

Article

Density of tertiary lymphoid structures and their correlation with prognosis in non-small cell lung cancer.

Xin S, Wen S, He P, et al. Front Immunol. 2024 Aug 13;15:1423775.

はじめに：Tertiary lymphoid structures(3次リンパ様構造以下TLS)は腫瘍免疫微小環境(tumor immune microenvironment, TIME)において、中心にCD20陽性B細胞のcolonyをCD3陽性T細胞が取り囲みさらに周囲にマクロファージや樹状細胞、間質細胞や高内皮血管から構成される組織であり、種々の癌で認められる。その出現数の多寡、出現部位が種々の癌の臨床病理学的特徴と関係するという多くの報告があるが、癌腫によってその特徴は異なっている。筆者は非小細胞肺癌におけるTLSについて詳細に検討した。

対象：82例の外科的に切除された非小細胞肺癌。患者背景は女/男：29/53、喫煙/非喫煙：31/51、腺癌/扁平上皮癌：59/23、TNM stage (I/II/III):45/20/17

方法：FFPE, whole sectionを用いてCD3, CD8, CD20, CD21, CD47, CD68の免疫組織化学を行った。

結語：TLSは非小細胞肺癌においても高率に認められた。しかし、領域による数の違いがあった。最も多く認められ他領域はITであったが、臨床病理学的背景、特に予後と関連したのはIM領域のTLS数であり、E-TLS高値例は予後不良であった。これは腫瘍先進部における免疫担当細胞の増加によって引き起こされたTLS maturationの阻害のためであろう筆者は述べている。

Take home message

- ・TIMEにおいてTLSは腫瘍の進展に重要な役割を果たしているが、その作用は領域により異なっている

(文責：柳川直樹)

