

网络出版时间: 2020-8-21 15:20 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20200820.1450.017.html>

◇ 临床医学研究 ◇

PD-L1 表达在低分化胃腺癌分型中的临床病理意义

李 明¹, 张国强², 李传应¹, 陈晶晶¹, 尹 玉³

摘要 目的 分析低分化胃腺癌(PDGA)中检测抗体 SP142 定义的程序性死亡蛋白配体(PD-L1)表达特征,并探讨 PD-L1 表达在 PDGA 分型中的临床病理意义。方法 收集 163 例手术切除的 PDGA 组织,采用免疫组织化学方法检测肿瘤细胞(TC)及免疫细胞(IC)PD-L1 表达,并评价肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)形态学及免疫组化表型特征,同时依据 PD-L1 表达及 TIL 特征进行肿瘤分型。结果 PDGA 中 TC 及 IC 均可表达 PD-L1,表达率分别为 36.81%、99.39%。TC PD-L1 高表达与肿瘤组织学亚型、脉管及神经受累情况相关,而 IC PD-L1 高表达与肿瘤大小、组织学亚型、pTNM 分期、脉管和神经受累情况、肿瘤出芽及 TIL 浸润程度均相关。依据 PD-L1 表达水平及 PD-L1 表达联合 CD3+ TIL 的分型结果均显示各亚型与不同的临床病理学特征相关。结论 PDGA 中 TC 及 IC PD-L1 表达各具临床病理意义,联合评价两者 PD-L1 表达水平及综合分析 PD-L1 表达和 TIL 特征均可进行具有预后评估意义的 PDGA 分型,在 PDGA 临床诊疗中具有潜在意义。

关键词 胃肿瘤;分型;程序性死亡蛋白配体 1;肿瘤浸润淋巴细胞

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)09-1405-08
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.09.017

胃癌(gastric cancer, GC)是肿瘤相关死亡的主要原因。目前晚期 GC 的治疗选择有限,因此长期预后不佳。靶向治疗已成为 GC 的新治疗方式,但目前仅抗人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)抗体显示出较好疗效,HER2 因此成为 GC 靶向治疗的重要靶点。低分化胃腺癌(poorly differentiated gastric adenocarcinoma, PDGA)为 GC 独特亚群,预后差且对化疗反

应不佳,其 HER2 表达率也较低^[1],因此抗 HER2 治疗应用受限。近期研究^[2]显示免疫检查点抑制剂在 GC 中显示出一定疗效,抗 PD-1/PD-L1 有望成为 PDGA 新的治疗方法;而程序性死亡蛋白配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)可作为抗 PD-1/PD-L1 治疗的疗效预测标志物^[2-3]。PD-L1 为 PD-1 的一种配体,PD-L1 与 PD-1 相互作用可抑制细胞毒性 T 细胞活化,从而协助肿瘤细胞(tumor cell, TC)实现免疫逃逸^[4]。PD-L1 在多种类型肿瘤中均可表达,但目前 PDGA 中 PD-L1 的表达及意义尚不明确。该研究首次在 PDGA 中分析了 SP142 检测抗体定义的 PD-L1 表达,并探讨了 PD-L1 表达在 PDGA 分型中的临床意义。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2016 年~2018 年在中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)及安徽省太和和县中医院接受手术切除治疗的 GC 病例共计 163 例,石蜡包埋组织标本可获取,经病理学评估证实为 PDGA(肿瘤组织中低分化腺癌成分>90%),所有病例均无肿瘤家族史且术前均未行化疗及靶向治疗。入组病例年龄 24~87(62.49±11.32)岁;男性 119 例,女性 44 例。TNM 分期依据第 7 版 AJCC GC 分期标准。依据第 3 版日本 GC 分类标准(英文版)将 PDGA 分为 2 种组织学亚型,即实性型 67 例及非实性型 96 例。依据既往研究^[5]定义肿瘤出芽,有肿瘤出芽者 78 例,无肿瘤出芽者 85 例。

1.2 免疫组织化学染色及荧光原位杂交 选取代表性肿瘤组织蜡块分别进行 PD-L1、CD3、HER2 及 Ki-67 免疫组织化学染色。蜡块 4 μm 切片、脱蜡及水化后置于 pH 8.0 EDTA 抗原修复液(用于 PD-L1 染色,美国 Santa Cruz 公司)或 pH 6.0 柠檬酸盐缓冲液(用于 CD3、HER2 及 Ki-67 染色,北京中杉金桥生物技术有限公司)中高温高压 3 min;3% H₂O₂ 作用 10 min。一抗分别为兔抗人 PD-L1 单克隆抗体(克隆号 SP142,1:100 稀释,美国 Roche 公司),兔抗人 HER2 单克隆抗体(克隆号 4B5,1:100 稀释,

2020-04-20 接收

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(编号:81602605)

