

Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer: A Histopathologic Study With Comprehensive Molecular Profiling

Angerilli V, et al. Modern Pathology. 2025.

[要約]

背景・目的；

Epstein-Barr virus associated gastric cancer (EBVaGC) は、**TCGA** 分類において独立した分子サブタイプとして知られており、豊富なリンパ球浸潤や **PD-L1** 高発現を特徴とする胃癌である。そのため、免疫療法との関連が注目されている。一方で、日常診断で遭遇する **EBVaGC** が、どのような組織像を呈し、それがどのような分子異常や免疫学的背景と結びついているのかについては、病理学的に十分整理されていない。

本研究は、**EBVaGC** における組織学的特徴（特に **carcinoma with lymphoid stroma : CLS**）に着目し、これらの形態所見と、免疫組織化学的所見および包括的分子解析（ゲノム・トランスクリプトーム）との関連を明らかにすることを目的とした。

対象と方法；

EBER in situ hybridization により **EBV** 陽性と確認された原発性胃癌 35 例を対象とした。組織学的評価として、**WHO** 分類に基づく組織型の判定および **CLS** の有無を評価した。免疫組織化学染色では、**PD-L1 (CPS)**、**HER2**、**Claudin 18.2**、**MMR** 蛋白を解析した。分子解析として、**571** 遺伝子を対象とした次世代シーケンス

により **SNV／InDel／CNV** を評価し、加えて **TMB**、**MSI status**、相同組換え修復異常を解析した。さらに、**2396** 遺伝子の発現解析によりトランスクリプトームレベルでの免疫関連遺伝子発現を検討した。

結果；

組織学的には、CLS が最も多く（69%）、次いで tubular type（20%）、mixed type（11%）であった。

背景胃粘膜には萎縮性胃炎を伴う例が多く認められた（71%）。

EBER-ISH はほぼ全例で腫瘍細胞全体にびまん性陽性を示した。

PD-L1 は全例で高発現を示し、多くの症例で CPS ≥ 10 であった。

MMR 欠損例は少数（約 6%）にとどまり、HER2 過剰発現も稀であった。

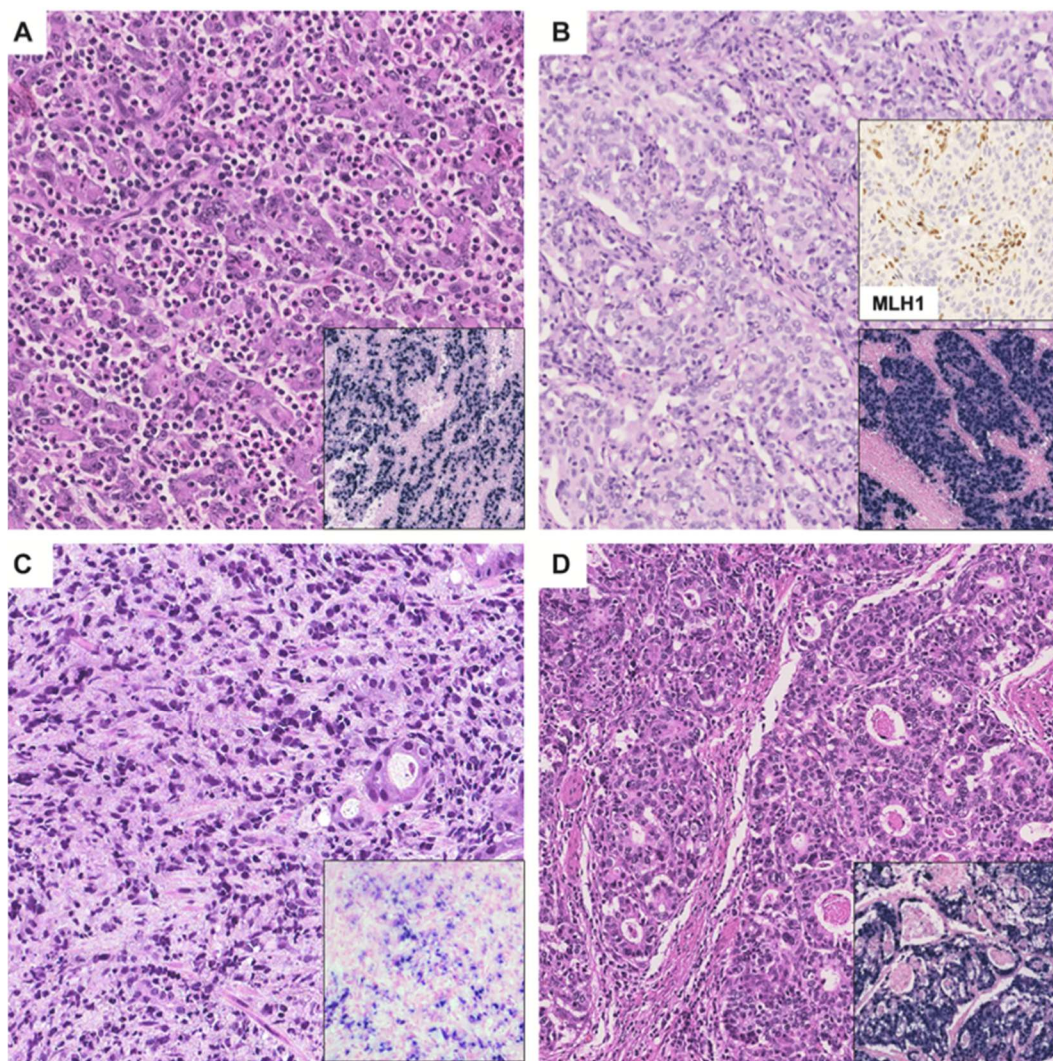
CLS 症例では、免疫関連遺伝子の発現が有意に高く、豊富な免疫細胞浸潤を反映する分子プロファイルを呈していた。

