

# 胃癌患者肿瘤浸润淋巴细胞评分的构建及与预后的关系

喻卉<sup>1</sup> 关李稳<sup>1</sup> 刘真义<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**构建胃癌患者肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)评分,并探讨其与患者预后的关系。**方法:**选取 2015 年 3 月—2016 年 3 月进行胃切除手术的患者 523 例,收集胃癌组织标本,采用免疫组化方法对胃癌组织标本的组织芯片中的 6 种淋巴细胞的特征进行分析,依据淋巴细胞特征及其比值分为高表达组和低表达组,通过 ROC 曲线分析不同 TIL 浸润情况患者的生存状态。使用 6 种淋巴细胞的特征及其比值,根据淋巴因子的表达水平构建 TIL 评分,并对其一致性和可靠性进行评估。523 例患者采用计算机产生随机数法以 3 : 1 的比例分为训练集( $n=393$ )和测试集( $n=130$ ),将训练集患者 TIL 评分分为高、低 2 组,探究 TIL 评分与胃癌患者临床病理特征的相关性。对患者进行 5 年随访,通过 Logistic 回归法对训练集患者的独立预后因素进行探讨,构建列线图预测模型,并对模型进行验证。**结果:**CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD20<sup>+</sup>、CD57<sup>+</sup>、FOXP3<sup>+</sup> 浸润免疫细胞和部分临床病理特征之间呈显著负相关性,浸润程度越大,患者的生存率越高。构建的 TIL 评分与胃癌患者临床病理特征之间存在相关性,高 TIL 评分的患者肿瘤相对较小,肿瘤浸润深度相对较浅,淋巴结转移相对较少以及 TNM 分期相对更早,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。单因素和多因素 Logistic 回归分析结果显示,肿瘤大小、TNM 分期、肿瘤分化程度和 TIL 评分均为胃癌患者预后的影响因素( $P<0.05$ ),基于训练集独立预后因素构建的列线图模型具有良好的预测准确性。**结论:**CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD20<sup>+</sup>、CD57<sup>+</sup>、FOXP3<sup>+</sup> 浸润免疫细胞和部分临床病理特征之间呈显著负相关性,通过单一的 TIL 的特征及其比值建立的综合性指标 TIL 评分可用于预测胃癌患者的预后,整合 TIL 评分和临床危险因素构建的列线图预测模型对于胃癌患者的预后具有较高的预测价值。

**[关键词]** 浸润淋巴细胞;胃癌;预后;5 年生存率

**DOI:**10.3969/j.issn.1671-038X.2021.10.08

**[中图分类号]** R473.73 **[文献标志码]** A

## Construction of tumor infiltrating lymphocyte score in patients with gastric cancer and its relationship with prognosis

YU Hui GUAN Liwen LIU Zhenyi

(Department of Gastroenterology, Sanya Central Hospital, Sanya, 572000, China)

Corresponding author: YU Hui, E-mail: 421248209@qq.com

**Abstract Objective:** To construct tumor infiltrating lymphocyte (TIL) score in patients with gastric cancer and explore its relationship with prognosis. **Methods:** We selected 523 patients who underwent gastrectomy from March 2015 to March 2016, collected gastric cancer tissue samples, and analyzed the characteristics of 6 types of lymphocytes in the tissue microarray of gastric cancer tissue samples using immunohistochemical methods. The characteristics of lymphocytes and their ratios were divided into high expression group and low expression group, and the survival status of patients with different TIL infiltration conditions was analyzed by ROC curve. Using the characteristics of the 6 lymphocytes and their ratios, the TIL-score was constructed based on the expression levels of lymphokines, and its consistency and reliability were evaluated. Five hundred twenty-three patients were divided into training set( $n=393$ ) and test set( $n=130$ ) at a ratio of 3 : 1 using computer-generated random number method. The TIL-score was divided into high and low two groups, and the TIL-score and The correlation of clinicopathological characteristics in patients with gastric cancer. The patients were followed up for 5 years, the independent prognostic factors of the training set patients were explored by Logistic regression method, the nomogram prediction model was constructed, and the model was validated. **Results:** There is a significant negative correlation between CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD57<sup>+</sup>, FOXP3<sup>+</sup> infiltrating immune cells and some clinicopathological characteristics. The greater the degree of infiltration, the higher the survival rate of patients. There is a correlation between the constructed TIL-score and the clinicopathological characteristics of gastric cancer patients. Patients with high TIL-score have relatively small tumors, relatively shallow depth of tumor invasion, relatively few lymph node metastases, and relatively earlier TNM staging. Statistically significant( $P<0.05$ ). After 5 years of

<sup>1</sup> 三亚中心医院消化内科(海南三亚,572000)