作者单位:¹中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)病理科,合肥 230001

²安徽省太和和县中医院病理科,阜阳 236607

³安徽医科大学病理学教研室,合肥 230032

作者简介:李明,男,博士,主治医师,责任作者,E-mail: aylm123@163.com

美国 Roche 公司) ,兔抗人 CD3 多克隆抗体(1 : 100 稀释 ,Dako 公司) 及鼠抗人 Ki-67 单克隆抗体(克隆号 MIB-1 ,1 : 300 稀释 ,Dako 公司) 。一抗 37 ℃ 孵育 1 h 及 PV-6000 二抗室温孵育 1 h 后显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司) 显色。设置阳性、阴性对照及空白对照。HER2 免疫组化染色结果评判为 2 + 的病例进一步行荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization ,FISH) 检测;采用 Path-Vysion HER-2 DNA 探针(美国 Abbott 公司) ,按照试剂盒说明操作以评估 HER2 基因状态。

1.3 免疫组化染色结果评价 由 2 位专科病理医师分别观察评价 TC 及肿瘤间质免疫细胞(immune cell ,IC) SP142-PD-L1 染色情况 ,其中 IC 定义为分布于肿瘤内及肿瘤 - 间质交界区的免疫细胞。SP142-PD-L1 阳性细胞定义为细胞膜和(或) 细胞质出现明确的黄色至棕褐色颗粒。结果评价标准如下: ① TC PD-L1 染色: 每张切片计数至少 100 个可评价的 TC ,计算阳性细胞百分比;同时评价染色强度 ,无着色为 0 ,淡黄色为 1 + ,棕黄色为 2 + ,棕褐色为 3 + 。染色强度为 2 + 或 3 + 且阳性细胞百分比 > 10% 定义为阳性病例;染色强度 3 + 且阳性细胞比例 > 50% 定义为 PD-L1 高表达 (PD-L1 TC^{High}) [6]。② IC PD-L1 染色: 按照上述 IC 定义计数至少 100 个细胞并计算阳性细胞百分比 ,评分如下 ,<1% 为 0 ,≥1% 且 <5% 为 1 + ,≥5% 且 <10% 为 2 + ,≥10% 为 3 + ;1 + 定义为 PD-L1 低表达 (PD-L1 IC^{Low}) ,2 + 或 3 + 定义为 PD-L1 高表达 (PD-L1 IC^{High}) [7]。TC Ki-67 染色结果评价: 计数至少 100 个活的 TC ,计算 Ki-67 阳性细胞百分比 ,定义为 Ki-67 指数。将 Ki-67 指数分为 4 个亚组 ,分别为 <25% ,≥25% 且 <50% ,≥50% 且 <75% 及 ≥75%。

1.4 肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes ,TIL) 评价 以肿瘤内及紧邻肿瘤旁间质内浸润的 CD3 + T 细胞代表 TIL [8]。TIL 浸润程度按如下标准评分: 0(无 CD3 + T 细胞浸润或仅有少量细胞局灶散在浸润) ,1(少量 CD3 + T 细胞局灶聚集性浸润) ,2(比评分 1 显著的中等数量 CD3 + T 细胞浸润) ,3(不可计数的大量 CD3 + T 细胞呈弥漫性或巢团状显著浸润) [9]。评分 2 或 3 定义为 TIL 活跃 ,评分 0 或 1 定义为 TIL 不活跃。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。所有计数资料均以绝对数及百分比表示 ,相关性分析采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。所有检验均为双侧检验 ,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 PDGA 中 PD-L1 表达及其定义的 PDGA 亚型 PDGA 中 TC 及 IC 均可表达 PD-L1 ,而非肿瘤性胃黏膜中 PD-L1 不表达。本研究中 TC 的 PD-L1 表达率为 36.81% (60/163) ,其中高表达者(TC^{High}) 为 17.79% (29/163) ,低表达者(TC^{Low}) 为 19.02% (31/163) 。IC 的 PD-L1 表达率为 99.39% (162/163) ,其中高表达者(IC^{High}) 为 39.27% (64/163) ,低表达者(IC^{Low}) 为 60.12% (98/163) 。本研究在 TC PD-L1 阳性表达亚组中: ① 按照 TC 及 IC PD-L1 表达水平高低定义了 4 种 PDGA 亚型 ,分别为 TC^{High} IC^{High} 型(33.33% ,20/60) ,TC^{High} IC^{Low} 型(15.00% ,9/60) ,TC^{Low} IC^{High} 型(26.67% ,16/60) 及 TC^{Low} IC^{Low} 型(25.00% ,15/60) ; ② 依据既往研究 [8,10] ,按照 TC PD-L1 表达水平及 TIL 浸润程度定义了 4 种 PDGA 亚型(图 1) ,分别为 I 型(40.00% ,24/60) ,表现为 TC PD-L1 高表达且 TIL 活跃; II 型(13.33% ,8/60) ,表现为 TC PD-L1 低表达且 TIL 不活跃; III 型(8.33% ,5/60) ,表现为 TC PD-L1 高表达且 TIL 不活跃; IV 型(38.34% ,23/60) ,表现为 TC PD-L1 低表达且 TIL 活跃。

