

胃癌中 TGF- β 、PD-L1 表达与肿瘤免疫表型的关系及其临床意义

张竞舟, 胡楠, 汤佳琦, 洪义东, 卞保祥, 宋子琰, 吴风雷^{*}(南京医科大学连云港临床医学院, 江苏 连云港 222060)

摘要: 目的 检测 TGF- β 、PD-L1 在胃癌患者中的表达情况, 并探讨两者表达与肿瘤免疫表型的关系及其临床意义。方法 收集南京医科大学连云港临床医学院 2017—2019 年 84 例行胃癌切除术患者的肿瘤石蜡组织标本及其对应的临床病理特征。采用免疫组化法检测其中 PD-L1、TGF- β 和 CD8⁺T 细胞的表达, 采用 GraphPad Prism7 和 SPSS 21.0 统计软件分析 TGF- β 、PD-L1 表达与肿瘤免疫表型的关系及其临床意义。结果 TGF- β 在胃癌中的阳性表达率为 76.2%, PD-L1 在胃癌中的阳性表达率为 79.7%。免疫炎症型、免疫豁免型、免疫沙漠型 3 种免疫表型在胃癌中的表达率分别为 33.3%, 51.2% 及 15.5%。胃癌中 3 种免疫表型之间 TGF- β 表达水平差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其中, 胃癌中免疫豁免型与 TGF- β 表达水平呈显著正相关($P < 0.05$)。胃癌中 3 种免疫表型之间 PD-L1 表达水平差异无统计学意义。胃癌中 TGF- β 表达和 PD-L1 表达正相关($P < 0.05$)。胃癌中 TGF- β 表达与淋巴结转移($P < 0.05$)、TNM 分期($P < 0.05$)密切相关。胃癌中 PD-L1 表达与浸润程度($P < 0.05$)、淋巴结转移($P < 0.05$)、TNM 分期($P < 0.05$)密切相关。免疫豁免型与肿瘤直径密切相关($P < 0.05$)。结论 胃癌中 TGF- β 和 PD-L1 均有表达, 且胃癌中 TGF- β 表达与 PD-L1 表达呈显著正相关。胃癌中 TGF- β 和胃癌肿瘤免疫表型显著相关, TGF- β 高表达患者多为免疫豁免型。而胃癌中 PD-L1 表达与胃癌肿瘤免疫表型无显著相关性。胃癌中 TGF- β 、PD-L1 表达和肿瘤免疫表型与部分临床病理特征(肿瘤侵袭程度、淋巴结转移、TNM 分期、肿瘤直径等)密切相关。

关键词: 胃癌; 免疫卡控点阻断治疗(ICB); 肿瘤免疫表型; TGF- β ; PD-L1

中图分类号: R965.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)09-1025-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.09.001

引用本文: 张竞舟, 胡楠, 汤佳琦, 等. 胃癌中 TGF- β 、PD-L1 表达与肿瘤免疫表型的关系及其临床意义[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1025-1030.

Correlation of the Expression of TGF- β and PD-L1 and Cancer-immune Phenotypes in Gastric Cancer and Its Clinical Significance

ZHANG Jingzhou, HU Nan, TANG Jiaqi, HONG Yidong, BIAN Baoxiang, SONG Ziyang, WU Fenglei^{*}
(Lianyungang Clinical College of Nanjing Medical University, Lianyungang 222060, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To detect the expression of TGF- β and PD-L1 in gastric cancer, and to explore the relationship between them and cancer-immune phenotypes and their clinical significance. **METHODS** The paraffin tissue samples and clinicopathologic features of 84 patients who underwent gastrectomy in Lianyungang Clinical Medical College of Nanjing Medical University from 2017 to 2019 were collected. The expression of PD-L1, TGF- β and CD8⁺T cells was detected by immunohistochemistry method. The relationship between the expression of TGF- β , PD-L1 and cancer-immune phenotypes and their clinical significance was analyzed by GraphPad Prism7 and SPSS 21.0 statistical software. **RESULTS** The positive expression rate of TGF- β and PD-L1 in gastric cancer were 76.2% and 79.7% respectively. The immunophenotypes of immune-inflamed, immune-excluded and immune-desert in gastric cancer were 33.3%, 51.2% and 15.5%, respectively. There was significant difference in the expression of TGF- β among the three immunophenotypes in gastric cancer($P < 0.05$). Among them, there was a significant positive correlation between immune-excluded and the expression level of TGF- β in gastric cancer($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the expression of PD-L1 among the three immunophenotypes in gastric cancer. The expression of TGF- β was correlated with that of PD-L1 in gastric cancer positively($P < 0.05$). The expression of TGF- β in gastric cancer was related to lymph node metastasis($P < 0.05$) and TNM stage($P < 0.05$) significantly. The expression of PD-L1 in gastric cancer was related to the degree of tumor invasion($P < 0.05$), lymph node metastasis($P < 0.05$) and TNM stage($P < 0.05$) significantly. The immune-excluded was related to the tumor diameter($P < 0.05$) significantly. The expression of