通信作者:喻卉,E-mail:421248209@qq.com

follow-up, the logistic regression method was used to explore the prognostic factors affecting the five-year survival rate of the patients in the training set. The results of univariate and multivariate analysis showed that the tumor size, TNM stage, tumor differentiation degree and TIL-score were all Independent prognostic factors ( $P < 0.05$ ). The nomogram model constructed based on the independent prognostic factors of the training set has good prediction accuracy. **Conclusion:** There is a significant negative correlation between  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD20^+$ ,  $CD57^+$ ,  $FOXP3^+$  infiltrating immune cells and some clinicopathological characteristics. The comprehensive index TIL-score established by several single TIL characteristics and their ratios can be used to predict gastric cancer. For the prognosis of patients, the nomogram prediction model constructed by integrating TIL-score and clinical risk factors has high predictive value for the prognosis of patients with gastric cancer.

**Key words** tumor infiltrating lymphocyte; stomach cancer; prognosis; five-year survival rate

胃癌是一种预后不良的恶性肿瘤,致死率较高。由于该病预后不良,且影响预后的因素较多,因此寻找准确的胃癌预后指标至关重要<sup>[1-2]</sup>。大量研究显示,肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)与胃癌的预后有着密切的关系<sup>[3-5]</sup>,但是单一的 TIL 预测准确性不高<sup>[6]</sup>,为准确评估胃癌患者预后,本研究对多重标志物进行了综合分析,构建了一套便于临床使用的评估系统,并通过列线图模型分析其对胃癌预后的预测价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月—2016 年 3 月在我院进行胃切除手术的患者 523 例,收集胃癌组织标本。纳入标准:①胃癌患者;②临床资料完整;③年龄  $\geq 18$  岁。排除标准:①患者术前接受过放疗或化疗;②伴其他肿瘤;③伴消化系统疾病;④伴自身免疫性疾病;⑤妊娠期或哺乳期女性。

### 1.2 方法

**1.2.1 组织芯片的构建方法** 收集到的组织在 30 min 内固定在甲醛溶液中,用石蜡包埋,使用苏木精-伊红染色确定病理类型。使用直径为 0.6 mm 的针于每个组织中收集 1 个目标区域,将其嵌入载玻片。

**1.2.2 免疫组化方法** 将组织芯片在 60℃ 的烤箱中放置 2 h,取出后用二甲苯浸泡。脱蜡处理后使用不同浓度的乙醇进行梯度水化处理。后将组织芯片置于枸橼酸修复溶液进行抗原修复,冷却到室温后将组织芯片置于过氧化氢溶液中浸泡 10 min,用磷酸盐缓冲液清洗后放在山羊血清中密封。脱水后自然风干,用中性树脂胶脂封固。用 Aperio ScanScope<sup>AT</sup> 扫描染色组织芯片,选择 3 个不同区域与有核染色细胞与阳性免疫细胞进行对照。

### 1.3 训练集与测试集分组

对 523 例患者采用计算机产生随机数法以 3:1 的比例分为训练集(393 例)和测试集(130 例),分别用于构建胃癌患者预后预测模型和验证模型预测效能,2 组患者性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 训练集与测试集患者一般资料比较

组别	例数	男	年龄/岁	BMI
训练集	393	183(46.56)	51.39±6.99	23.40±3.10
测试集	130	64(49.23)	40.83±6.84	22.90±3.64
$\chi^2/t$		0.279	0.796	1.179
$P$		>0.05	>0.05	>0.05

### 1.4 随访

采用电话查询、门诊复查、病历查询等方式对患者随访 5 年,每 3 个月一次,随访终点为患者死亡,无失访病例,随访率为 100%。

### 1.5 统计学分析

利用 SPSS 23.0 统计软件进行数据统计,计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用  $t$  检验;计数资料使用例(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 回归模型分析预后的影响因素,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胃癌患者的临床病理特征

采用免疫组化方法对 523 个胃癌组织标本的组织芯片中的 6 种淋巴细胞的特征( $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD20^+$ 、 $CD57^+$ 、 $FOXP3^+$ )进行分析,将淋巴细胞特征及其比值分为高表达组和低表达组,见图 1。通过 ROC 曲线分析不同 TIL 浸润情况患者的生存状态,采用最大约登指数作为指标截断值,见表 2。

### 2.2 TIL 和临床病理特征之间的相关性

$CD3^+$  的浸润程度与肿瘤大小、肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及 TNM 分期呈负相关; $CD4^+$  的浸润程度与淋巴结转移和 TNM 分期呈负相关; $CD8^+$  的浸润程度与肿瘤浸润深度和 TNM 分期呈负相关; $CD20^+$  的浸润程度与肿瘤大小、肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及 TNM 分期呈负相关; $CD57^+$  的浸润程度与肿瘤大小、肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及 TNM 分期呈负相关; $FOXP3^+$  的浸润程度与肿瘤大小呈负相关,见表 3。