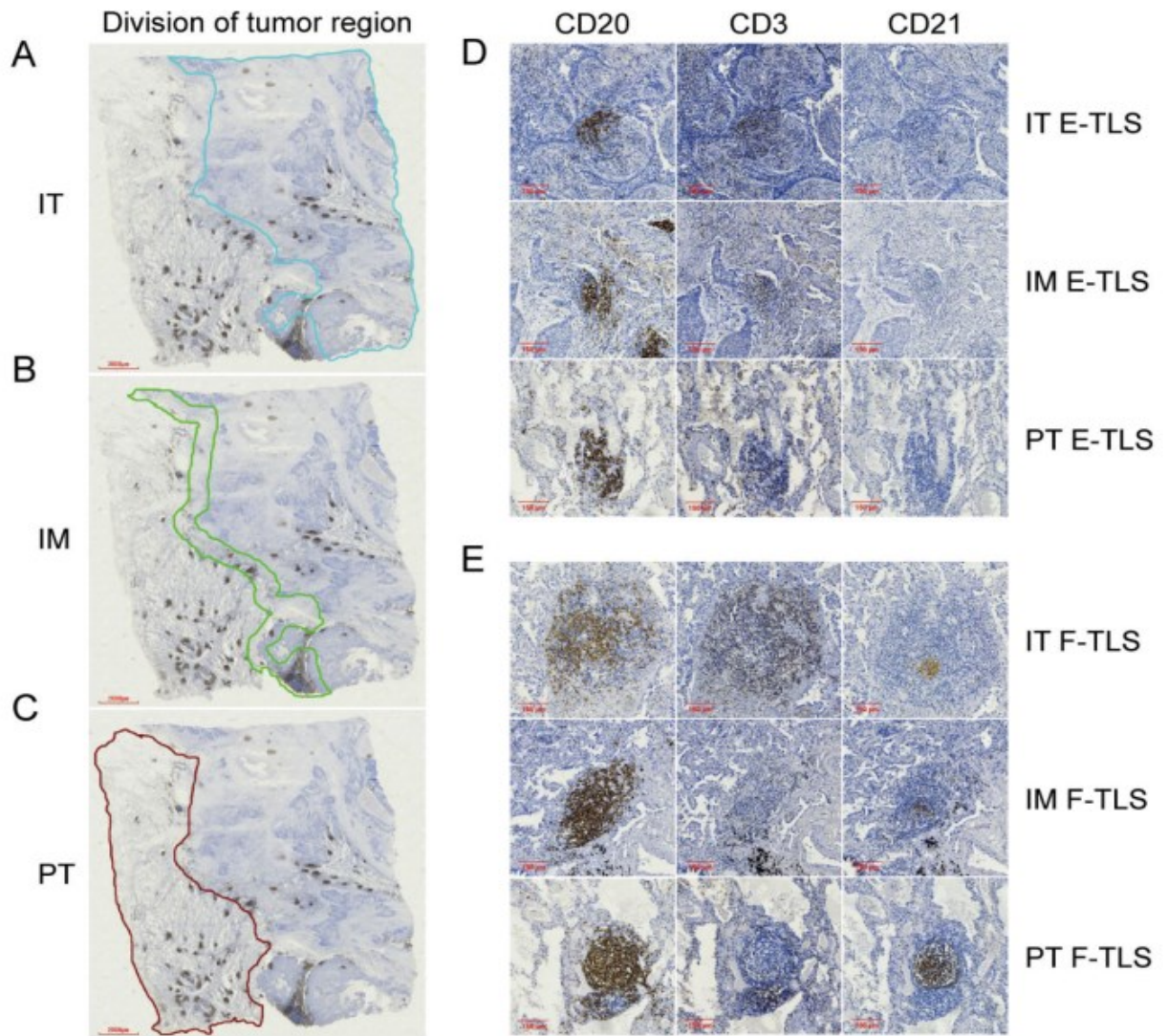


FIGURE 1

TLSは連続切片で集簇したCD3/CD20染色がみられたものとした。1つでもあればその症例は陽性とした。

1mm²あたりのTLSが数えられた。

CD21染色はPrimary TLSかSecondary TLSかを調べるために使われた。

上記左図： Intratumoral (IT), Invasive margin (IM), peritumoral (PT)と領域をわけてcountした。

CD3, CD20, CD8, CD68は200倍、5視野でcountされた。

CD47:CD47を高発現する腫瘍細胞はマクロファージ受容体と結合し免疫応答から回避できるように誘導される。このCD47はH scoreにて計測された。

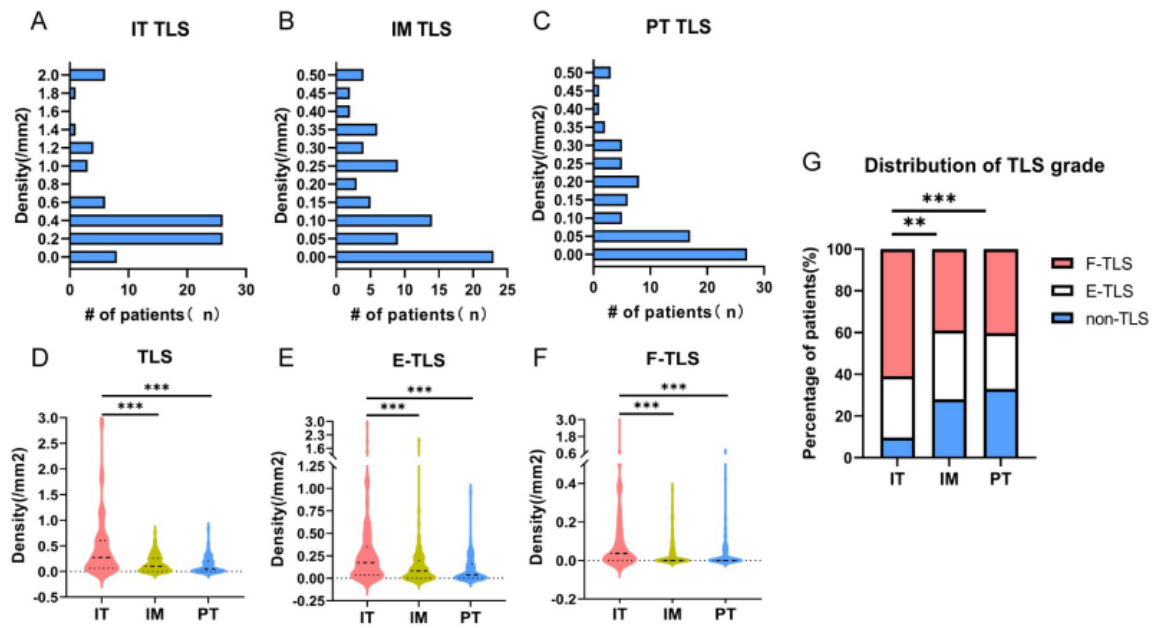


FIGURE 2

TLSの陽性率はIT領域（90.2%, 74/82）がIM領域(72%, 59/82), PT領域(67.1%, 55/82)より有意に高値であり、平均TLS数もIT領域で高かった。またIT領域ではF-TLSの割合がIM, PT領域より高かった。

TABLE 2 Relationship between clinicopathologic characteristics and density of TLS in NSCLC patients.

