

胃癌患者肿瘤局部免疫反应与预后的关系

郭洪胜¹, 郑妮², 李淑贤¹, 周世雄¹, 贺晓舟¹, 王森¹, 黎鹏^{1*} (1. 广东医科大学基础医学院, 广东东莞 523808; 2. 广西柳州市工人医院病理科, 广西柳州 545005)

摘要: **目的** 探讨胃癌患者肿瘤局部免疫反应与预后的关系。**方法** 收集250例胃癌手术患者的临床病理资料, 并按局部免疫反应分为淋巴上皮瘤样癌(LELC)、克罗恩样淋巴细胞反应样癌(CLR)和普通胃腺癌(CA)3种亚型, 分析这些亚型与临床病理特点及预后的关系。**结果** 250例胃癌中CLR亚型139例(55.6%), CA亚型106例(42.4%), LELC亚型5例(2.0%)。与LELC、CLR亚型比较, CA亚型中Ⅳ期、远处转移较多, 生存时间较短($P<0.05$)。**结论** 胃癌局部免疫反应分型可作为预后指标, 其中CA亚型预后最差。

关键词: 胃癌; 局部免疫反应; 预后

中图分类号: R 735.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3610(2017)06-0617-05

Relationship between local tumor immune response and prognosis in patients with gastric carcinoma

GUO Hong-sheng¹, ZHENG Ni², LI Shu-xian¹, ZHOU Shi-xiong¹, HE Xiao-zhou¹, WANG Sen¹, LI Peng^{1*}

(1. School of Basic Medicine, Guangdong Medical University, Dongguan 523800, China; 2. Department of Pathology, Liuzhou Worker's Hospital, Liuzhou 545005, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between local tumor immune response and prognosis in patients with gastric cancer. **Methods** Clinical and pathological data of 250 surgical patients with gastric cancer were enrolled. The samples of gastric cancer were subdivided into lymphoepithelioma like carcinoma (LELC), Crohn's like lymphocytes reaction of mucoepidermoid carcinoma (CLR), and conventional adenocarcinoma (CA) based on local immune response. The relationship between 3 subtypes and clinicopathological features and prognosis were analyzed. **Results** There were 5 (2.0%) LELC, 139 (55.6%) CLR and 106 (42.4%) CA subtypes in 250 cases of gastric cancer. Compared with LELC and CLR subtypes, the stage IV and distant metastasis were more common but survival time was shorter in CA subtype ($P<0.05$). **Conclusion** The local immune response of gastric cancer may be a prognostic marker, of which CA subtype is the worst.

Key words: gastric cancer; local immune response; prognosis

胃癌(gastric cancer, GC)是严重威胁人类健康的消化道恶性肿瘤之一, 也是我国第二高发肿瘤, 病死率高, 预后差。影响GC患者预后的因素较多, 存在预后的异质性, 因此寻找更准确的GC预后预测指标成为一个日益增长的热点^[1]。近年来, 有关肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)与GC患者预后关系的研究较多^[1], 而通过临床病理学

的方法, 对GC患者的局部免疫状态与预后及组织学分型的研究相对较少。以往有研究组将GC分为淋巴上皮瘤样癌(lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC)和普通胃腺癌(conventional adenocarcinoma, CA)两种组织学类型, 结果表明LELC亚型的预后比CA亚型好^[2-4]。Song等^[5]综合分析了EBV相关胃癌(epstein-barr virus-associated gastric carcinoma, EBVaGC)患者的局部免疫状态及其与预后的关系, 提出了一种新的EBVaGC组织学亚型: 克罗恩样淋巴细胞反应样癌(carcinoma with Crohn's disease-like lymphocytic reaction, CLR)。在此种分型方法中, 根据TIL和胃癌肿瘤细胞数量的比例以及局部淋巴组织的状态、数量和分布特点, 将EBVaGC分为LELC、CLR和CA三种亚型。为了解此种分型法在胃癌患者中是否与临床指标有关及其预后意义, 本文对此进

基金项目: 广东省科技计划项目(No.2016A020215147), 广东省卫生厅医学科研基金(No.A2016208, No.A2017605), 广东医科大学科研基金(No.M2016026)