### 2.3 TIL 评分的构建

使用 6 种淋巴细胞的特征及其比值,根据建模

组数据建立了 LASSO 逻辑回归模型。选择的惩罚因子  $\lambda$  为 0.0251,  $\log(\lambda) = -3.6848$ , 根据淋巴因子的表达水平构建评分公式: TIL 评分 =  $-0.08364 + 0.40752(CD8^+) + 0.37895(CD3^+) - 0.89461(FOXP3^+) + 0.62874(CD57^+) + 0.8139(CD4^+ : CD3^+) + 0.65063(CD20^+) - 1.6078(CD8^+ : CD20^+) + 1.24724(CD8^+ : CD57^+) +$

$0.53658(CD3^+ : FOXP3^+)$ , 各淋巴因子的低浸润水平赋值为 0, 高浸润水平赋值为 1。

### 2.4 TIL 评分一致性和可靠性评估

按照 TIL 评分系统对 326 例胃癌患者进行评分, TIL 评分系统的评分组内相关系数(ICC)和 Kappa 值分别为 0.989 和 0.974, 提示该评分系统有良好的一致性和可靠性, 见表 4。

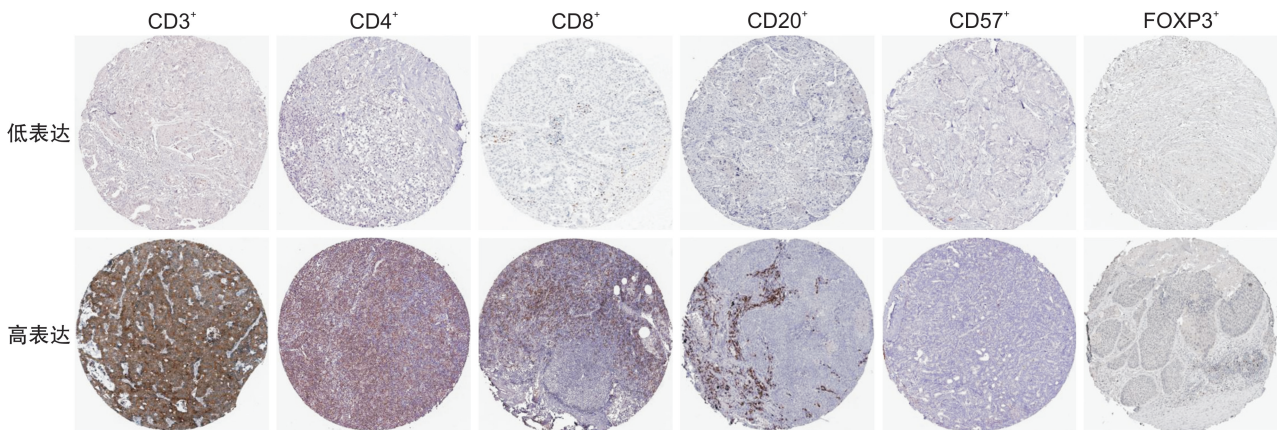


图 1 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD20<sup>+</sup>、CD57<sup>+</sup>、FOXP3<sup>+</sup> 免疫染色的代表性图片