Clinical features		Density of IT TLS (/mm ²)	P value	Density of IM TLS (/mm ²)	P value	Density of PT TLS (/mm ²)	P value
Age, years			0.967		0.959		0.842
	<65	1.52		0.21		0.13	
	≥ 65	0.65		0.15		0.18	
Sex			0.684		0.351		0.001
	Male	1.28		0.21		0.19	
	Female	0.63		0.13		0.10	
Histology			0.606		0.005		0.000
	Squamous cell carcinoma	0.73		0.30		0.30	
	Adenocarcinoma	1.18		0.13		0.10	
TNM			0.002		0.125		0.242
	I	1.74		0.18		0.10	
	II	0.26		0.17		0.21	
	III	0.17		0.20		0.25	
Tumor size			0.118		0.051		0.013
	<3cm	1.33		0.14		0.11	
	≥3cm	0.52		0.27		0.23	
Tumor location			0.885		0.546		0.220
	Left	0.56		0.18		0.12	
	Right	1.34		0.18		0.18	
Tumor number			0.489		0.597		0.939
	Single	1.07		0.18		0.16	
	Multiple	0.16		0.09		0.06	

(Continued)

TABLE 2 Continued

Clinical features		Density of IT TLS (/mm ²)	P value	Density of IM TLS (/mm ²)	P value	Density of PT TLS (/mm ²)	P value
Lymph node metastasis			0.034		0.013		0.323
	Yes	0.16		0.30		0.18	
	No	1.22		0.16		0.15	
Differentiation			0.756		0.238		0.088
	Well/Moderate	0.61		0.19		0.14	
	poor	0.25		0.29		0.24	
Smoking			0.368		0.045		0.004
	Yes	0.78		0.26		0.20	
	No	1.22		0.13		0.13	
Ki67			0.764		0.296		0.450
	Positive	1.09		0.18		0.15	
	Negative	0.46		0.11		0.18	
P53			0.837		0.948		0.015
	Positive	1.6		0.17		0.23	
	Negative	0.81		0.22		0.61	