2.2 PDGA 中 PD-L1 高/低表达与临床病理学特征的相关性 TC PD-L1 阳性表达亚组分析显示 ,PD-L1 TC^{High} 与 PDGA 组织学亚型($P < 0.01$)、脉管及神经受累情况($P < 0.05$) 之间具有相关性。PD-L1 TC^{High} 常见于形态学为实性型、存在脉管及神经侵犯的 PDGA。IC PD-L1 阳性表达亚组分析显示 ,PD-L1 IC^{High} 与肿瘤大小($P < 0.05$)、组织学亚型($P < 0.05$)、pTNM 分期($P < 0.01$)、脉管受累情况($P < 0.01$)、神经受累情况($P < 0.05$)、肿瘤出芽($P < 0.01$) 及 TIL 浸润程度($P < 0.01$) 之间均存在相关性。PD-L1 IC^{High} 常见于肿瘤较大(直径 ≥ 5 cm)、高 pTNM 分期、形态学为实性型、存在脉管侵犯、神经侵犯、可见肿瘤出芽及显著 TIL 的 PDGA(表 1、图 1)。

2.3 TC 及 IC PD-L1 表达定义的 PDGA 亚型与临床病理学特征的相关性 在 TC PD-L1 阳性表达亚组中 ,依据 TC 及 IC PD-L1 表达水平将 PDGA 分为 4 种亚型 ,分析显示不同亚型与不同的临床病理学特征之间存在相关性(表 2)。具体如下: ① TC^{High} IC^{High} 型多见于组织形态学为实性型、存在脉管侵犯及肿瘤出芽的 PDGA; ② TC^{Low} IC^{High} 型多见于组织形态学为非实性型的 PDGA; ③ TC^{Low} IC^{Low} 型

多见于不伴有远处转移、无脉管侵犯及肿瘤出芽的 PDGA; ④ TC^{High} IC^{Low}型与本研究涉及的临床病理学

特征均无相关性。

2.4 TC PD-L1 及 TIL 定义的 PDGA 亚型与临床

表1 SP142-PD-L1 + PDGA 中 PD-L1 高/低表达与临床病理学特征的相关性 [n(%)]

临床病理学特征	TC PD-L1 +			χ^2 值	IC PD-L1 +			χ^2 值
	n(%)	TC ^{Low}	TC ^{High}		n(%)	IC ^{Low}	IC ^{High}	
年龄(岁)				0.297				0.209
<65	33(55.00)	16(48.48)	17(51.52)		85(52.47)	50(58.82)	35(41.18)	
≥65	27(45.00)	15(55.56)	12(44.44)		77(47.53)	48(62.34)	29(37.66)	
性别				1.025				0.341
男	44(73.33)	21(47.73)	23(52.27)		118(72.84)	73(61.86)	45(38.14)	
女	16(26.67)	10(62.50)	6(37.50)		44(27.16)	25(56.82)	19(43.18)	
肿瘤部位				4.000				0.720
贲门	15(25.00)	7(46.67)	8(53.33)		48(29.62)	28(58.33)	20(41.67)	
胃体	23(38.33)	9(39.13)	14(60.87)		57(35.19)	33(57.89)	24(42.11)	
胃窦	22(36.67)	15(68.18)	7(31.82)		57(35.19)	37(64.91)	20(35.09)	
肿瘤直径(cm)				3.270				4.766*
<5	12(20.00)	9(75.00)	3(25.00)		83(51.23)	57(68.67)	26(31.33)	
≥5	48(80.00)	22(45.83)	26(54.17)		79(48.77)	41(51.90)	38(48.10)	
组织学亚型 ^a				11.792**				5.132*
实性型	41(68.33)	15(36.59)	26(63.41)		66(40.74)	33(50.00)	33(50.00)	
非实性型	19(31.67)	16(84.21)	3(15.79)		96(59.26)	65(67.71)	31(32.29)	
pT				3.589				12.845**
pT1	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)		6(3.70)	6(100.00)	0(0.00)	
pT2	3(5.00)	3(100.00)	0(0.00)		24(14.82)	20(83.33)	4(16.67)	
pT3	13(21.67)	8(61.54)	5(38.46)		45(27.78)	28(62.22)	17(37.78)	
pT4	44(73.33)	20(45.45)	24(54.55)		87(53.70)	44(50.57)	43(49.43)	
pN				1.519				25.064**
pN0	7(11.67)	3(42.86)	4(57.14)		49(30.25)	40(81.63)	9(18.37)	
pN1	6(10.00)	4(66.67)	2(33.33)		20(12.34)	17(85.00)	3(15.00)	
pN2	15(25.00)	9(60.00)	6(40.00)		42(25.93)	20(47.62)	22(52.38)	
pN3	32(53.33)	15(46.88)	17(53.12)		51(31.48)	21(41.18)	30(58.82)	
远处转移				0.537				12.789**
有	22(36.67)	10(45.45)	12(54.55)		31(19.14)	10(32.26)	21(67.74)	
无	38(63.33)	21(55.26)	17(44.74)		131(80.86)	88(67.18)	43(32.82)	
脉管侵犯				7.061*				12.040**
有	50(83.33)	22(44.00)	28(56.00)		100(61.73)	50(50.00)	50(50.00)	
无	10(16.67)	9(90.00)	1(10.00)		62(38.27)	48(77.42)	14(22.58)	
神经侵犯				4.351*				5.448*
有	42(70.00)	18(42.86)	24(57.14)		88(54.32)	46(52.27)	42(47.73)	
无	18(30.00)	13(72.22)	5(27.78)		74(45.68)	52(70.27)	22(29.73)	
肿瘤出芽				3.270				8.729**
有	48(80.00)	22(45.83)	26(54.17)		78(48.15)	38(48.72)	40(51.28)	
无	12(20.00)	9(75.00)	3(25.00)		84(51.85)	60(71.43)	24(28.57)	
TILs				0.648				17.866**
不活跃	13(21.67)	8(61.54)	5(38.46)		71(43.83)	56(78.87)	15(21.13)	
活跃	47(78.33)	23(48.94)	24(51.06)		91(56.17)	42(46.15)	49(53.85)	
HER2				0.285				1.191
阳性	3(5.00)	2(66.67)	1(33.33)		9(5.56)	7(77.78)	2(22.22)	
阴性	57(95.00)	29(50.88)	28(49.12)		153(94.44)	91(59.48)	62(40.52)	
Ki-67 指数				2.057				1.575
<25%	4(6.67)	3(75.00)	1(25.00)		14(8.64)	9(64.29)	5(35.71)	
25% ~ <50%	11(18.33)	4(36.36)	7(63.64)		53(32.72)	35(66.04)	18(33.96)	
50% ~ <75%	25(41.67)	14(56.00)	11(44.00)		63(38.89)	37(58.73)	26(41.27)	
≥75%	20(33.33)	10(50.00)	10(50.00)		32(19.75)	17(53.13)	15(46.87)	