EBVaGC は、一般的な胃癌とは異なる独立した分子・免疫学的特徴を有する腫瘍群であることが示された。

[Take home message] EBV 関連胃癌は、carcinoma with lymphoid stroma を主体とする特徴的な組織像を呈し、病理診断の段階で EBV 感染を強く示唆しうる腫瘍である。PD-L1 高発現および免疫関連遺伝子の活性化が顕著であり、免疫療法との親和性が高い分子背景を有する。一方で、MMR 欠損や HER2 陽性は稀であり、EBVaGC は MSI 胃癌とは異なる独立した病理・分子サブタイプとして理解すべきである。

EBER-ISH を含む適切な病理学的評価は、治療選択を見据えた胃癌診断において重要な役割を担う。

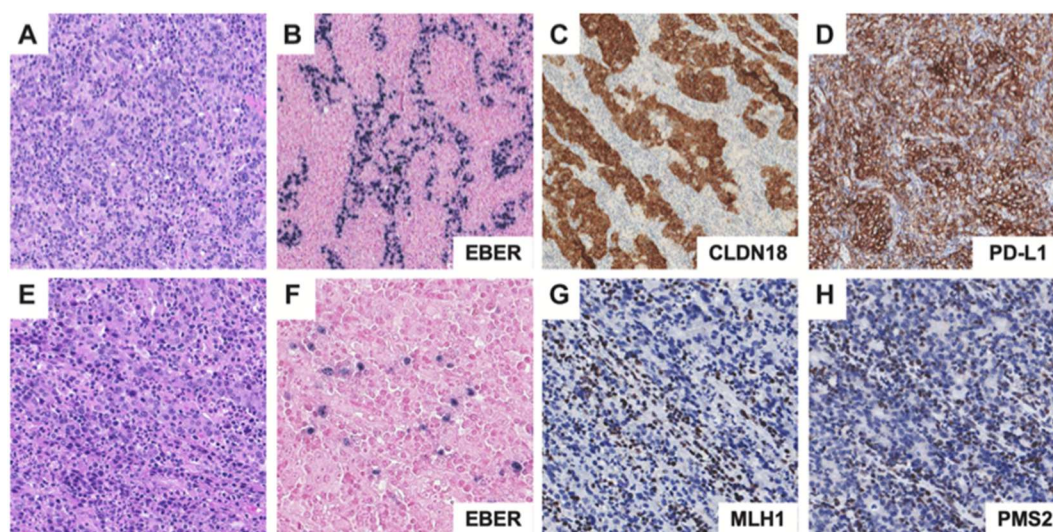
Figure 1.



EBV 関連胃癌の代表的組織像

腫瘍胞巣の周囲に著明なリンパ球浸潤を伴う carcinoma with lymphoid stroma (CLS) の典型像。腫瘍細胞は低分化～中分化だが、間質の免疫反応が非常に強い

Figure 2.



EBER-ISH による EBV 感染の確認。

腫瘍細胞核にびまん性かつ均一に陽性。非腫瘍成分(リンパ球など)は陰性。

本研究ではほぼ全例でこのパターンを示す。

Table 1.