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81802347); 江苏省社会发展面上项目(BE2019693); 吴阶平医学基金会临床科研专项(320.6750.19058)

作者简介: 张竞舟, 男, 硕士生 Tel: 18351973599 E-mail: zjz18351975433@163.com ***通信作者:** 吴风雷, 男, 副主任医师 Tel: 18961328007 E-mail: wufenglei1981@163.com

immune-inflamed was related to the diameter of tumor($P<0.05$). **CONCLUSION** Both TGF- β and PD-L1 are expressed in gastric cancer, and the expression of TGF- β is positively correlated with the expression of PD-L1 in gastric cancer. There is a significant positive correlation between immune-excluded and TGF- β expression in gastric cancer, and most of the patients with high expression of TGF- β were immune-excluded immunophenotypes. There is no significant correlation between PD-L1 expression and tumor immunophenotypes in gastric cancer. The expression of TGF- β , PD-L1 and tumor immunophenotypes in gastric cancer are closely related to some clinicopathological features such as the degree of tumor invasion, lymph node metastasis TNM stage and the tumor diameter.

KEYWORDS: gastric cancer; ICB; cancer-immune phenotypes; TGF- β ; PD-L1

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一。2018年全球年新发胃癌病例数约为100万例^[1]。中国是胃癌的高发地区,2017年中国发病数约占东亚地区总数量的50%^[2]。由于胃癌早期症状无特异性,表现隐匿,70%的胃癌患者在确诊时已处于晚期。而胃癌本身异质性强的特点又导致胃癌患者的预后较差,死亡率高。目前,临床晚期胃癌的治疗仍以放化疗为主。尽管胃癌的其他治疗手段有一定的进展:如针对驱动基因人类表皮生长因子受体-2(human epidermal receptor-2, HER-2)的靶向治疗药物——trastuzumab^[3]以及抗血管生成治疗药物——apatinib^[4]等,但疗效提高有限。

近年来,以免疫卡控点阻断治疗(immune-checkpoint-blockade, ICB)为代表的免疫治疗在胃癌治疗领域中取得重要进展,并于2017年获FDA批准应用于胃癌临床治疗。2018年,国家药品监督管理局先后批准纳武单抗、派姆单抗应用于国内肿瘤临床治疗^[5-7]。该领域的2位重要研究者James P. Allison和Tasuku Honjo也因免疫治疗相关领域的研究获得2018年诺贝尔生理学或医学奖。2019年,胃癌ICB治疗被首次正式写入中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南,推荐PD-1单抗应用于晚期胃癌的三线治疗。尽管目前ICB治疗在胃癌治疗领域中前景良好,但仍存在有效率低和缺乏有效预测指标的局限性。2017年《Nature》杂志报道的1篇综述将肿瘤分为3种免疫表型,分别为“免疫炎症型”“免疫沙漠型”及“免疫豁免型”,为ICB治疗带来了新的机遇与挑战^[8]。2018年,Genentec研究小组发现,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)在肿瘤免疫表型中扮演重要角色。TGF- β 相关信号通路通过抑制细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)浸润降低ICB的抗肿瘤作用,阻断TGF- β 通路后可将“免疫豁免表型”转化为“免疫炎症表型”并显著提高ICB治疗的效果^[9]。同年,日本学者Masaki通

