上脱蜡,杂交前经 0.1g/L 蛋白酶 K 37 °C 30 min 处理后,滴加探针,以盖玻片封固,置 37 °C 温箱内杂交 2 h 后,用含有 Triton X-100 的 TBS 洗去盖玻片,再加联有碱性磷酸酶的抗异硫氰酸单抗(Anti FITC/ Ap)室温 1 h,最后以碱性磷酸酶底物 BCIP/NBT 显示探针特异性杂交位点。阳性信号为紫蓝色沉淀。经甲基绿复染后用中性树胶封片观察。用已知 EBERs 原位杂交检测阳性的鼻咽癌组织作阳性对照。

2 结 果

光镜下病理形态特征为:瘤细胞较大,异型性明显,多数瘤细胞为多角形,胞界不清呈合体状,可见巨核和多核瘤细胞,也可杂有少量梭型和小圆型瘤细胞,瘤细胞无鳞状细胞分化特征,核大多呈空泡状,有 1 或多个明显的嗜酸性核仁,病理性核分裂相多见,其中 7 例瘤细胞呈弥散分布(Schminke 型),8 例瘤细胞呈巢状或片状分布(Regaud 型)。网状纤维染色显示固有淋巴组织结构已破坏,在癌巢间及瘤细胞间有大量的小淋巴细胞浸润,在 Schminke 型,瘤细胞和淋巴细胞以相等比例混合存在。其中也可见较多的浆细胞和组织细胞(图 1)。

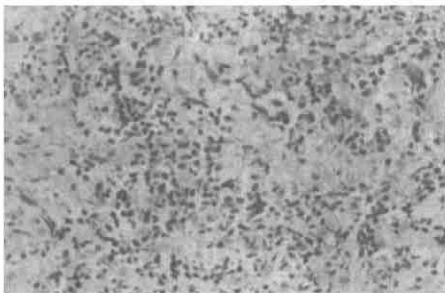


图 1 扁桃体淋巴上皮瘤样癌病理形态
瘤细胞呈合体状,核空泡状,核仁明显,瘤细胞间有较多淋巴类细胞浸润 HE×200

免疫组化检测 15 例 LELC 癌细胞均显示 CK 阳性、LCA 和 SK-100 阴性,13 例(86%)LELC 癌细胞 PCNA 阳性细胞数大于 50%,7 例(46%)LELC 呈 P53 异常表达阳性细胞数大于 10%;间质见大量散在分布 L26 阳性的 B 淋巴细胞和 UCHL1 阳性的 T 细胞,也可见较多 Lysozyme、CD68 和 S-100 标记阳性的细胞,表明间质中存在丰富的巨噬细胞和树状突细胞。在非 LELC 间质中上述标记阳性细胞较少。

原位杂交检测 15 例 LELC 和 20 例非 LELC 中 EBERs 的表达,仅 LELC 中有 10 例阳性,占 67%(10/15),其中 4 例为 Schminke 型,6 例为 Regaud 型,两者 EBERs 阳性信号表达特征无明显差别,阳性信号分布于瘤细胞核内,15 例 LELC 中 9 例可见癌周正常鳞状上皮,该 9 例癌周鳞状上皮和 15 例 LELC 的间质淋巴细胞及其它细胞均为 EBERs 阴性(图 2)。

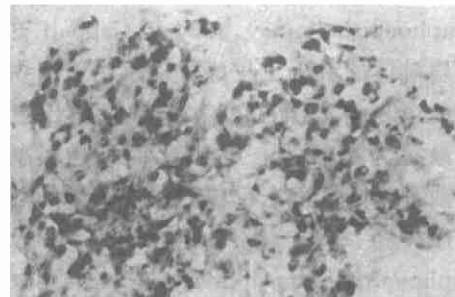


图 2 扁桃体淋巴上皮瘤样癌 EBV-EBERs 的表达
EBERs 阳性信号分布于瘤细胞核内,间质淋巴细胞阴性 ISH ×200

3 讨 论

Parshall 报道,腭扁桃体 LELC 的发生率约占扁桃体的 5%^[1]。本文报道 LELC 在扁桃体癌中占 14%(15/106),患者就诊时 90%为临床 III 期,已有颈淋巴结转移,说明其临床病情发展较快。其病理形态绝大多数与鼻咽型未分化癌类同,大多数病例瘤细胞 PCNA 阳性率较高,部分病例有 P53 异常表

达,表明此类癌细胞具有较高的增殖活性和缺乏分化能力。引人注目的是,在癌细胞间和癌巢间有大量的淋巴类细胞浸润,这些细胞以T和B淋巴细胞及浆细胞为主,表明同时存在细胞和体液免疫反应,而较多的巨噬细胞浸润和树状突细胞增生,也反映了扁桃腺对LELC具有较好的局部免疫反应。据报道,经放射治疗后,其临床预后比分化性鳞癌好^[2],说明此类癌细胞对放射线敏感,可能与其间质存在大量的各种免疫细胞有关。