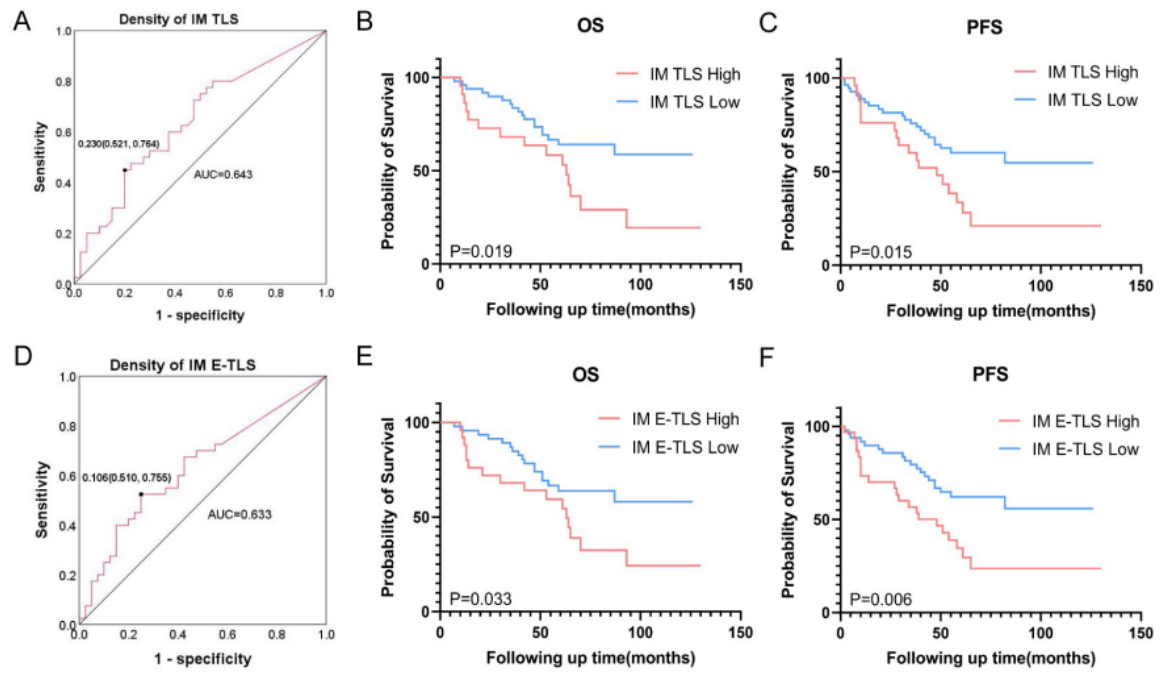


FIGURE 3

Overall survivalを用いてTLSのcut off値を算出したところ、IM領域でのAUCのみが0.6を超えた。このcut off値を用いてkaplan-meier曲線を作製すると、TLS, E-TLSいずれにおいても低値群で予後良好であった。