过临床大样本数据统计发现TGF- β 在胃癌中的阳性表达率高达72.1%^[10]。这些研究结果预示ICB联合抗TGF- β 治疗在胃癌中可能有很大的应用前景。

本研究旨在分析胃癌中TGF- β 、PD-L1表达水平、肿瘤免疫表型和临床病理资料之间的相关性,评估其对肿瘤进展的影响。以期进一步扩展胃癌ICB治疗的方向,为胃癌的治疗选择提供更多依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集南京医科大学连云港临床医学院2017年—2019年接受过胃癌根治术且组织学证实为胃腺癌患者的病理蜡块标本,共84例。所有病例临床资料完整。84例胃癌患者临床病理特征总结如下,男66例,女18例。年龄31~81岁,平均年龄64岁,中位年龄65岁。年龄 ≥ 65 岁48例, < 65 岁36例。依据分化程度,低分化46例,中分化31例,高分化7例。依据浸润程度,黏膜层5例,肌层25例,浆膜层及以上54例。按照胃癌TNM分期标准,I期+II期33例,III期+IV期51例。有淋巴结转移者50例,无淋巴结转移者34例。肿瘤直径 ≥ 5 cm者36例, < 5 cm者48例。

1.2 材料与方法

1.2.1 仪器与试剂 RMB235型轮转式切片机(德国LEICA公司);Olympus CX22显微镜(日本OLYMPUS公司);BPH-9162精密恒温培养箱(上海一恒科学仪器有限公司);BCD-201E/A 4℃冰箱(海信容声冰箱有限公司);Toup View 3.7采图系统(南京医科大学连云港临床医学院病理科)。兔抗人TGF- β 多克隆抗体(100 μ L, 1 000 μ g $\cdot$ mL⁻¹,批号:00084417)、鼠抗人PD-L1单克隆抗体(150 μ L, 1 000 μ g $\cdot$ mL⁻¹,批号:10010982)、鼠抗人CD8a单克隆抗体(50 μ L, 1 000 μ g $\cdot$ mL⁻¹,批号:10008243)均购自Proteintech公司;免疫显色试剂盒[包括DAB浓缩液、pH 7.4磷酸盐(PBS)缓冲液,三合一

抗原修复液(DM828), 过氧化物酶阻断(SM801), 二抗(SM802)购自丹麦丹科股份有限公司, 批号: 20067849B。

1.2.2 免疫组织化学法 病理蜡块切片贴片后置入 60℃烤箱中烤片 2 h, 用三合一修复液(DM828)进行脱蜡、水化、抗原修复(高压锅修复)后置于 PBS 中洗涤 3 次, 每次 5 min。每张切片在组织区域滴加配置好的一抗 70 μ L, 各抗体稀释比分别为 TGF- β (1 : 400); PD-L1(1 : 400); CD8a(1 : 800)。后放入 4℃冰箱内过夜。次日复温 30 min 后洗去一抗, 滴加适量过氧化物酶阻断(SM801), 反应 10 min 后 PBS 液冲洗。加入二抗(SM802), 二抗孵育结束后加入 DAB 显色, 注意避光下操作, 显微镜下控制显色时间。最后进行苏木素复染, 脱水, 透明后中性树胶封片, 显微镜下观察。

1.2.3 结果判定 本研究所有免疫组化切片结果均由 2 名连云港第一人民医院资深病理科医师双盲独立观察评估。采取经典半定量积分法, 所有结果均结合染色细胞数和染色强度评比而出。选取切片染色均匀的阳性区域, 每张切片取 5 个高倍镜(200 $\times$)视野, 分别计算其阳性细胞比例和染色强度。①染色细胞数: <6%计 0 分, 6%~25%计 1 分, 26%~50%计 2 分, 51%~75%计 3 分, >75%计 4 分; ②染色强度: 无色计 0 分, 淡黄色计 1 分, 棕黄色计 2 分, 棕褐色计 3 分。2 项得分结果相乘: 0 分为(-), 1~4 分为(+), 5~7 分为(++), ≥ 8 分为(+++)。同时留取 1 份切片做 HE 染色用作对照, 用于区分肿瘤细胞、癌旁间质和正常组织。