a: 组织学亚型的划分依据日本 GC 分类标准(第三版); * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

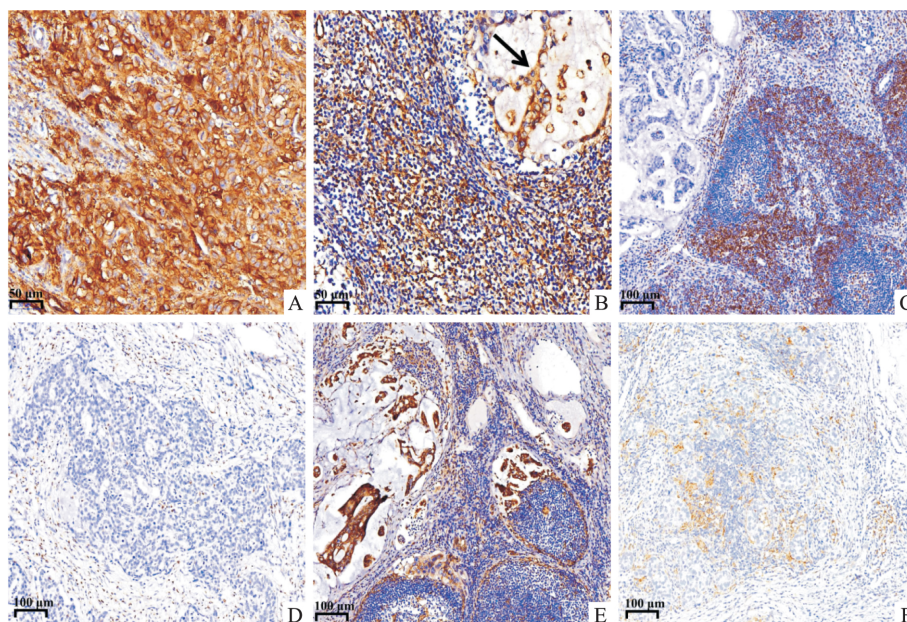


图1 PDGA中SP142-PD-L1表达及CD3+TIL特征

A: 实性型PDGA中PD-L1 TC^{High} ×200; B: PD-L1 IC^{High}及TC^{High}(箭头所示) ×200; C: CD3+TIL活跃(评分3) ×100; D: CD3+TIL不活跃(评分1) ×100; E: I型PDGA ×100; F: IV型PDGA ×100

病理学特征的相关性 在TC PD-L1 阳性表达亚组中,本研究依据TC PD-L1 表达水平及TIL 浸润程度定义了4种PDGA亚型,分析显示不同亚型与不同的临床病理学特征之间存在相关性(表3、图1)。具体如下:① I型多见于组织形态学为实性型及存在脉管侵犯的PDGA;② IV型多见于位于贲门或胃窦、组织形态学为非实性型及无脉管侵犯的PDGA;③ II型及III型与本研究涉及的临床病理学特征均无相关性。

3 讨论

本研究结果显示PDGA中TC PD-L1 表达率低于既往在未经选择的GC中报道的表达率^[11],同时显示IC PD-L1 表达率明显高于TC。本研究显示PDGA中PD-L1 表达具有如下特征:① 肿瘤间质IC PD-L1 表达较多见;② PDGA中TC及IC PD-L1 均高表达较常见,提示PDGA患者可能从抗PD-1/PD-L1 治疗中获益。本研究为在PDGA中进行抗PD-1/PD-L1 治疗探索提供了依据。

PD-L1 表达亚组中的分析结果显示PDGA中PD-L1 TC^{High}同时IC^{High}者多见于组织学形态为实性型的肿瘤,这与少数已有的研究结果一致^[12]。分析同时显示TC及IC PD-L1 高表达分别与不同的临床病理特征相关,并且多为高危型特征,提示PD-L1 高表达可能预示PDGA预后不良,同时提示TC及