收稿日期: 2017-09-24; **修订日期:** 2017-11-29

作者简介: 郭洪胜(1968-), 男, 博士, 副教授。

***通信作者:** 黎鹏(1974-), 女, 硕士, 讲师,

E-mail: lipeng057471@163.com。

行了初步研究。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集2008年1月至2013年12月在广西柳州市工人医院收治并确诊为胃癌病例250例，其中男172例，女78例，年龄22~88岁，平均年龄56.72岁。所有病例均具有完整的临床资料及病理切片。

1.2 入选标准

(1)手术切除石蜡标本；(2)原发性普通胃癌；(3)术后病理确诊为胃腺癌；(4)患者术前均未接受任何抗肿瘤治疗。

1.3 病理资料

对所收集病例的HE染色石蜡切片进行复查阅片和临床病理分型。临床病理分型标准^[5]：(1)LELC亚型：有明确的肿瘤边缘，TIL的数量多于整个肿瘤组织的肿瘤细胞，其间有密集的淋巴细胞浸润；肿瘤细胞的胞质边界模糊，以合胞的方式生长形成不良的腺体结构；肿瘤间质无结缔组织结构，尤其是在肿瘤局限在胃黏膜内的阶段，LELC呈“花边图案”，由连接和融合的肿瘤腺体组成。(2)CLR亚型：在肿瘤边缘均有淋巴小结分布，每张组织切片

出现3个或更多，呈片状淋巴细胞浸润并有明显的生发中心；TIL相比肿瘤细胞数少；肿瘤组织不断地形成小管或腺体；肿瘤间质很少或没有，CLR的促纤维增生性反应少。(3)CA亚型：肿瘤组织的TIL很少，可有淋巴小结出现，但很少形成明显的生发中心，并伴有显著的结缔组织增生。

1.4 随访

采用电话方式随访患者或者家属。本研究所有病例均获随访。随访截止时间为2015年12月30日。

1.5 统计学处理

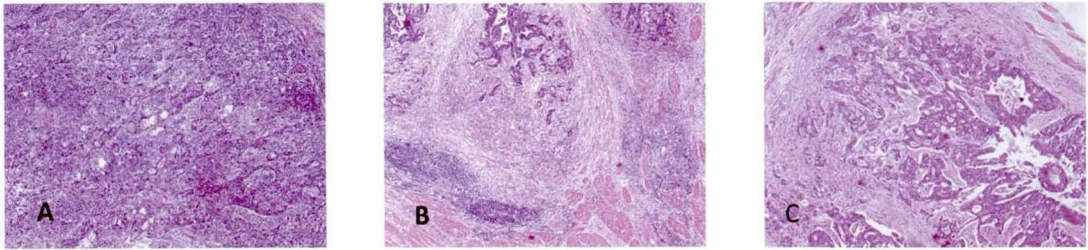
采用SPSS19.0软件进行统计学处理。计数资料用率表示，组间比较采用 χ^2 检验或精确概率法，生存率估计用K-M方法，生存率的比较用Log-rank检验，患者预后影响因素采用Cox比例风险回归模型分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌临床病理分型结果

250例胃癌中LELC亚型5例(2.0%)、CLR亚型139例(55.6%)、CA亚型106例(42.4%)。临床病理分型标准见图1。

2.2 胃癌临床病理分型与临床指标特征的关系



A: LELC亚型; B: CLR亚型; C: CA亚型

图1 胃癌临床病理分型的HE组织切片图

胃癌临床病理分型与肿瘤细胞远处转移和病理学分期有关($P<0.05$)。其中CA亚型比CLR亚型和LELC亚型更容易出现肿瘤细胞的远处转移，且进展更快，更早进入肿瘤晚期(IV期)($P<0.05$)。详见表1。

2.3 胃癌临床病理分型与生存的关系

LELC、CLR和CA亚型的平均生存期分别为52、47和34个月，中位生存期分别为0、56和30个月，差异有统计学意义($\chi^2=18.582, P<0.01$)。250例胃癌患者中，LELC亚型患者的生存时间最长，其次是CLR亚型者，CA亚型最短。详见图2。