表 2 6 种淋巴细胞特征及其比值进行的 ROC 分析

因素	死亡	存活	AUC	截断值	特异度	敏感度	约登指数
CD3 <sup>+</sup> 浸润程度(平方毫米细胞数)	247	276	0.601	183.246	0.617	0.623	0.214
CD4 <sup>+</sup> 浸润程度(平方毫米细胞数)	247	276	0.439	98.135	0.522	0.385	0.124
CD8 <sup>+</sup> 浸润程度(平方毫米细胞数)	247	276	0.463	197.796	0.277	0.608	0.138
CD20 <sup>+</sup> 浸润程度(平方毫米细胞数)	247	276	0.573	243.093	0.543	0.585	0.119
CD57 <sup>+</sup> 浸润程度(平方毫米细胞数)	247	276	0.527	67.500	0.735	0.391	0.107
FOXP3 <sup>+</sup> 浸润程度(平方毫米细胞数)	247	276	0.532	21.535	0.716	0.375	0.063
CD4 <sup>+</sup> : CD3 <sup>+</sup>	247	276	0.540	1.080	0.228	0.853	0.077
CD4 <sup>+</sup> : CD8 <sup>+</sup>	247	276	0.548	0.280	0.550	0.579	0.132
CD4 <sup>+</sup> : CD20 <sup>+</sup>	247	276	0.513	0.178	0.347	0.723	0.070
CD4 <sup>+</sup> : CD57 <sup>+</sup>	247	276	0.564	0.793	0.563	0.570	0.120
CD4 <sup>+</sup> : FOXP3 <sup>+</sup>	247	276	0.543	0.684	0.857	0.253	0.092
CD3 <sup>+</sup> : CD20 <sup>+</sup>	247	276	0.530	0.613	0.404	0.681	0.075
CD3 <sup>+</sup> : CD57 <sup>+</sup>	247	276	0.527	1.134	0.706	0.399	0.103
CD3 <sup>+</sup> : FOXP3 <sup>+</sup>	247	276	0.634	0.214	0.667	0.546	0.215
CD8 <sup>+</sup> : CD3 <sup>+</sup>	247	276	0.516	3.948	0.924	0.159	0.055
CD8 <sup>+</sup> : CD20 <sup>+</sup>	247	276	0.536	0.269	0.213	0.887	0.109
CD8 <sup>+</sup> : CD57 <sup>+</sup>	247	276	0.523	1.349	0.749	0.361	0.095
CD8 <sup>+</sup> : FOXP3 <sup>+</sup>	247	276	0.494	2.905	0.193	0.863	0.048
CD20 <sup>+</sup> : CD57 <sup>+</sup>	247	276	0.552	0.579	0.864	0.349	0.102
CD20 <sup>+</sup> : FOXP3 <sup>+</sup>	247	276	0.542	0.870	0.891	0.191	0.072
FOXP3 <sup>+</sup> : CD57 <sup>+</sup>	247	276	0.518	0.125	0.801	0.282	0.063



表 4 患者 TIL 评分及各变量 ICC 和 Kappa 值

变量	ICC	95%CI	Kappa	95%CI
CD8 <sup>+</sup>	0.934	0.912~0.963	0.913	0.863~0.933
CD3 <sup>+</sup>	0.921	0.901~0.954	0.924	0.892~0.947
FOXP3 <sup>+</sup>	0.933	0.893~0.956	0.927	0.903~0.951
CD57 <sup>+</sup>	0.956	0.903~0.973	0.943	0.911~0.969
CD20 <sup>+</sup>	0.939	0.914~0.964	0.936	0.908~0.959
CD4 <sup>+</sup> : CD3 <sup>+</sup>	0.927	0.896~0.957	0.945	0.921~0.961
CD8 <sup>+</sup> : CD20 <sup>+</sup>	0.914	0.882~0.943	0.919	0.872~0.936
CD8 <sup>+</sup> : CD57 <sup>+</sup>	0.942	0.902~0.955	0.889	0.843~0.924
CD3 <sup>+</sup> : FOXP3 <sup>+</sup>	0.967	0.931~0.987	0.937	0.902~0.977
TIL 评分	0.989	0.944~0.998	0.974	0.932~0.989

2.5 TIL 评分与胃癌患者临床病理特征的相关性研究

以 ROC 曲线最大约登指数为截断值(TIL 评分=0.3657,约登指数=0.4831),将 TIL 评分分

为高、低 2 组。在训练集 393 例患者中,高 TIL 评分的患者肿瘤相对较小,肿瘤浸润深度相对较浅,淋巴结转移相对较少以及 TNM 分期相对更早,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 5。

表 5 训练集胃癌患者 TIL 评分与临床病理特征的相关性

例(%)

临床病理特征	训练集( $n=393$ )		$\chi^2$	$P$
	低-TIL( $n=204$ )	高-TIL( $n=189$ )		
性别			0.673	0.412
男	118(57.84)	117(61.90)		
女	86(42.16)	72(38.10)		
年龄/岁			0.040	0.841
<60	94(46.08)	89(47.24)		
$\geq 60$	110(53.92)	100(52.76)		
肿瘤大小/cm			60.982	<0.001
<4	61(30.37)	131(69.29)		
$\geq 4$	143(69.63)	58(30.71)		
肿瘤浸润深度			63.118	<0.001
T1+T2	42(20.75)	113(59.84)		
T3+T4	162(79.25)	76(40.16)		
淋巴结转移			70.513	<0.001
N0	53(25.93)	129(68.25)		
N1+N2+N3	151(74.07)	60(31.75)		
远处转移			0.782	0.377
M0	166(81.48)	147(77.78)		
M1	38(18.52)	42(22.22)		
TNM 分期			68.280	<0.001
I+II	65(31.85)	125(66.14)		
III+IV	139(65.15)	64(33.86)		
肿瘤分化程度			0.931	0.851
高中分化	98(48.15)	100(52.76)		
低未分化	106(51.85)	89(47.24)		
癌胚抗原/(ng·mL <sup>-1</sup> )			59.293	0.080
<5	144(70.37)	148(78.74)		
$\geq 5$	60(29.63)	41(21.26)		