1.3 统计学处理

Excel 收集数据, 运用 SPSS 21.0 和 Graphpad Prism7 统计软件进行数据分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。相关性分析采用 Spearman 分析法。表达强度比较采用等级资料秩和检验, 即 Kruskal Wallis H 秩和检验法。计数资料组间比较采用四格表 χ^2 检验或行乘列 χ^2 检验。

2 结果

2.1 TGF- β 、PD-L1 在胃癌中的表达

免疫组织化学法结果显示, TGF- β 在胃癌中的阳性表达率为 76.2%(64/84), 主要定位在胃癌细胞的细胞质。PD-L1 在胃癌中的阳性表达率为 79.7%(67/84), 主要定位在胃癌细胞的细胞质和细胞膜。结果见图 1。

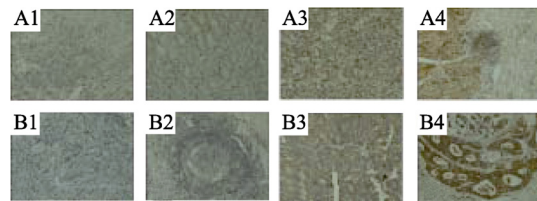


图 1 胃癌中 TGF- β 与 PD-L1 的表达情况(200 $\times$)

A-TGF- β ; B-PD-L1; 1-阴性; 2-弱阳性; 3-中阳性; 4-强阳性。

Fig. 1 Expression of TGF- β and PD-L1 in gastric cancer(200 $\times$)

A-TGF- β ; B-PD-L1; 1-negative; 2-weak positive; 3-medium positive; 4-strong positive.

2.2 免疫炎症型、免疫豁免型、免疫沙漠型 3 种免疫表型在胃癌中的表达

免疫组化法检测 CD8a 的表达获得 CD8⁺T 细胞在胃癌中的分布, 同时 HE 染色切片用作对照区分肿瘤细胞、癌旁间质和正常组织, 用以判断免疫表型。结果显示, 免疫炎症型在胃癌中的表达率为 33.3%, CD8⁺T 细胞主要定位在肿瘤细胞及癌旁间质中, 见图 2A。免疫豁免型在胃癌中的表达率为 51.2%, 主要定位在癌旁间质中, 见图 2B。免疫沙漠型在胃癌中的表达率为 15.5%, 肿瘤细胞及癌旁间质中均无明显表达, 见图 2C。



图 2 胃癌组织中 3 种免疫表型的表达情况(200 $\times$)

A-免疫炎症型; B-免疫豁免型; C-免疫沙漠型。

Fig. 2 Expression of three cancer-immune phenotypes in gastric cancer tissues(200 $\times$)

A-immune-inflamed; B-immune-excluded; C-immune-desert.

2.3 胃癌中 TGF- β 表达与胃癌免疫表型的相关性

Kruskal Wallis H 秩和检验显示, 胃癌中 3 种免疫表型之间 TGF- β 表达水平差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其中, 胃癌中免疫豁免型与 TGF- β 表达水平呈显著正相关($P < 0.05$), 免疫炎症型、免疫沙漠型与 TGF- β 表达水平无显著相关性, 结果见表 1。

表 1 胃癌中 TGF- β 表达水平与肿瘤免疫表型相关性

Tab. 1 Correlation between TGF- β expression level and cancer-immune phenotypes in gastric cancer

免疫表型	例数	胃癌 TGF- β 表达/例				每组相关 3 组间差异性 P 值	
		-	+	++	+++		
免疫炎症型	28	11	4	9	4	>0.05	
免疫豁免型	43	5	3	14	21	<0.05	<0.05
免疫沙漠型	13	4	2	5	2	>0.05	

注: “-”-阴性; “+”-弱阳性; “++”-中阳性; “+++”-强阳性。

Note: “-”-negative; “+”-weak positive; “++”-medium positive; “+++”-strong positive.