IC PD-L1 表达的生物学意义可能也存在差异。目前GC中PD-L1 表达的预后价值尚存在争议,推测不同GC亚群中PD-L1 表达的预后意义可能不同^[13]。仅单独分析TC或IC PD-L1 表达也是导致研究结果不一致的原因之一,本研究认为在PDGA中同时评价TC及IC PD-L1 表达可能更具临床意义。

有研究^[14]认为PDGA是一组异质性肿瘤,并依据组织学特征进行了分型,本研究则初步探讨了PD-L1 在PDGA分型中的意义。在TC PD-L1 表达亚组中,按照TC及IC PD-L1 表达水平定义了4种亚型。结果显示TC^{High} IC^{High}亚型最常见,并且该亚型多见于实性型、存在脉管侵犯及肿瘤出芽的PDGA。肿瘤出芽是胃腺癌预后不良因素^[15],因此提示TC^{High} IC^{High}型PDGA预后不良,同时也提示具有实性型组织学特征的PDGA中更易出现PD-L1 高表达,因此在高效筛选可接受免疫治疗的PDGA患者时具有应用意义。本研究显示TC^{Low} IC^{Low}型多见于无肿瘤出芽等特征的PDGA,提示该型可能预后较好。以上结果显示联合评价TC及IC PD-L1 表达时提示PD-L1 表达与肿瘤浸润转移相关特征之间存在相关性,因此推测联合评价及分型可预示PDGA是否易于转移,因此在预后评估中更具应用价值。

有研究显示GC中PD-L1 表达与CD3+TIL活

跃相关^[12] 本研究结果与之基本一致,提示肿瘤微环境特征可能会影响 PDGA 中 PD-L1 表达。有研

究^[10] 依据 PD-L1 及 TIL 进行肿瘤分型,另有研究^[8] 在 GC 中根据 SP142-PD-L1 及 CD8 + T 细胞进行肿

表 2 TC 及 IC PD-L1 表达定义的 PDGA 亚型与临床病理学特征的相关性[n(%)]

临床病理学特征	TC PD-L1 +	PD-L1 表达							
		TC ^{High} IC ^{High}	χ^2 值	TC ^{High} IC ^{Low}	χ^2 值	TC ^{Low} IC ^{High}	χ^2 值	TC ^{Low} IC ^{Low}	χ^2 值
年龄(岁)			0.000		0.582		0.220		0.022
<65	33(55.00)	11(33.34)		6(18.18)		8(24.24)		8(24.24)	
≥65	27(45.00)	9(33.34)		3(11.11)		8(29.63)		7(25.92)	
性别			0.682		0.107		0.031		1.818
男	44(73.33)	16(36.36)		7(15.91)		12(27.27)		9(20.46)	
女	16(26.67)	4(25.00)		2(12.50)		4(25.00)		6(37.50)	
肿瘤部位			0.685		3.902		3.635		0.213
贲门	15(25.00)	6(40.00)		2(13.33)		3(20.00)		4(26.67)	
胃体	23(38.33)	8(34.78)		6(26.09)		4(17.39)		5(21.74)	
胃窦	22(36.67)	6(27.27)		1(4.55)		9(40.91)		6(27.27)	
肿瘤直径(cm)			0.469		2.647		0.341		2.222
<5	12(20.00)	3(25.00)		0(0.00)		4(33.33)		5(41.67)	
≥5	48(80.00)	17(35.42)		9(18.75)		12(25.00)		10(20.83)	
组织学亚型 ^a			9.859**		0.436		6.093*		2.080
实性型	41(68.33)	19(46.34)		7(17.07)		7(17.07)		8(19.52)	
非实性型	19(31.67)	1(5.26)		2(10.53)		9(47.37)		7(36.84)	
pT			1.267		0.808		2.483		2.253
pT1	0(0.00)	0(0.00)		0(0.00)		0(0.00)		0(0.00)	
pT2	3(5.00)	0(0.00)		0(0.00)		2(66.67)		1(33.33)	
pT3	13(21.67)	4(30.77)		1(7.69)		3(23.08)		5(38.46)	
pT4	44(73.33)	16(36.36)		8(18.18)		11(25.00)		9(20.46)	
pN			6.488		5.523		3.616		5.721
pN0	7(11.67)	2(28.57)		2(28.57)		1(14.29)		2(28.57)	
pN1	6(10.00)	0(0.00)		2(33.33)		0(0.00)		4(66.67)	
pN2	15(25.00)	3(20.00)		3(20.00)		6(40.00)		3(20.00)	
pN3	32(53.33)	15(46.88)		2(6.25)		9(28.12)		6(18.75)	
远处转移			0.144		0.276		3.603		7.751**
有	22(36.67)	8(36.36)		4(18.18)		9(40.91)		1(4.55)	
无	38(63.33)	12(31.58)		5(13.16)		7(18.42)		14(36.84)	
脉管侵犯			6.000*		0.235		0.068		7.840*
有	50(83.33)	20(40.00)		8(16.00)		13(26.00)		9(18.00)	
无	10(16.67)	0(0.00)		1(10.00)		3(30.00)		6(60.00)	
神经侵犯			1.429		1.799		0.584		2.646
有	42(70.00)	16(38.09)		8(19.05)		10(23.81)		8(19.05)	
无	18(30.00)	4(22.22)		1(5.56)		6(33.33)		7(38.89)	
肿瘤出芽			4.219*		0.033		0.767		8.889**
有	48(80.00)	19(39.58)		7(14.58)		14(29.17)		8(16.67)	
无	12(20.00)	1(8.33)		2(16.67)		2(16.67)		7(58.33)	
TILs			0.786		0.002		0.109		1.604
不活跃	13(21.67)	3(23.08)		2(15.38)		3(23.08)		5(38.46)	
活跃	47(78.33)	17(36.17)		7(14.89)		13(27.66)		10(21.28)	
HER2			0.000		0.557		1.148		2.924
阳性	3(5.00)	1(33.33)		0(0.00)		0(0.00)		2(66.67)	
阴性	57(95.00)	19(33.33)		9(15.79)		16(28.07)		13(22.81)	
Ki-67 指数			1.863		3.125		3.291		0.363
<25%	4(6.67)	0(0.00)		1(25.00)		2(50.00)		1(25.00)	
25% ~ <50%	11(18.33)	4(36.37)		3(27.27)		1(9.09)		3(27.27)	
50% ~ <75%	25(41.67)	9(36.00)		2(8.00)		8(32.00)		6(24.00)	
≥75%	20(33.33)	7(35.00)		3(15.00)		5(25.00)		5(25.00)	

