

# 北京大学肿瘤医院沈琳教授团队两项胃癌研究结果公布 独创二维空间分析 助力免疫治疗决策

医师报讯 (通讯员 陈杨 郑科人) 近日,北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科沈琳教授团队在国际权威学术期刊《自然-通讯》发表的一项研究显示,通过肿瘤免疫微环境的多维分析,特别是根据原位肿瘤空间特征进行了独创性二维空间分析,可构建预测胃癌免疫治疗反应的模型,为了解肿瘤免疫景观以及预判肿瘤免疫治疗疗效提供重要依据。该研究陈杨、郑科人、孙宇、章程为论文共同第一作者,沈琳教授为论文通讯作者。(Nature Commun.8月18日在线版)



沈琳教授

胃癌是世界上第五大高发癌症,也是癌症相关死亡的第二大原因,超过47%的病例发生在中国。抗PD-1/PD-L1免疫疗法在胃癌中应用广泛,已改变了胃癌治疗的格局。由于单一的生物标志物在个体水平上的预测结果受限,目前无法确定抗PD-1/PD-L1免疫疗法的受益人群。精准预测胃癌免疫治疗疗效,是亟待解决的临床问题。以往的研究发现,肿瘤免疫微环境中免疫细胞的浸润类型、空间分布极大地影响肿瘤治疗疗效,但目前认识尚浅。

## 免疫微环境存在异质性

沈琳教授团队基于胃癌临床队列,采用多重免疫组织化学(m-IHC,包括T/B细胞,巨噬细胞,免疫检查点PD-1,PD-L1,CTLA-4,TIM-3,LAG-3等)结合数字图像分析和机器学习来识别胃癌临床标本

中的肿瘤浸润免疫细胞(TIIC)特征,该特征在识别免疫治疗获益人群方面具有良好的表现。

m-IHC优势巨大,能够原位标记单个肿瘤细胞和免疫细胞的相对空间位置。在这项研究中,沈琳教授团队在胃癌原发灶中进行了肿瘤免疫微环境检测分析,m-IHC染色分析了80个福尔马林固定石蜡包埋标本中免疫细胞的密度和空间位置。

首先,病理学家根据组织切片HE染色,勾画肿瘤核心(TC)区域。利用监督图像分析系统,基于机器学习将每张图像分为肿瘤和间质区域。细胞分割显示细胞核、细胞质和膜状轮廓。细胞表型数据是基于所有标记的阳性强度得到的(图1)。

随后,研究团队在单细胞水平上分析了TIIC,并对26个主要免疫细胞亚群进行了表征分析,发现不同胃癌亚型中TIIC的浸润情况不同。如

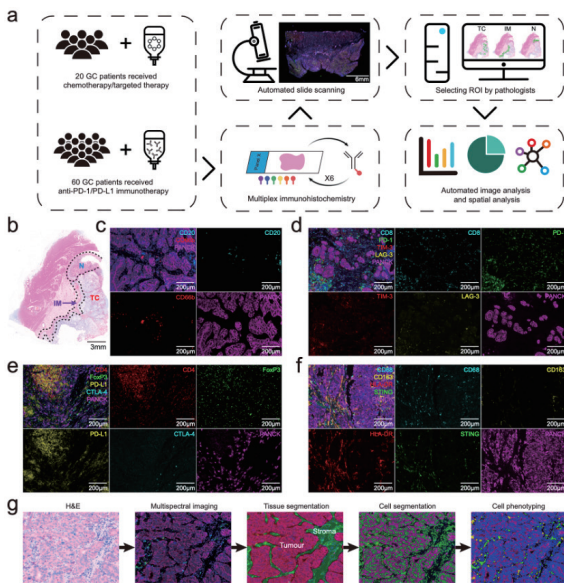


图1 胃癌组织中肿瘤浸润性免疫细胞的鉴定和表征

CD68<sup>+</sup>巨噬细胞在TC中比浸润前缘(IM)显著高富集;而CD20<sup>+</sup>B细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞表现出相反的特征,这表明胃癌肿瘤微环境中免疫细胞分布存在异质性。

## 开创性建立有效评分参数

沈琳教授团队还独创性地评估了肿瘤细胞与

免疫细胞之间邻近性的临床意义。研究者团队开创性地建立了“有效评分”参数:通过一定半径范围内中心细胞和周围细胞的配对数除以整个视野上的中心细胞总数计算得到。很大程度上保留了肿瘤微环境空间特征(在引入的定义距离标准内)。因此,根据该公式,