2.4 胃癌中 PD-L1 表达与胃癌免疫表型的相关性
Kruska Wallis H 秩和检验结果显示, 胃癌中 3 种免疫表型之间 PD-L1 表达水平差异无统计学意义。其中, 3 种免疫表型与 PD-L1 表达水平无显著相关性, 结果见表 2。

表 2 胃癌中 PD-L1 表达水平与肿瘤免疫表型相关性
Tab. 2 Correlation between PD-L1 expression level and cancer-immune phenotypes in gastric cancer

免疫表型	例数	胃癌 PD-L1 表达				每组相关性 P 值	3 组间差异性 P 值
		-	+	++	+++		
免疫炎症型	28	7	6	10	5	>0.05	
免疫豁免型	43	7	12	7	17	>0.05	>0.05
免疫沙漠型	13	3	5	3	2	>0.05	

注: -: 阴性; +: 弱阳性; ++: 中阳性; +++: 强阳性。
Note: -: negative; +: weak positive; ++: medium positive; +++: strong positive.

2.5 胃癌中 TGF- β 表达与 PD-L1 表达的相关性
Spearman 检验结果显示, 胃癌中 TGF- β 表达与 PD-L1 表达呈显著正相关($P<0.05$), 结果见表 3。
2.6 胃癌中 TGF- β 、PD-L1 和胃癌免疫表型与临床病理资料间的关系

胃癌中 TGF- β 表达与淋巴结转移($P<0.05$)、TNM 分期($P<0.05$)密切相关, 与年龄、性别、分

化程度、浸润程度及肿瘤直径无显著相关性。胃癌中 PD-L1 表达与浸润程度($P<0.05$)、淋巴结转移($P<0.05$)、TNM 分期($P<0.05$)密切相关, 与年龄、性别、分化程度及肿瘤直径无显著相关性。免疫豁免型表达与肿瘤直径($P<0.05$)密切相关, 与年龄、性别、分化程度、浸润程度、淋巴结转移及 TNM 分期无显著相关性。免疫炎症型的表达与肿瘤浸润程度($P<0.05$)、肿瘤直径($P<0.05$)密切相关, 与年龄、性别、分化程度、淋巴结转移及 TNM 分期无显著相关性。免疫沙漠型与这些资料均无显著相关性。结果见表 4。

表 3 胃癌中 TGF- β 表达与 PD-L1 表达间的相关性
Tab. 3 Correlation between TGF- β and PD-L1 expression in gastric cancer tissues

胃癌 PD-L1 表达	例数	胃癌 TGF- β 表达/例				P 值
		-	+	++	+++	
-	17	4	3	8	2	<0.05
+	23	9	3	3	8	
++	20	4	1	9	6	
+++	24	3	2	8	11	

注: -: 阴性; +: 弱阳性; ++: 中阳性; +++: 强阳性。
Note: -: negative; +: weak positive; ++: medium positive; +++: strong positive.

表 4 胃癌中 TGF- β 和 PD-L1 的表达、肿瘤免疫表型与临床病理特征的关系
Tab. 4 Relationship between TGF- β and PD-L1 expression, tumor immunophenotype and clinicopathological characteristics in gastric cancer

项目	例数	TGF- β		PD-L1		免疫炎症型		免疫豁免型		免疫沙漠型	
		+ / 例	P 值	+ / 例	P 值	+ / 例	P 值	+ / 例	P 值	+ / 例	P 值
年龄/岁											
≥65	48	38	>0.05	37	>0.05	14	>0.05	27	>0.05	7	>0.05
<65	36	26		30		14		16		6	
性别											
男	66	49	>0.05	55	>0.05	21	>0.05	34	>0.05	11	>0.05
女	18	15		12		7		9		2	
分化程度											
低	46	34	>0.05	34	>0.05	16	>0.05	23	>0.05	7	>0.05
中	31	24		28		9		19		3	
高	7	6		5		3		1		3	
浸润程度											
黏膜层	5	2	>0.05	1	<0.05	4	<0.05	1	>0.05	0	>0.05
肌层	25	18		15		11		11		3	
浆膜层	54	44		51		13		31		10	
淋巴结转移											
有	50	43	<0.05	48	<0.05	16	>0.05	29	>0.05	5	>0.05
无	34	21		19		12		14		8	
TNM 分期											
I或II期	33	20	<0.05	21	<0.05	10	>0.05	19	>0.05	4	>0.05
III或IV期	51	44		46		18		24		9	
肿瘤直径/cm											
≥5	36	26	>0.05	28	>0.05	7	<0.05	25	<0.05	4	>0.05
<5	48	38		39		21		18		9	

注: “+” - 阳性。
Note: “+” - positive.