2.4 CRL和CA患者的预后因素分析

139例CLR患者中肿瘤浸润程度、病理学分期、

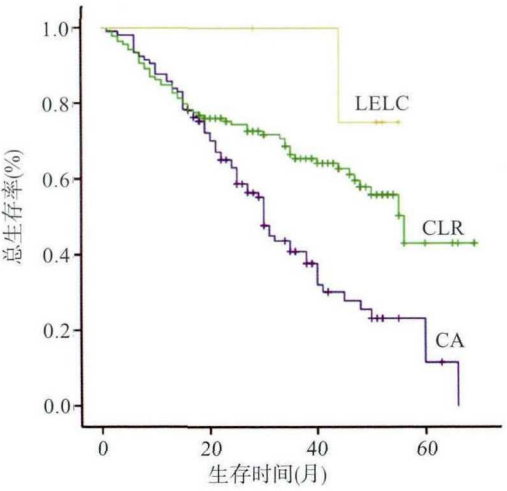


图2 胃癌临床病理分型与生存的关系

表1 胃癌临床病理分型与临床指标特征的关系 例(%)

临床指标	CA (n=106)	CLR (n=139)	LELC (n=5)	χ^2 值	P值
性别				0.244	0.885
男	74(69.8)	95(68.3)	3(60.0)		
女	32(30.2)	44(31.7)	2(40.0)		
年龄				3.236	0.198
<60	63(59.4)	76(54.7)	1(20.0)		
≥60	43(40.6)	63(45.3)	4(80.0)		
肿瘤位置				2.897	0.575
上部1/3	34(32.1)	40(28.8)	3(60.0)		
中部1/3	17(16.0)	26(18.7)	0		
下部1/3	55(51.9)	73(52.5)	2(40.0)		
肿瘤浸润程度				3.786	0.436
T1	8(7.5)	15(10.8)	0		
T2	12(11.3)	25(18.0)	1(20.0)		
T3-4	86(81.10)	99(71.20)	4(80.00)		
淋巴结转移				1.276	0.529
阴性	36(34.0)	57(41.0)	2(40.0)		
阳性	70(66.0)	82(59.0)	3(60.0)		
远处转移				9.197	0.01
阴性	90(84.9)	133(95.7)	5(100.0)		
阳性	16(15.1)	6(4.3)	0		
病理学分期				13.215	0.04
I	15(14.2)	25(18.0)	1(20.0)		
II	23(21.7)	48(34.5)	1(20.0)		
III	52(49.1)	60(43.2)	3(60.0)		
IV	16(15.1)	6(4.3)	0		
脉管浸润				0.478	0.787
阴性	93(87.7)	124(89.2)	4(80.0)		
阳性	13(12.3)	15(10.8)	1(20.0)		

肿瘤细胞远处转移对患者的生存率有影响($P<0.05$ 或 0.01), 其余的临床指标无影响($P>0.05$), 106例CA患者中病理学分期、肿瘤细胞远处转移和年龄对患者的生存率有影响($P<0.05$ 或 0.01), 其余的临床指标无影响($P>0.05$)。详见表2。将所有单因素分析中得出的预后因素($P<0.05$)纳入Cox比例风险回归模型进行多因素分析, 结果显示肿瘤浸润程度、病理学分期、肿瘤细胞远处转移均非CRL患者预后的独立危险因素, 而CA患者中仅年龄是影响其远期生存率的独立危险因素($r=0.399$, $P<0.01$)。

3 讨论

本研究重点探讨了胃癌患者肿瘤局部免疫反应与预后的关系及意义。在新的分型中, LELC是一种较为罕见的GC病理组织学亚型, 1976年首次报道^[2], 2010年WHO消化系统肿瘤分类将其列为胃癌少见的组织学亚型, 称为伴有淋巴间质的胃癌^[6]。之后Liang等^[3]及Huang等^[4]陆续发现LELC与EB病毒感染有关, 并有较好的预后。LELC具有独特的组织学特性, 其边界清楚, 无结缔组织增多的间质, 富有淋巴样组织, 有小的癌巢均匀分布在淋巴样间质之中。CLR是一种针对EBV相关胃癌患者进行的临床病理分型^[5]。以CLR作为病理组织学分型在结肠癌的研究中较为多见, Gafa等^[7-9]研究发现, 在结肠癌肿瘤浸润的边缘出现CLR样反应的患者, 其生存期更长, 预后更好。CLR样反应是指在肿瘤的浸润边缘均有3个或更多的淋巴细胞聚集灶或淋巴小结分布。淋巴细胞聚集灶为片状淋巴细胞浸润或是有明显生发中心的淋巴小结, 而TIL的数量较肿瘤细胞数量少。CA亚型出现TIL的数量较少, 可有1~2个淋巴细胞聚集灶或淋巴小结出现, 但很少形成明显的生发中心。