有效得分越高,说明在一定距离内,免疫细胞周围的肿瘤细胞密度越高,则更可能发挥其抗肿瘤的作用。

研究人员进一步基于免疫细胞亚型及其空间结构,通过四种机器学习模型计算训练和验证队列的曲线下面积(AUC)。四种算法在验证队列中均取得了较高的AUC,表明肿瘤浸润免疫细胞特征可以良好预测免疫治疗的反应。

## CLDN18.2 胃癌治疗新靶标

除此之外,沈琳教授团队也对胃癌有前景的新型治疗靶点CLDN18.2进行了相关探索。基于CLDN18.2的表达强度对于胃癌肿瘤微环境进行了详细的分析,包括免疫细胞密度以及二维空间分布。研究提示,CLDN18.2阳性肿瘤细胞具有更多可以发挥T细胞效应的CD8及CD4,或可协助CAR-T细胞发挥

杀伤作用,为CLDN18.2阳性胃癌的精准免疫治疗方案提供了数据支撑。郑科人、陈杨为该论文共同第一作者,章程、沈琳教授为论文通讯作者。(BMC Med.7月11日在线版)

这两项研究通过定量方法,提取多维度胃癌微环境免疫特征,对肿瘤免疫微环境,特别是原位肿瘤空间特征进行了独创性二维空间分析,为了解肿瘤免疫景观以及预判肿瘤免疫治疗疗效提供重要数据。研究提高了对胃癌免疫特征的认识,为制定免疫治疗方案提供依据。团队目前正在进行肿瘤免疫微环境三维结构深度分析,助力临床决策。



关联阅读全文  
扫一扫

## 复旦大学附属中山医院许剑民团队新研究柳叶刀子刊发布 机器人和传统腹腔镜手术相比的八大优势

医师报讯 (融媒体记者 王丽娜) 近日,两个比较直肠癌手术方式的研究进入读者视野。复旦大学附属中山医院许剑民团队牵头国内11家医院,比较了机器人和传统腹腔镜手术在中低位直肠癌患者中的手术质量和长期肿瘤学结果。本次发布了次要终点研究结果,研究表明,机器人手术具有更好的肿瘤切除质量,手术创伤更小,术后恢复更好。(Lancet Gastr& Hepat.9月7日在线版)



许剑民教授

腹腔镜手术是公认的结肠癌治疗方法。但其用于直肠癌是有争议的。既往研究表明,尽管长期肿瘤学结果相似,腹腔镜与开放手术相比并未达到病理性肿瘤根治性的非劣效性,且可能导致更多直肠系膜切除不完全。

直肠癌机器人的长

期肿瘤学结果,在小规模队列研究中未发现机器人手术和腹腔镜手术之间存在显著差异,迄今为止尚未报告任何随机对照试验。

许剑民教授领衔的研究是第一个专注于机器人手术的长期肿瘤学结果的随机对照试验。研究对机器人手术组587

例患者和腹腔镜手术组584例患者进行分析,结果显示,机器人手术比传统腹腔镜手术在肉眼完全切除率、术后阳性环切缘比、术后胃肠道恢复及住院时间、腹会阴切除、中转开放手术次数、失血量、术中并发症、术后30d并发症等8个方面具有显著优势。

## 福建医科大学附属协和医院池畔领衔新研究JAMA子刊发布 腹腔镜保肛率及术后恢复优于开放手术

医师报讯 (融媒体记者 王丽娜) 近日,福建医科大学附属协和医院池畔教授牵头全国22家三级医院开展的临床研究发布。对比了腹腔镜辅助与开腹手术在低位直肠癌的应用效果,短期结果显示,对于低位直肠癌患者,由经验丰富的外科医生进行的腹腔镜手术可获得与开放手术相当的病理学结果,且具有更高的肛门括约肌保留率和良好的术后恢复(JAMA Onco.9月15日在线版)。目前,该研究只发表了次要短期结果,长期结果如何,还需拭目以待。



池畔教授

迄今为止,关于低位直肠癌腹腔镜手术的肿瘤学安全性尚缺乏高级别的循证医学证据。池畔教授领导的LASRE研究是全球第一项仅针对低位直肠癌患者进行腹腔镜手术安全性评价的前瞻性、多中心、随机对照临床试验。该研究历时10年,

在全国22个研究中心的通力协作下,共入组1070例患者,其中1039例患者纳入改良意向性分析。短期结果显示,对于低位直肠癌患者,由经验丰富的外科医生进行的腹腔镜手术可获得与开放手术相当的病理学结果(包括完整全直肠系

膜切除率、远切端切缘阴性率、环周切缘阴性率及淋巴结清扫数目),并且具有更高的肛门括约肌保留率和良好的术后恢复。该研究结果从短期疗效上证明了腹腔镜手术应用于低位直肠癌的肿瘤学安全性。远期预后结果正在撰写中。