a: 组织学亚型的划分依据日本 GC 分类标准(第三版); * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表3 TC PD-L1 表达及 TIL 定义的 PDGA 亚型与临床病理学特征的相关性 [n(%)]

临床病理学特征	TC PD-L1 +	I 型	χ^2 值	II 型	χ^2 值	III 型	χ^2 值	IV 型	χ^2 值
年龄(岁)			0.909		0.210		0.496		0.776
<65	33(55.00)	15(45.46)		5(15.15)		2(6.06)		11(33.33)	
≥65	27(45.00)	9(33.33)		3(11.11)		3(11.11)		12(44.45)	
性别			0.696		2.570		0.124		0.006
男	44(73.33)	19(43.18)		4(9.09)		4(9.09)		17(38.64)	
女	16(26.67)	5(31.25)		4(25.00)		1(6.25)		6(37.50)	
肿瘤部位			1.007		1.977		4.061		8.295*
贲门	15(25.00)	7(46.66)		1(6.67)		1(6.67)		6(40.00)	
胃体	23(38.33)	10(43.48)		5(21.74)		4(17.39)		4(17.39)	
胃窦	22(36.67)	7(31.82)		2(9.09)		0(0.00)		13(59.09)	
肿瘤直径(cm)			1.406		0.144		1.364		2.538
<5	12(20.00)	3(25.00)		2(16.67)		0(0.00)		7(58.33)	
≥5	48(80.00)	21(43.75)		6(12.50)		5(10.42)		16(33.33)	
组织学亚型 ^a			6.791**		4.055		2.528		4.501*
实性型	41(68.33)	21(51.22)		3(7.32)		5(12.19)		12(29.27)	
非实性型	19(31.67)	3(15.79)		5(26.32)		0(0.00)		11(57.89)	
pT			4.100		0.359		1.445		5.406
pT1	0(0.00)	0(0.00)		0(0.00)		0(0.00)		0(0.00)	
pT2	3(5.00)	0(0.00)		0(0.00)		0(0.00)		3(100.00)	
pT3	13(21.67)	3(23.08)		2(15.38)		2(15.38)		6(46.16)	
pT4	44(73.33)	21(47.73)		6(13.63)		3(6.82)		14(31.82)	
pN			3.638		0.843		3.697		3.369
pN0	7(11.67)	3(42.86)		1(14.28)		1(14.29)		2(28.57)	
pN1	6(10.00)	1(16.67)		0(0.00)		1(16.67)		4(66.66)	
pN2	15(25.00)	4(26.67)		2(13.33)		2(13.33)		7(46.67)	
pN3	32(53.33)	16(50.00)		5(15.63)		1(3.12)		10(31.25)	
远处转移			0.012		0.003		1.279		0.624
有	22(36.67)	9(40.91)		3(13.64)		3(13.64)		7(31.81)	
无	38(63.33)	15(39.47)		5(13.16)		2(5.26)		16(42.11)	
脉管侵犯			4.500*		0.462		1.091		5.090*
有	50(83.33)	23(46.00)		6(12.00)		5(10.00)		16(32.00)	
无	10(16.67)	1(10.00)		2(20.00)		0(0.00)		7(70.00)	
神经侵犯			3.386		0.247		0.260		3.226
有	42(70.00)	20(47.62)		5(11.91)		4(9.52)		13(30.95)	
无	18(30.00)	4(22.22)		3(16.67)		1(5.56)		10(55.55)	
肿瘤出芽			3.403		0.144		0.000		2.538
有	48(80.00)	22(45.83)		6(12.50)		4(8.34)		16(33.33)	
无	12(20.00)	2(16.67)		2(16.67)		1(8.33)		7(58.33)	
HER2			0.058		1.093		0.287		0.033
阳性	3(5.00)	1(33.33)		1(33.33)		0(0.00)		1(33.33)	
阴性	57(95.00)	23(40.35)		7(12.28)		5(8.77)		22(38.60)	
Ki-67 指数			1.520		2.684		0.627		7.277
<25%	4(6.67)	1(25.00)		0(0.00)		0(0.00)		3(75.00)	
25% ~ <50%	11(18.33)	6(54.55)		3(27.27)		1(9.09)		1(9.09)	
50% ~ <75%	25(41.67)	9(36.00)		2(8.00)		2(8.00)		12(48.00)	
≥75%	20(33.33)	8(40.00)		3(15.00)		2(10.00)		7(35.00)	