本研究结果显示: 胃癌临床病理分型与肿瘤细胞远处转移和病理学分期有关($P<0.05$), 而与其余的临床指标无关($P>0.05$)。其中CA亚型比CLR亚型和LELC亚型更容易出现肿瘤细胞的远处转移, 且进展更快, 更早进入肿瘤晚期(IV期)($P<0.05$)。单因素分析结果显示: LELC亚型患者预后最好, 其次是CLR亚型, CA亚型患者预后最差。LELC、CLR和CA 3种亚型的肿瘤组织均有TIL浸润, 提示GC患者的肿瘤局部存在T细胞介导的细胞免疫反应。而在CLR和CA两种亚型中, 肿瘤内及周围组织不仅有TIL浸润, 更有次级淋巴小结以及片状的淋巴细胞聚集灶的出现, 提示此种病理分型的患者肿瘤局部既出现有T细胞介导的细胞免疫, 又出现有B细胞介导的体液免疫, 更能全面地反映GC患者肿瘤局部免疫反应的状态。因此可以根据GC肿瘤组织中形态学结构特点进行LELC、CLR和CA病理组织学分型。但此种分型对于LELC亚型有局限性, 因LELC亚型在胃癌群体中出现的频率较低^[2-4], 本研究中LELC仅占2.0%, 而CLR和CA亚型所占的比例较多, 分别为55.6%和42.4%。因此CLR、CA亚型与LELC亚型相比有更好的临床实际应用价值。既往有学者认为, 在某些病理组织中, 如肿瘤组织局部出现的淋巴小结或片状的淋巴细胞聚集灶, 称为三级淋巴组织(tertiary lymphoid tissue, TLT)或异位淋巴组织(ectopic lymphoid tissue, ELT)。

表2 CLR和CA患者的预后单因素分析

因素	CLR				CA			
	<i>n</i>	死亡/例	χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>n</i>	死亡/例	χ^2 值	<i>P</i> 值
肿瘤浸润程度			23.124	0.000			2.134	0.344
T1	15	1			4	1		
T2	25	0			9	5		
T3-4	99	51			66	49		
病理学分期			19.605	0.000			8.608	0.035
I	25	1			9	5		
II	48	16			20	10		
III	60	30			35	26		
IV	6	5			15	14		
远处转移			5.970	0.015			7.788	0.005
阴性	133	47			64	41		
阳性	6	5			15	14		
脉管浸润			3.602	0.058			0.971	0.325
阴性	124	43			68	46		
阳性	15	9			11	9		
性别			0.001	0.973			0.049	0.825
男	95	36			53	37		
女	44	16			26	18		
年龄			0.225	0.635			10.126	0.001
<60	76	26			46	30		
≥60	63	26			33	25		
肿瘤位置			5.550	0.062			1.990	0.370
上部1/3	40	18			20	16		
中部1/3	26	12			12	5		
下部1/3	73	22			47	34		
淋巴结转移			2.047	0.152			1.963	0.161
阴性	57	17			25	14		
阳性	82	35			54	41		

hoid tissue, ELT)^[10]。研究发现在肿瘤内TLT的形成能够在局部建立有效的抗肿瘤免疫^[11-12],抑制肿瘤生长,甚至直接清除肿瘤^[13-14]。但TLT的形成和维持目前还未有定论,还需要进一步研究确定。

本次研究中,由于LELC亚型的病例少,仅有5例,因此我们仅对CLR和CA患者进行了预后影响因素分析。单因素结果显示,CLR患者中肿瘤浸润程度、病理学分期、肿瘤细胞远处转移对患者的生存率有影响($P<0.05$ 或 0.01);CA患者中病理学分期、肿瘤细胞远处转移和年龄对患者的生存率有影响($P<0.05$ 或 0.01)。多因素分析结果显示,仅年龄是影响

CA胃癌患者远期生存率的独立危险因素($P<0.01$)。本次研究结果是否与该两种分型中肿瘤组织局部出现的淋巴小结或片状的淋巴细胞聚集灶有关?其出现的途径以及如何发挥有效的抗肿瘤免疫?其关系和发生机制都有待进一步研究。