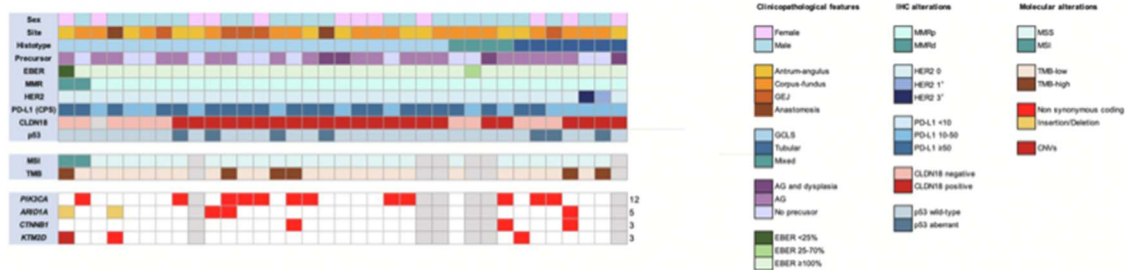
Clinicopathologic features of 35 Epstein-Barr virus–associated gastric adenocarcinomas

| Clinicopathologic feature | Number of cases |
|-----------------------------------|-----------------|
| Sex | |
| M | 23 (66%) |
| F | 12 (34%) |
| Age (y) | |
| <65 | 14 (40%) |
| ≥65 | 21 (60%) |
| Site | |
| Cardias | 5 (14%) |
| Corpus/fundus | 17 (49%) |
| Antrum/angulus | 11 (31%) |
| Anastomosis | 2 (6%) |
| pT ^a | |
| pT1 | 3 (9%) |
| pT2 | 6 (19%) |
| pT3 | 16 (50%) |
| pT4 | 7 (22%) |
| pN ^a | |
| pN0 | 15 (47%) |
| pN1 | 7 (22%) |
| pN2 | 6 (19%) |
| pN3 | 4 (12%) |
| Histotype | |
| Carcinoma with lymphoid stroma | 24 (69%) |
| Tubular | 7 (20%) |
| - Low-grade | - 1 |
| - High-grade | - 6 |
| Mixed | 4 (11%) |
| Lymphovascular invasion | |
| Present | 24 (69%) |
| Absent | 11 (31%) |
| Perineural invasion | |
| Present | 6 (17%) |
| Absent | 29 (83%) |
| <i>Helicobacter pylori</i> status | |
| Positive | 5 (14%) |
| Negative | 30 (86%) |
| Atrophic gastritis | |
| Present | 22 (71%) |
| Absent | 9 (29%) |
| Dysplasia | |
| Present | 4 (11%) |
| Absent | 31 (89%) |

35 例の患者背景および基本的病理所見。

多くが男性・高齢者。背景胃粘膜に萎縮性胃炎を高頻度に伴う。組織型は CLS が最多。

Figure 3.



SNV / CNV / MSI / TMB の結果
TMB は必ずしも高くない
MSI-high は少数
遺伝子異常よりも免疫表現型が支配的

Table 2.