Niedobilek和Weiss等曾用原位杂交法分别探测了2例和4例白种人腭扁桃腺LELC的EBV-DNA(BamHI-W片段)结果均为阴性^[3,4]。在我们检测的15例LELC中,10例为EBERs阳性,结果不同可能与检测的靶序列不同有关。据目前所知,在EBV潜伏感染的细胞中,EBERs是EBV基因转录最丰富的RNA,其数量远远超过EBV-DNA^[5],原位杂交检测EBERs比检测EBV-DNA具有更高的敏感性。此外,应考虑地理和种族因素。据报道,EBV基因检测阳性的涎腺和肺的LELC几乎都发生于亚洲人^[6,7]。结合我国南方人群EBV具有较高感染率及与EBV密切相关的鼻咽癌发病率高的事实,推测该地区人群鼻咽以外部位的EBV相关性癌也可能存在较高的发病率。本研究为此推测提供了佐证:在我国南方,除鼻咽癌外,部分腭扁桃腺癌也与EBV感染密切相关。至于EBV在两者发生发展中的作用是否相同则有待深入研究。我们还注意到在9例癌周的正常鳞状上皮细胞中均无EBERs阳性信号,可能在正常扁桃腺上皮细胞中不存在EBV潜伏感染,提示LELC细胞中的EBERs可能是在上皮细胞癌变过程的某阶段因EBV感染而产生的。

Brichacek等报道用原位杂交检测7例不同分化扁桃腺鳞癌中的EBV-DNA,其中6例为阳性^[8]。但Niedobilek及蒋晓群等分别用同样方法检测25例和11例各不同分化扁桃腺鳞癌中的EBV-DNA,结果均为阴

性^[3,9]。我们对20例低、中、高分化扁桃腺鳞癌EBV-EBERs的检测均为阴性,与EBERs检出率高达67%的LELC相比显然存在差异。推测这种差异与癌细胞的增殖状态及分化程度有关,可能LELC癌细胞更适合EBV感染及其基因的表达,因此我们认为,EBV-EBERs的检测对于腭扁桃腺LELC的病理诊断具有一定价值。值得注意的是,在被检测的15例LELC中有5例EBERs阴性,提示LELC与EBV的关系并非绝对的。LELC所特有的间质免疫细胞反应是针对EB病毒还是针对瘤细胞本身,值得进一步探讨。由于扁桃腺LELC具有一定的形态特征,与EB病毒有一定相关性,对放射治疗敏感,在临床病理诊断中宜将其作为一种特殊类型加以重视,但诊断时须注意排除鼻咽未分化癌扩散至扁桃腺的可能。

参 考 文 献

- 1 Parshall DB, Stenstrom KW. Malignant lesions of the tonsil. *Radiology*, 1953, 60: 564
- 2 Bansberg SF, Olsen KD, Gaffey TA. Lymphoepithelioma of the oropharynx. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 1989, 100(4): 303
- 3 Niedobilek G, Hansmann ML, Herbst H, *et al.* Epstein-Barr virus and carcinoma; Undifferentiated carcinoma but not squamous cell carcinoma of the nasopharynx are regularly associated with the virus. *J Pathol*, 1991, 165: 17
- 4 Weiss LM, Movahed LA, Butler AE, *et al.* Analysis of lymphoepithelioma and lymphoepithelioma-like carcinoma for Epstein-Barr viral genomes by in situ hybridization. *Am J Surg Pathol*, 1989, 13(8): 625
- 5 Glickman J, Howe JG, Steitz J, *et al.* Structure analysis of EBV1 and EBV2 ribonucleoprotein particles present in EBV infected cells. *J Virol*, 1988, 62: 902
- 6 Chan JK, Yip TT, Tsang WY, *et al.* Specific association of Epstein-Barr virus with lymphoepithelial carcinoma among tumor and tumorlike

- lesions of the salivary gland. Arch Pathol Lab Med,1994,118 : 994
- 7 Pittaluga S, Wong MP, Chung LP, *et al.* Clonal Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. Am J Surg Pathol,1993, 17(7) : 678
- 8 Brichacek B, Hirsch I, Sibi O, *et al.* Presence of Epstein-Barr virus DNA in carcinoma of the palatine tonsil, JICN, 1984, 72 : 809
- 9 蒋晓群, 姚开泰. 鼻咽及其邻近部位各类型瘤组织中 EBV-DNA 的原位检测. 中华病理学杂志, 1994, 23(2) : 85
- (1995-09-26 收稿 1996-03-13 修回)

PATHOLOGIC FEATURES OF LYMPHOEPITHELIOMA-LIKE CARCINOMA IN TONSIL AND ITS ASSOCIATION WITH EPSTEIN-BARR VIRUS

Liu Kela¹ Zhang Changqing² Liang Yingjie³ Zong Yongsheng³

(1 Department of Pathology, Tumor Hospital; 2 Central Laboratory, Tumor Hospital

3 Department of Pathology, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510060)

Fifteen cases of lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) were detected from 106 cases of tonsillar carcinoma biopsy in Tumor hospital affiliated to Sun Yat-sen University of Medical Sciences during the past seven years (from 1984 to 1994). Their histologic features were studied microscopically. The immunophenotype and Epstein-Barr virus encoded small RNA (EBERs) in 15 cases of tonsillar LELC and 20 cases of tonsillar non-LELC were detected by immunohistochemistry and in situ hybridization respectively. The results show: (1) Tonsillar LELC cells are morphologically identical to those of non keratinizing carcinoma especially of undifferentiated carcinoma in nasopharynx with active proliferation and aberrant expression of P53. (2) There are prominent infiltrating lymphoid cells and intensive macrophages in the stroma of LELC. (3) EBERs were detected in nuclei of tumor cells in 10/15 cases of tonsillar LELC. It is suggested that the tonsillar LELC should be diagnosed as a special subtype of tonsillar carcinoma for its unique histologic features and association with Epstein-Barr virus.

Subject headings tonsillar neoplasms/pathology; carcinoma, squamous cell/pathology; Epstein-Barr virus