总之,依据胃癌肿瘤局部免疫分型的LELC亚型提示预后最好,CLR亚型次之,而CA亚型患者预后最差。三者与患者生存率密切相关,可作为临床预后指标,具有良好的应用前景。

参考文献:

- [1] Chang W J, Du Y, Zhao X, et al. Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(16): 4586-4596.
- [2] Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma: its morphologic characteristic and prognostic correlations[J]. *Cancer*, 1976, 38(1): 232-243.
- [3] Liang J Y, Hao J CH. The research progress of lymph epithelioma carcinoma of stomach[J]. *J Diag Pathol*, 2011, 18(2): 144-146.
- [4] Huang K H, Wang R F, Yang M H, et al. Advanced gastric cancer patients with lymphoid stroma have better survival than those without[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(5): 523-528.
- [5] Song H J, Srivastava A, Lee J, et al. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(1): 84-92.
- [6] Bosman F T, Carneiro F, Hruban R H, et al. WHO classification of tumours of the digestive system[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010: 53.
- [7] Gafa R, Maestri I, Matteuzzi M, et al. Sporadic colorectal adenocarcinomas with high-frequency microsatellite instability[J]. *Cancer*, 2000, 89(10): 2025-2037.
- [8] Colomer A, Erill N, Vidal A, et al. A novel logistic model based on clinicopathological features predicts microsatellite instability in colorectal carcinomas[J]. *Diagn Mol Pathol*, 2005, 14(4): 213-223.
- [9] Greenson J K, Huang S C, Herron C, et al. Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(1): 126-133.
- [10] Irvine D J, Stachowiak A N, Hori Y, et al. Lymphoid tissue engineering: invoking lymphoid tissue neogenesis in immunotherapy and models of immunity[J]. *Semin Immunol*, 2008, 20(2): 137-146.
- [11] Castino G F, Cortese N, Capretti G, et al. Spatial distribution of B cells predicts prognosis in human pancreatic adenocarcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(4): e1085147.
- [12] Neyt K, GeurtsvanKessel C H, Deswarte K, et al. Early IL-1 signaling promotes iBALT induction after influenza virus infection[J]. *Front Immunol*, 2016, 7(8): 1-11.
- [13] Schrama D, Voigt H, Eggert A O, et al. Immunological tumor destruction in a murine melanoma model by targeted LT α independent of secondary lymphoid tissue[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(1): 85-95.
- [14] Rangel Moreno J, Carragher D M, de la Luz Garcia Hernandez M, et al. The development of inducible bronchus-associated lymphoid tissue depends on IL-17[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(7): 639-646.

吲哚菁绿排泄试验、血清前白蛋白、Child-Pugh评分指导肝脏切除的临床研究

夏联山, 仵永泉, 张洁, 张彩云, 邓静 (广东医科大学附属第三医院、佛山市顺德区龙江医院, 广东佛山 518318)

摘要: 目的 探讨吲哚菁绿排泄试验、血清前白蛋白、Child-Pugh评分指导肝脏切除的效果。方法 对80例行肝脏切除的患者术前常规行Child-Pugh评分, 检测吲哚菁绿15 min排泄率(ICGR15)、血清前白蛋白(PA); 患者根据Child-Pugh评分A、B级分为A、B组; 根据ICGR15分为ICG A组(ICGR15<10%)、ICG B组(10%<ICGR15<20%)和ICG C组(ICGR15 $\geq$ 20%); 术后患者分为肝功能正常组(G组)、轻度肝功能不全组(M组)、重度肝功能不全组(S组), 比较各组患者的差异。结果 不同Child-Pugh评分组及ICGR15分组患者的术后肝功能代偿情况差异有统计学意义($P<0.01$)。不同术后肝功能代偿患者(G、M、S组)的Child-Pugh评分、ICGR15及PA水平差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 ICGR15、PA、Child-Pugh评分有助于更好评估肝切除术后患者肝功能代偿情况。

关键词: 肝脏切除术; 吲哚菁绿排泄试验; 血清前白蛋白; Child-Pugh评分

中图分类号: R 657.3

文献标识码: A

文章编号: 2096-3610(2017)06-0621-04

收稿日期: 2017-07-24; 修订日期: 2017-11-27

作者简介: 夏联山(1979-), 男, 本科, 主治医师。