a: 组织学亚型的划分依据日本 GC 分类标准(第三版); * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

瘤分型,结果均显示肿瘤预后与亚型相关。本研究
中定义了4种PDGA亚型,结果显示I型及IV型常
见。I型表现为TC PD-L1高表达且TIL活跃,研究
显示具有此特征的黑色素瘤可从抗PD-1/PD-L1治
疗中获益,并认为此亚型中TME可能是诱导TC
PD-L1表达的主要因素^[10]。既往研究^[8]将PD-L1

高表达及CD8+TIL活跃的GC定义为I型,并发现
该型GC预后最好。而本研究中定义的I型肿瘤多
见于存在脉管侵犯的PDGA,提示可能预后不佳。
本研究入组均为PDGA且以CD3+TIL作为分型标
志物可能是导致结果不一致的原因之一。本研究中
IV型肿瘤多见于无脉管侵犯的PDGA,提示此型

PDGA 可能预后较好。PD-L1 及 CD3 + TIL 是临床实践中易于评估的标志物,本研究提示综合评价两者可将具有不同预后特征的 PDGA 加以区分。

PDGA 是 GC 的独特亚群,本研究显示 PDGA 中 TC 及 IC PD-L1 表达各具临床意义;依据 TC 及 IC PD-L1 表达以及同时分析 PD-L1 表达和 CD3 + TIL 均可区分出具有不同生物学特点及预后特征的 PDGA 亚型。本研究进一步证实 PDGA 为一组异质性肿瘤,基于 PD-L1 表达的肿瘤分型具有潜在临床意义。

参考文献

- [1] 黄丹,李增山,樊祥山,等. 中国人 40842 例胃腺癌 HER2 多中心检测结果分析[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(11): 822-6.
- [2] Muro K, Chung H C, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer(KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 717-26.
- [3] Horn L, Spigel D R, Gettinger S N, et al. Clinical activity, safety and predictive biomarkers of the engineered antibody MPDL3280A (anti-PDL1) in non-small cell lung cancer(NSCLC): update from a phase Ia study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15 Suppl): 8029.
- [4] Blank C, Gajewski T F, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(4): 307-14.
- [5] Koelzer V H, Langer R, Zlobec I, et al. Tumor budding in upper gastrointestinal carcinomas[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 216.
- [6] Phillips T, Simmons P, Inzunza H D, et al. Development of an automated PD-L1 immunohistochemistry(IHC) assay for non-small cell lung cancer[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2015, 23(8): 541-9.
- [7] Herbst R S, Soria J C, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563-7.
- [8] Cho J, Chang Y H, Heo Y J, et al. Four distinct immune microenvironment subtypes in gastric adenocarcinoma with special reference to microsatellite instability[J]. *ESMO Open*, 2018, 3(3): e000326.
- [9] Taube J M, Klein A, Brahmer J R, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(19): 5064-74.
- [10] Teng M W, Ngiew S F, Ribas A, et al. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(11): 2139-45.
- [11] 吴圣,邵婧怡,王芳,等. PD-L1 和 PD-1 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(6): 821-5.
- [12] Kawazoe A, Kuwata T, Kuboki Y, et al. Clinicopathological features of programmed death ligand 1 expression with tumor-infiltrating lymphocyte, mismatch repair, and Epstein-Barr virus status in a large cohort of gastric cancer patients[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(3): 407-15.
- [13] Chang H, Jung W Y, Kang Y, et al. Programmed death-ligand 1 expression in gastric adenocarcinoma is a poor prognostic factor in a high CD8+ tumor infiltrating lymphocytes group[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 80426-34.
- [14] Arai T, Matsuda Y, Aida J, et al. Solid-type poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach: clinicopathological and molecular characteristics and histogenesis[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(2): 314-22.
- [15] Brown M, Sillah K, Griffiths E A, et al. Tumour budding and a low host inflammatory response are associated with a poor prognosis in oesophageal and gastro-oesophageal junction cancers[J]. *Histopathology*, 2010, 56(7): 893-9.