### 2.6 胃癌患者预后列线图的构建和验证

通过 Logistic 回归法对训练集患者的独立预后因素进行探讨,单因素和多因素分析结果显示,肿瘤大小、TNM 分期、肿瘤分化程度和 TIL 评分为独立预后因素,见表 6。基于训练集独立预后因

素构建列线图模型,肿瘤大小积分为 37.5 分、TNM 分期积分为 56.3 分、肿瘤分化程度积分为 55.09 分、TIL 评分积分为 79.65 分。4 项总分为 228.54 分,患者 5 年生存率为 48.65%,见图 2。

表 6 训练集患者的 Logistic 回归模型独立预后因素分析

自变量	单因素分析		多因素分析	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
年龄	0.615(0.197~1.381)	0.012	2.985(1.352~6.543)	0.124
肿瘤大小	0.345(0.132~0.868)	0.019	1.005(0.007~1.872)	0.003
肿瘤浸润深度	1.431(1.066~1.951)	0.018	0.673(0.457~0.898)	0.236
TNM 分期	0.886(0.826~0.949)	<0.001	0.231(0.084~0.691)	0.036
肿瘤分化程度	0.598(0.315~0.945)	0.023	0.702(0.415~0.948)	0.019
TIL 评分	1.047(0.823~1.316)	0.027	0.893(0.618~1.479)	<0.001

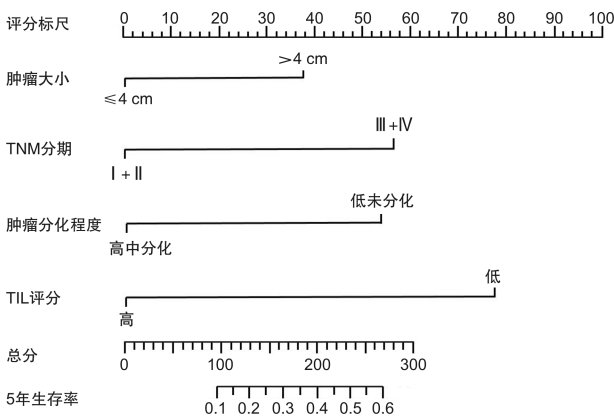


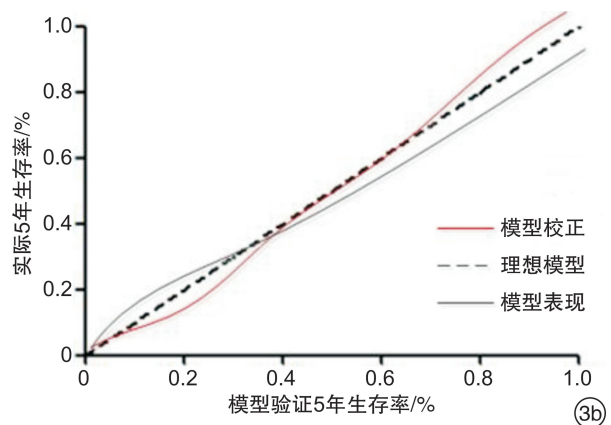
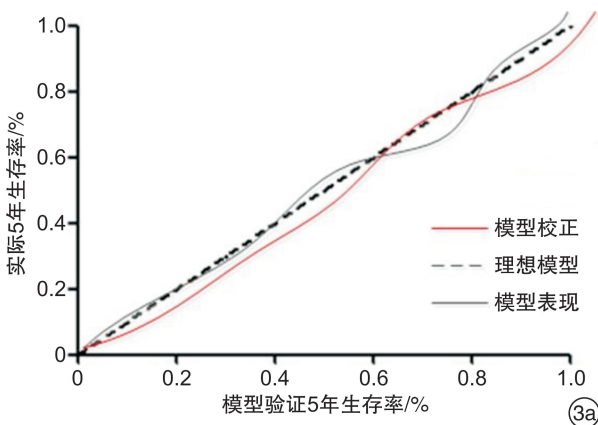
图 2 预测胃癌患者预后的列线图模型

对本研究建立的列线图模型的校准度和有效性进行评价,训练集的 C-index 值为 0.865(95%CI 0.683~0.973),测试集 C-index 值为 0.857(95%CI 0.640~0.912)。校准图中实际曲线与理想曲线较为贴合,见图 3。ROC 曲线显示训练集 AUC

为 0.874,预测准确度为 88.96%,测试集 AUC 为 0.883,预测准确度为 87.94%,2 组患者 AUC 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见图 4。