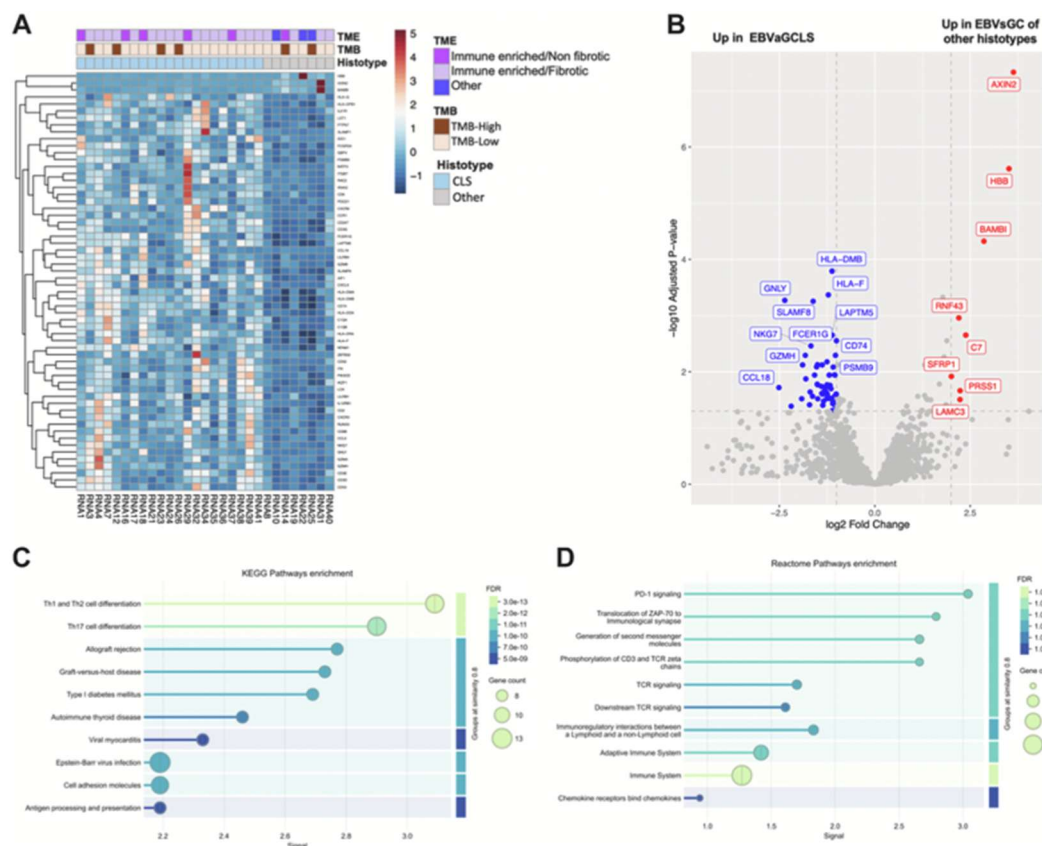
Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and immunohistochemical features of 35 Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas

| Histopathological and molecular feature | EBVaGC (n = 35) | CLS (n = 24) | Tubular/mixed (n = 11) | P value |
|---|-----------------|--------------|------------------------|---------|
| Tumor-infiltrating lymphocytes | | | | |
| High | 17 (49%) | 16 (67%) | 1 (9%) | .0027 |
| Low | 18 (51%) | 8 (33%) | 10 (91%) | |
| EBER | | | | |
| <25% | 1 (3%) | 1 (4%) | 0 (0%) | .5361 |
| 25%~75% | 1 (3%) | 0 (0%) | 1 (9%) | |
| >75% | 33 (94%) | 23 (96%) | 10 (91%) | |
| MMR proteins | | | | |
| dMMR | 2 (6%) | 2 (8%) | 0 (0%) | 1.000 |
| MMRp | 33 (94%) | 22 (92%) | 11 (100%) | |
| PD-L1 (CPS) | | | | |
| CPS<10 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | .0271 |
| 10≤CPS≤50 | 15 (43%) | 7 (29%) | 8 (73%) | |
| CPS>50 | 20 (57%) | 17 (71%) | 3 (27%) | |
| PD-L1 (TPS) | | | | |
| TPS<1% | 16 (46%) | 7 (29%) | 9 (82%) | .0088 |
| TPS≥1% | 19 (54%) | 17 (71%) | 2 (18%) | |
| HER2 | | | | |
| Overexpressed | 2 (6%) | 0 (0%) | 2 (18%) | .0924 |
| Not overexpressed | 33 (94%) | 24 (100%) | 9 (82%) | |
| CLDN18 | | | | |
| Positive | 23 (66%) | 18 (75%) | 5 (45%) | .1297 |
| Negative | 12 (34%) | 6 (25%) | 6 (55%) | |
| p53 | | | | |
| Mutant | 7 (20%) | 4 (20%) | 3 (27%) | .6524 |
| Wild-type | 28 (80%) | 20 (80%) | 8 (73%) | |

CLS, carcinoma with lymphoid stroma; CPS, combined positive score; dMMR, deficient MMR; EBVaGC, Epstein-Barr virus-associated gastric cancer; MMR, mismatch repair; TPS, tumor proportion score.

PD-L1、HER2、MMR、Claudin18.2 の発現状況。
PD-L1 高発現がほぼ全例。MMR 欠損・HER2 陽性は稀。

Figure 5. 免疫関連遺伝子の発現



トランスクリプトーム解析による免疫関連遺伝子の発現ヒートマップ。
CLS 症例で免疫チェックポイント関連遺伝子の発現が顕著
CD8 T cell, IFN- γ シグナル関連遺伝子が高発現
腫瘍免疫微小環境(TME)が非常に活性化されている
→形態(CLS)と分子(免疫活性化)が一致する

Figure 4.