Clinicopathological significance of PD-L1 expression in classification of poorly differentiated gastric adenocarcinoma

Li Ming¹, Zhang Guoqiang², Li Chuanying¹, et al

(¹Dept of Pathology, The First Affiliated Hospital of USTC,

Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001;

²Dept of Pathology, Taihe County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fuyang 236607)

Abstract Objective To evaluate the expression pattern of SP142-PD-L1 in poorly differentiated gastric adenocarcinoma(PDGA) and investigate the clinical implication of programmed death-ligand 1(PD-L1) expression in PDGA classification. **Methods** The study comprised tumor tissues from 163 PDGA patients treated with surgically resection, which were analyzed for PD-L1 expression in tumor cells(TCs) as well as tumor associated immune cells(ICs) by immunohistochemistry. Tumor infiltrating lymphocytes(TILs) were determined by morphological and immunohistochemical evaluation. PDGA was classified into different subsets based on either PD-L1 expression or PD-L1 expression in combination with the feature of TILs. **Results** PD-L1 expression was observed in TCs and

网络出版时间: 2020-8-21 16:25 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20200820.1450.018.html>

ERCP 治疗胆管末端良性病变并胆管炎的疗效及复发因素分析

周亚柏^{1,2}, 张开光¹, 王成¹, 王桂周²

摘要 目的 探究内镜下逆行胆胰管造影术(ERCP)治疗胆管末端良性病变合并胆管炎的疗效,分析术后复发胆管炎的影响因素。方法 回顾性选取胆管末端良性病变合并胆管炎患者86例,患者均接受ERCP治疗。统计患者术后2周实验室检查指标及主要症状改善情况、并发症发生率;随访1年,统计胆管炎复发率,分析术后复发胆管炎的影响因素。结果 术后2周,86例患者中总胆红素(TB)改善占75.58%,谷丙转氨酶(ALT)改善占81.40%,白细胞下降占87.21%,腹痛缓解占88.37%。共发生并发症10例(11.6%),其中胰腺炎3例(3.5%),胆道感染3例(3.5%),高淀粉酶血症3例(3.5%),低氧血症1例(1.2%);无死亡病例及穿孔、消化道出血发生。术后复发胆管炎患者有18例(20.93%);多因素Logistic分析显示,年龄>65岁、并憩室、操作时间>45 min以及合并胆囊结石是胆管末端良性病变合并胆管炎患者术后复发胆管炎的危险因素($P<0.05$)。结论 ERCP治疗胆管末端良性病变合并胆管炎近期疗效确切,并发症少;而年龄>65岁、并憩室、操作时间>45 min,合并胆囊结石的患者术后更易复发胆管炎。

关键词 胆管末端良性病变;胆管炎;内镜下逆行胆胰管造影术;复发;影响因素

中图分类号 R 575.7

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)09-1412-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.09.018

胆管末端良性病变是指良性病变局限在壶腹周围、胆总管末端,临床症状表现为腹痛、右上腹胀、发热、肝功能异常等^[1]。该类疾病常并发胆管炎,症状表现相似。目前临床对于无外科手术指征的胆管末端良性病变合并胆管炎患者主要采用内镜下逆行胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗。据文献^[2]报道,ERCP相对外科手术而言具有创伤小、并发症少、恢复快、花费少等优势,已成为胆胰病变的重要治疗方法。但研究^[3]发现,ERCP治疗胆管末端良性病变存在术后复发情况,一些患者术后再次出现纳差、腹痛、恶心、黄疸等胆管炎表现,影响远期疗效及生存质量。基于此,该研究探讨ERCP治疗胆管末端良性病变合并胆管炎的效果,并进一步分析术后复发胆管炎的影响因素,以期临床监测及干预、促进患者预后改善提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 2016年1月~2019年1月阜阳市人民医院消化内科及中科大一附院内镜中心收治的胆管末端良性病变合并胆管炎患者318例中随机选取(采取随机数字表法)86例为研究对象。病例纳入标准:①符合《东京指南》^[4]中诊断标准,均有临

2020-05-13 接收

基金项目:安徽省2016年公益性技术应用研究联动计划项目(编号:16040804016)

作者单位:¹安徽省合肥市中科大一附院消化内科,合肥 230000

²阜阳市人民医院消化内科,阜阳 236000

作者简介:周亚柏,男,副主任医师,硕士研究生;

张开光,男,主任医师,硕士研究生导师,责任作者,E-mail: zhangkaiguang0097@163.com

ICs, with positive rate of 36.81% and 99.39% respectively. High expression of PD-L1 in TCs was significantly correlated with histological subtype of tumor, status of lymphovascular and perineural involvement. High expression of PD-L1 in ICs was closely associated with several clinicopathological characteristics, including tumor size, histological subtype, pTNM stage, status of lymphovascular and perineural involvement, tumor budding as well as CD3+ TILs. There were significant associations of different PDGA subsets defined by either PD-L1 expression or PD-L1 expression in combination with CD3+ TILs with different clinicopathological features respectively. **Conclusion** The clinicopathological significance of PD-L1 expression in TC is different from that in IC. Combined evaluation of PD-L1 expression level and comprehensive analysis of PD-L1 expression and TIL characteristics can be used for PDGA classification with prognostic significance, which has potential implication in the clinical diagnosis and treatment of PDGA.

Key words gastric cancer; classification; programmed death-ligand 1; tumor infiltrating lymphocytes