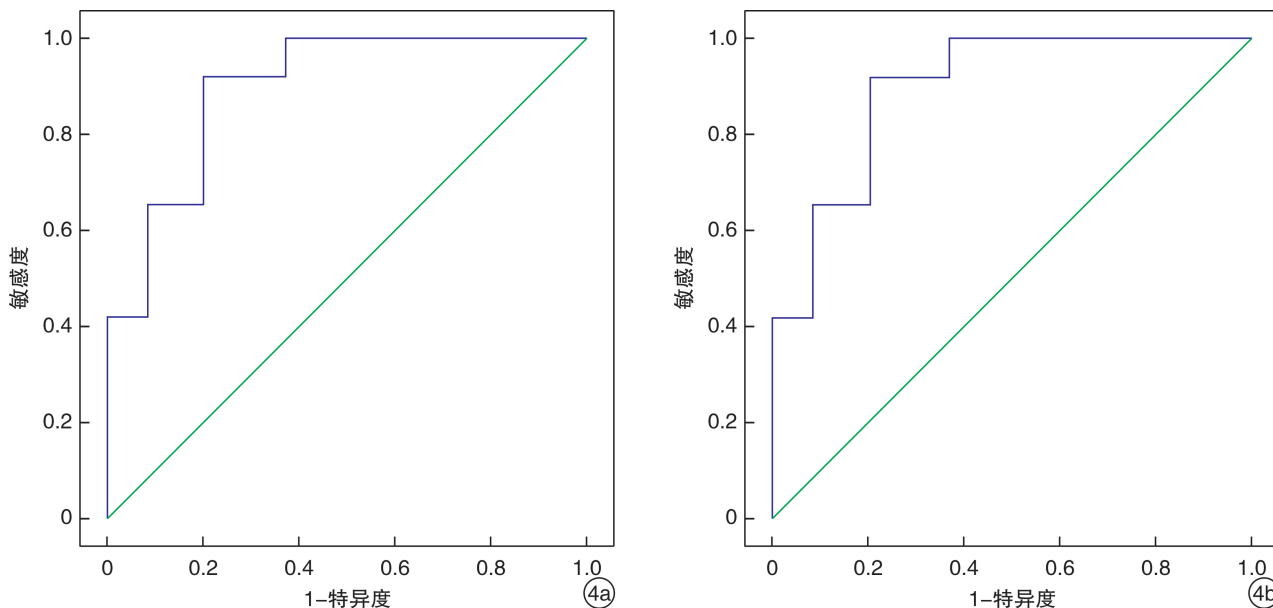
### 3 讨论

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,发病率较高且预后不良<sup>[7-9]</sup>。临床上治疗胃癌的方式主要有手术治疗、化疗、靶向治疗等,其中手术切除是最有效的治疗方式<sup>[10]</sup>。在临床实践中,对胃癌患者预后的预测主要通过术前 CT 检查和术后病理分期确定<sup>[11]</sup>。然而有研究表明,经根治性手术治疗的胃癌患者预后具有明显差异<sup>[12]</sup>,目前的病理分期系统不能完全满足准确预测胃癌患者预后的要求<sup>[13]</sup>。因此,寻找更准确地预测指标对预测胃癌患者预后具有重要意义。近年来,宿主肿瘤局部免疫反应逐渐成为热点研究,该反应主要由肿瘤浸润免疫细胞参与,而 TIL 是肿瘤浸润免疫细胞的主要组成部分<sup>[14]</sup>。