3 结论

TGF- β 是一种在人体细胞中广泛表达的多功能细胞因子。TGF- β 是由 2 个结构相同或相近的、分子量为 12.5 kDa 的亚单位借二硫键连接而成的双体。最初对 TGF- β 的生物学功能研究主要在炎症、组织修复和胚胎发育等方面。随着对 TGF- β 研究的深入, 研究人员发现其对细胞免疫功能具有重要的调节作用。TGF- β 在恶性肿瘤中广泛表达, 在肿瘤免疫中扮演重要角色。2018 年,《Nature》子刊研究发现阻断 TGF- β 信号通路可以抑制肿瘤微环境中 CTLs 向调节性 T 细胞的转化^[11]。此外, TGF- β 还和肿瘤血管形成密切相关, TGF- β /VEGF 相关信号通路是肿瘤血管形成的重要通路^[12]。在晚期消化系统肿瘤中, TGF- β 的表达与肿瘤实质中免疫细胞的浸润负相关^[13]。

3.1 胃癌中 TGF- β 和 PD-L1 的表达情况及相关性分析

本研究发现胃癌中 TGF- β 高表达。研究结果提示, TGF- β 在胃癌中的阳性表达率为 76.2%(64/84), 与日本学者 Masaki 等^[10]通过临床大样本数据得出研究结果相符。此外, 本研究结果发现, TGF- β 和 PD-L1 的表达呈显著正相关($P<0.05$)。这一结果可能是因为胃癌中 TGF- β 的表达抑制了肿瘤微环境中 CTLs 向 Tregs 的转化和 CTLs 向肿瘤实质的浸润^[11,13-14]。

3.2 胃癌中 TGF- β 、PD-L1 表达与肿瘤免疫表型的相关性分析

2017 年《Nature》杂志发表的 1 篇综述提出了一种全新的肿瘤免疫分型方法^[8]。区分出 3 种与 ICB 疗效相关的免疫表型, 分别为免疫炎症型: 肿瘤组织实质、基质、周围环境中存在 CTLs 细胞, 并且免疫细胞位于肿瘤细胞附近; 免疫沙漠型: 肿瘤实质和基质中缺乏 CTLs, 甚至在整个肿瘤微环境中仅存很少或者不存在 CTLs 细胞; 免疫豁免型: 肿瘤组织中存在丰富的 CTLs, 但 CTLs 并不浸润至肿瘤的实质, 而是保留在围绕肿瘤细胞的基质中。其中, 免疫豁免型是最具治疗潜力的免疫表型。

2018 年, Genentec 研究小组研究发现, 在膀胱癌中, 约 50% 的肿瘤具有免疫豁免型, 并且约 25% 的肿瘤具有免疫炎症型或免疫沙漠型。同时, 他们发现那些具有免疫豁免型的患者具有一个明显的抗性特征——TGF- β 通路^[9]。

本研究同样发现了与 Genentec 研究小组类似的结果。研究结果提示, 胃癌中免疫炎症型、免疫豁免型和免疫沙漠型在胃癌中的表达率分别为 33.3%, 51.2%, 15.5%。其中, 免疫豁免型在 3 种肿瘤表型中最高。同时, 免疫豁免型与 TGF- β 表达水平呈显著相关($P<0.05$), 高表达 TGF- β 的胃癌多为免疫豁免型。提示了胃癌 ICB 治疗联合抗 TGF- β 免疫表型转化治疗的潜力, 这也可能为胃癌 ICB 治疗带来新的契机。

3.3 胃癌中 TGF- β 、PD-L1 表达与肿瘤免疫表型的临床意义

TGF- β 的表达与肿瘤血管形成密切相关。TGF- β /VEGF 相关信号通路是肿瘤血管形成的重要通路, 高表达的 TGF- β 通过促进肿瘤血管形成增强肿瘤的侵袭和转移能力^[12]。

本研究发现, 胃癌中 TGF- β 表达与淋巴结转移和 TNM 分期密切相关($P<0.05$)。其中, 淋巴结转移组的 TGF- β 阳性表达水平是无转移组的 1.39 倍, 而 TNM 分期 III 或 V 期组的胃癌中 TGF- β 阳性表达水平为 I 期或 II 期组的 1.42 倍。提示 TGF- β 高表达的胃癌患者更可能合并淋巴结转移和更晚的肿瘤 TNM 分期。原因可能与高表达的 TGF- β 增强肿瘤的侵袭和转移能力相关。