3a: 训练集列线图模型校准图;3b: 测试集列线图模型校准图。

图 3 列线图模型校准图



4a:训练集列线图模型 ROC 曲线;4b:测试集列线图模型 ROC 曲线。

图 4 列线图模型的 ROC 曲线

TIL 是从肿瘤组织中分离出的一种异质性的淋巴细胞群体,由 T 细胞、B 细胞以及 NK 细胞组成,多项研究表明 TIL 与胃癌预后相关<sup>[15-16]</sup>。T 细胞被认为是最主要的免疫效应细胞,T 细胞浸润的程度高的患者相比于浸润程度低的患者有着更长的生存时间<sup>[17-18]</sup>。Rosso 等<sup>[19]</sup>的研究结果中显示,浸润程度高的肿瘤浸润 NK 细胞为胃癌的独立保护因子。Lee 等<sup>[20]</sup>的研究表明,CD20<sup>+</sup>B 细胞与胃癌患者的预后有着密切的关系。此外,不同 TIL 的比值同样影响着胃癌的预后,以上研究结果提示单一的 TIL 对于胃癌患者预后的预测价值有限。在本研究中,我们采用免疫组化方法检测了 523 个胃癌组织标本的组织芯片中的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD20<sup>+</sup>、CD57<sup>+</sup>、FOXP3<sup>+</sup> 细胞的浸润情况,通过相关性分析可知,CD3<sup>+</sup> 细胞浸润程度高的患者相比于浸润程度低的患者,肿瘤更小、肿瘤浸润深度更浅,而且不容易出现淋巴结转移,此外,胃癌晚期患者的 CD3<sup>+</sup> 细胞浸润程度明显低于早期患者,这与之前的报道内容一致<sup>[21]</sup>。CD4<sup>+</sup> 细胞浸润程度低的患者易出现淋巴结转移,而且 TNM 分期较晚,CD4<sup>+</sup> T 细胞可分泌多种白细胞介素,参与肿瘤的细胞及体液免疫<sup>[22]</sup>。CD8<sup>+</sup> 细胞浸润程度高的患者瘤浸润深度较浅,且 TNM 分期较早,CD8<sup>+</sup> 细胞在肿瘤微环境中为高度繁殖,毒性 T 细胞从 CD8<sup>+</sup> 细胞分化,直接作用于肿瘤细胞,造成肿瘤细胞的伤害和抑制<sup>[23]</sup>。CD20<sup>+</sup> 和 CD57<sup>+</sup> 细胞的浸润程度高的患者,有相对较小的肿瘤,相对较浅的浸润深度,相对较早的 TNM 分期,淋巴结转移出现的概率较低,并且 CD20<sup>+</sup> 细胞作为抗原提呈细胞,将信息提交给 T 细胞,CD57<sup>+</sup> 细胞的作用类似于

CD8<sup>+</sup> 细胞,对肿瘤细胞进行直接清除<sup>[24]</sup>。有研究显示 FOXP3<sup>+</sup> 的表达与胃癌的分化程度有关,但关于其在胃癌中的作用仍不明确<sup>[25]</sup>。在本研究中,FOXP3<sup>+</sup> 的浸润程度仅与肿瘤大小相关,与患者的生存率无明显关系。

为了更好地探究 TIL 与胃癌预后的关系,本研究使用 6 种淋巴细胞的特征及其比值,根据建模组数据建立了 LASSO 逻辑回归模型,根据淋巴因子的表达水平构建 TIL 评分。为了提高该评分系统的准确性,以 CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD57<sup>+</sup> 细胞以及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>/CD57<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>/FOXP3<sup>+</sup> 作为保护因素,FOXP3<sup>+</sup> 细胞以及 CD4<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup> 为危险因素,结果与既往研究相符<sup>[26-27]</sup>,按照 TIL 评分系统对 326 例胃癌患者进行评分,TIL 评分系统的 ICC 和 Kappa 值分别为 0.989 和 0.974,提示该评分系统具有良好的一致性和可靠性。本研究进一步探讨了 TIL 评分与胃癌患者临床病理特征的相关性,结果显示 TIL 评分的水平与患者肿瘤浸润深度、淋巴结转移、肿瘤大小以及 TNM 分期有关。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析结果表明,肿瘤大小、分化状态、TNM 分期和 TIL 评分均为影响胃癌患者预后的因素,据此构建了列线图预测模型,通过 ROC 曲线可知该模型训练集的 AUC 为 0.874,预测准确度为 88.96%,测试集 AUC 为 0.883,预测准确度为 87.94%,提示该模型具有良好的预测价值,可有效协助临床医师为肺癌患者制定个体化的治疗方案,以提高其治疗预后水平。

综上所述,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD20<sup>+</sup>、

CD57<sup>+</sup>、FOXP3<sup>+</sup> 浸润免疫细胞和部分临床病理特征之间呈显著负相关性,通过单一的 TIL 的特征及其比值建立的综合性指标 TIL 评分可用于预测胃癌患者的预后,通过整合 TIL 评分和临床危险因素构建的列线图预测模型,对于胃癌患者的预后具有较高的预测价值。

### 参考文献

- [1] 徐策.腹腔镜与开腹胃癌根治术治疗早期胃癌的预后与生存率分析[J].中国现代普通外科进展,2019,22(6):450-453.
- [2] 朱思莹,冀明.早期胃癌的规范化诊断和治疗[J].中华内科杂志,2020,59(3):236-239.
- [3] Hu K,Wang S,Wang Z,et al. Clinicopathological risk factors for gastric cancer:a retrospective cohort study in China[J]. BMJ Open,2019,9(9):e030639.
- [4] Park JH,Jeone GH,Lee KS,et al. Genetic variations in MicroRNA genes and cancer risk:A field synopsis and metanalysis[J]. Eur J Clin Invest,2020,50(4):e13203.
- [5] Liu W,Li Y,Feng S,et al. MicroRNA-760 inhibits cell viability and migration through down-regulating BST2 in gastric cancer[J]. J Biochem,2020,168(2):159-170.
- [6] Ge L,Wang Y,Duan QH,et al. MicroRNA-760 acts as a tumor suppressor in gastric cancer development via inhibiting G-protein-coupled receptor kinase interacting protein-1 transcription[J]. World J Gastroenterol,2019,25(45):6619-6633.
- [7] 马颖才,王亚平,刘芝兰,等.血清学检测联合胃镜检查在青海胃癌高发地区早期胃癌筛查中的价值研究[J].中华消化内镜杂志,2020,37(2):88-93.
- [8] 杨之洵,郑荣寿,张思维,等.中国胃癌发病趋势及预测[J].中国肿瘤,2019,28(5):321-326.
- [9] 林建贤,黄昌明,郑朝辉,等.腹腔镜胃癌根治术的临床疗效分析(附 4435 例报告)[J].中华消化外科杂志,2019,18(3):235-243.
- [10] Parvae P,Sarmadian H,Khansarinejad B,et al. Plasma level of MicroRNAs,MiR-107,MiR-194 and MiR-210 as potential biomarkers for diagnosis intestinal-type gastric cancer in human[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2019,20(5):1421-1426.
- [11] Chen XM,Yokose C,Rai SK,et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends:The National Health and Nutrition Examination Survey,2007-2016[J]. Arthritis Rheumatol,2019,71(6):991-999.
- [12] Shams R,Saberi S,Zali M,et al. Identification of potential microRNA panels for pancreatic cancer diagnosis using microarray datasets and bioinformatics methods[J]. Sci Rep,2020,10(1):7559.
- [13] Zeng W,Zhang S,Yang L,et al. Serum miR-101-3p combined with pepsinogen contributes to the early diagnosis of gastric cancer[J]. BMC Med Genet,2020,21(1):28.
- [14] Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Diagnostic performance of serum pepsinogen assay for the prediction of atrophic gastritis and gastric neoplasms:Protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore),2019,98(4):e14240.
- [15] Zhou B, Zhou Z, Chen Y, et al. Plasma proteomics-based identification of novel biomarkers in early gastric cancers[J]. Clin Biochem,2020,76:5-10.
- [16] Shen Q, Polom K, Williams C, et al. A targeted proteomics approach reveals a serum protein signature as diagnostic biomarker for resectable gastric cancer[J]. Bio Med,2019,44:322-333.
- [17] Kanzaki H, Kawahara Y, Okada H. The color difference between differentiated early gastric cancer and suspicious mucosal areas on linked color imaging[J]. Digestion,2020,101(1):25-30.
- [18] Kim TY, Yi NH, Hwang JW, et al. Morphologic pattern analysis of submucosal deformities identified by endoscopic ultrasonography for predicting the depth of invasion in early gastric cancer[J]. Surg Endosc,2019,33(7):2169-2180.
- [19] Rosso D, Rigueir MP, Kassab P, et al. Correlation of natural killer cells with the prognosis of gastric adenocarcinoma[J]. Arq Bras Cir Dig,2012,25(2):114-117.
- [20] Lee JH, Kim YJ, Kim YW, et al. Spotting malignancies from gastric endoscopic images using deep learning[J]. Surg Endosc,2019,33(11):3790-3797.
- [21] Wu L, Zhou W, Wan X, et al. A deep neural network improves endoscopic detection of early gastric cancer without blind spots[J]. Endoscopy,2019,51(6):522-531.
- [22] Li L, Kang D, Huang Z, et al. Multimodal multiphoton imaging for label-free monitoring of early gastric cancer[J]. BMC Cancer,2019,19(1):295.
- [23] Alarcón-Millán J, Martínez-Carrillo DN, Peralta-Zaragoza O, et al. Regulation of GKN1 expression in gastric carcinogenesis:a problem to resolve(Review)[J]. Int J Oncol,2019,55(3):555-569.
- [24] Rosso D, Rigueir MP, Kassab P, et al. Correlation of natural killer cells with the prognosis of gastric adenocarcinoma[J]. Arq Bras Cir Dig,2012,25(2):114-117.
- [25] Zhang L, Xu J, Zhang X, et al. The Role of Tumoral FOXP3 on Cell Proliferation, Migration, and Invasion in Gastric Cancer[J]. Cell Physiol Biochem,2017,42(5):1739-1754.
- [26] Liu K, Yang K, Wu B, et al. Tumor-Infiltrating Immune Cells Are Associated With Prognosis of Gastric Cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94 (39): e1631.
- [27] A Bispecific Antibody for MUC16 and CD3 Has Pre-clinical Antitumor Activity[J]. Cancer Discov,2019,9(8):994.