在多种实体瘤中, 如结直肠癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌等, 均存在通过表达 PD-L1 获取免疫逃逸的情况^[15]。肿瘤组织通过高表达 PD-L1 获取免疫逃避, 逃脱人体自身免疫系统攻击, 进而增强自身的恶性程度及侵袭能力。

本研究发现 PD-L1 表达与肿瘤浸润程度、淋巴结转移、TNM 分期密切相关($P<0.05$)。研究结果提示, 浸润程度为浆膜层及以上组的 PD-L1 阳性表达水平分别为肌层组及黏膜层组的 1.57 倍和 4.72 倍。淋巴结转移组的胃癌中 PD-L1 阳性表达水平是无转移组的 1.72 倍。而 TNM 分期 III 或 IV 期组的胃癌中 PD-L1 阳性表达水平为 I 期或 II 期组的 1.42 倍。提示 PD-L1 高表达的胃癌患者相对具有较晚的 TNM 分期、较高的肿瘤浸润程度和较高的淋巴结转移可能。原因可能与高表达的 PD-L1 增强肿瘤的恶性程度及侵袭能力相关。

另外, 本研究结果发现胃癌免疫豁免型的表达与肿瘤直径密切相关, 免疫炎症型的表达与肿瘤浸润程度、肿瘤直径密切相关。同时, 本研究结果显示高表达 TGF- β 的胃癌多为免疫豁免型,

TGF- β 和 PD-L1 的表达呈显著正相关($P<0.05$)。而 TGF- β 和 PD-L1 的表达与肿瘤直径间关系无统计学意义。进一步提示胃癌中 TGF- β 、PD-L1 表达水平和肿瘤免疫表型三者之间的作用可能存在较为复杂的调控机制,可能受到免疫微环境内多种其他因素影响,将来需要进一步扩大样本量和基础研究来进一步明确其可能的机制。

REFERENCES

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] ETEMADI A, SAFIRI S, SEPANLOU S, et al. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(1): 42-54.
- [3] BANG Y J, VAN CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9742): 687-697.
- [4] AOYAMA T, YOSHIKAWA T. Targeted therapy: Apatinib-new third-line option for refractory gastric or GEJ cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(5): 268-270.
- [5] MOTZER R J, ESCUDIER B, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2015, 373(19): 1803-1813.
- [6] RAMOS-ESQUIVEL A, VAN DER LAAT A, ROJAS-VIGOTT R, et al. Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials[J]. ESMO Open, 2017, 2(3): e000236.
- [7] SCHACHTER J, RIBAS A, LONG G V, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006)[J]. Lancet, 2017, 390(10105): 1853-1862.
- [8] CHEN D S, MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. Nature, 2017, 541(7637): 321-330.
- [9] MARIATHASAN S, TURLEY S J, NICKLES D, et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. Nature, 2018, 554(7693): 544-548.
- [10] SUZUKI M, YOKOBORI T, GOMBODORJ N, et al. High stromal transforming growth factor β -induced expression is a novel marker of progression and poor prognosis in gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2018, 118(6): 966-974.
- [11] TAURIELLO D V F, PALOMO-PONCE S, STORK D, et al. TGF β drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis[J]. Nature, 2018, 554(7693): 538-543.
- [12] VIALARD C, LARRIVÉE B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: Alternative therapeutic targets[J]. Angiogenesis, 2017, 20(4): 409-426.
- [13] D'ERRICO G, MACHADO H L, SAINZ B. A current perspective on cancer immune therapy: Step-by-step approach to constructing the magic bullet[J]. Clin Transl Med, 2017, 6(1): 3.
- [14] TIAN L, GOLDSTEIN A, WANG H, et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming[J]. Nature, 2017, 544(7649): 250-254.
- [15] BLANK C, MACKENSEN A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: An update on implications for chronic infections and tumor evasion[J]. Cancer Immunol Immunother, 2007, 56(5): 739-745.

收稿日期: 2020-04-26

(本文责编: 李艳芳)