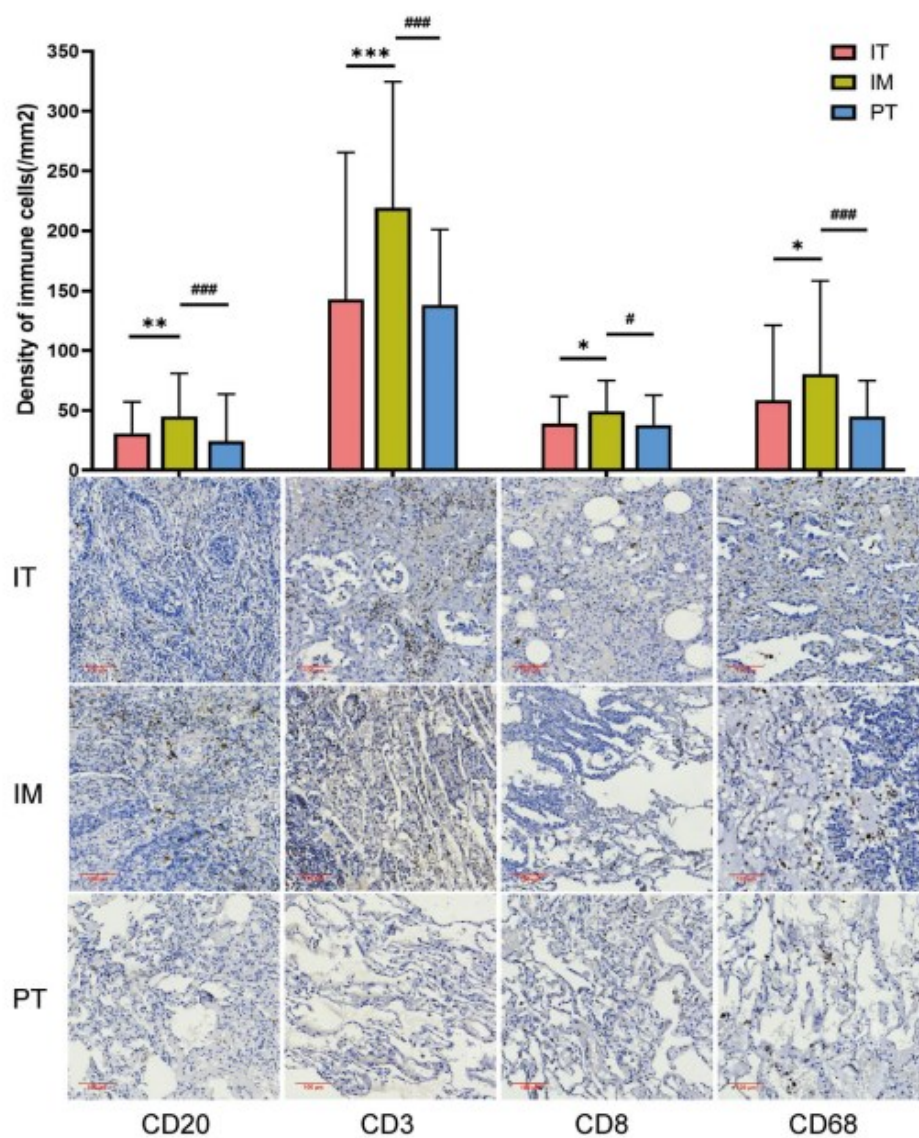


FIGURE 4

TILs (CD3, CD8, CD20, CD68)はIM領域でIT,PT領域より多く認められた。

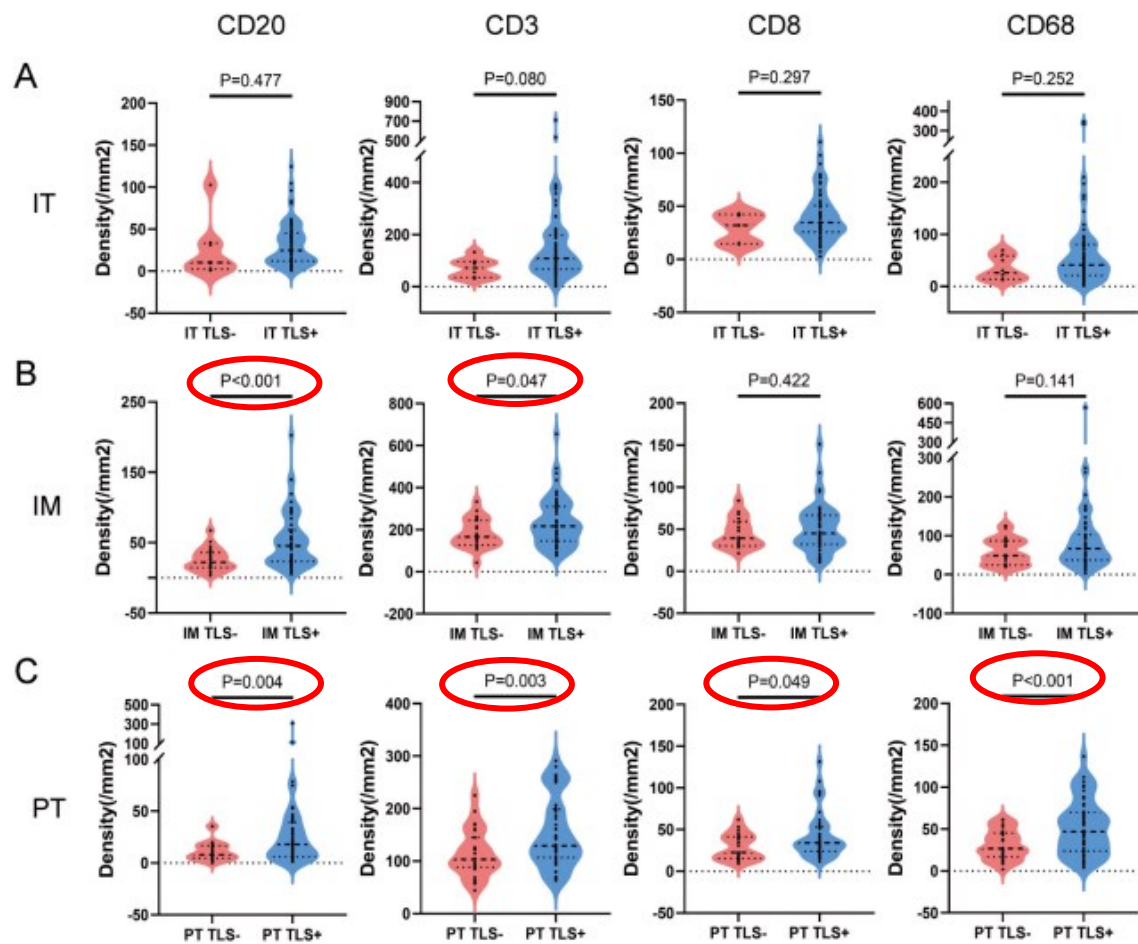


FIGURE 5

A:IT領域ではTLSの有無とTILs (CD3, CD8,CD20, CD68)に有意差はなかったが、B:IM領域ではCD20, CD3, C:PT領域では4つ全てで有意差を認めた。

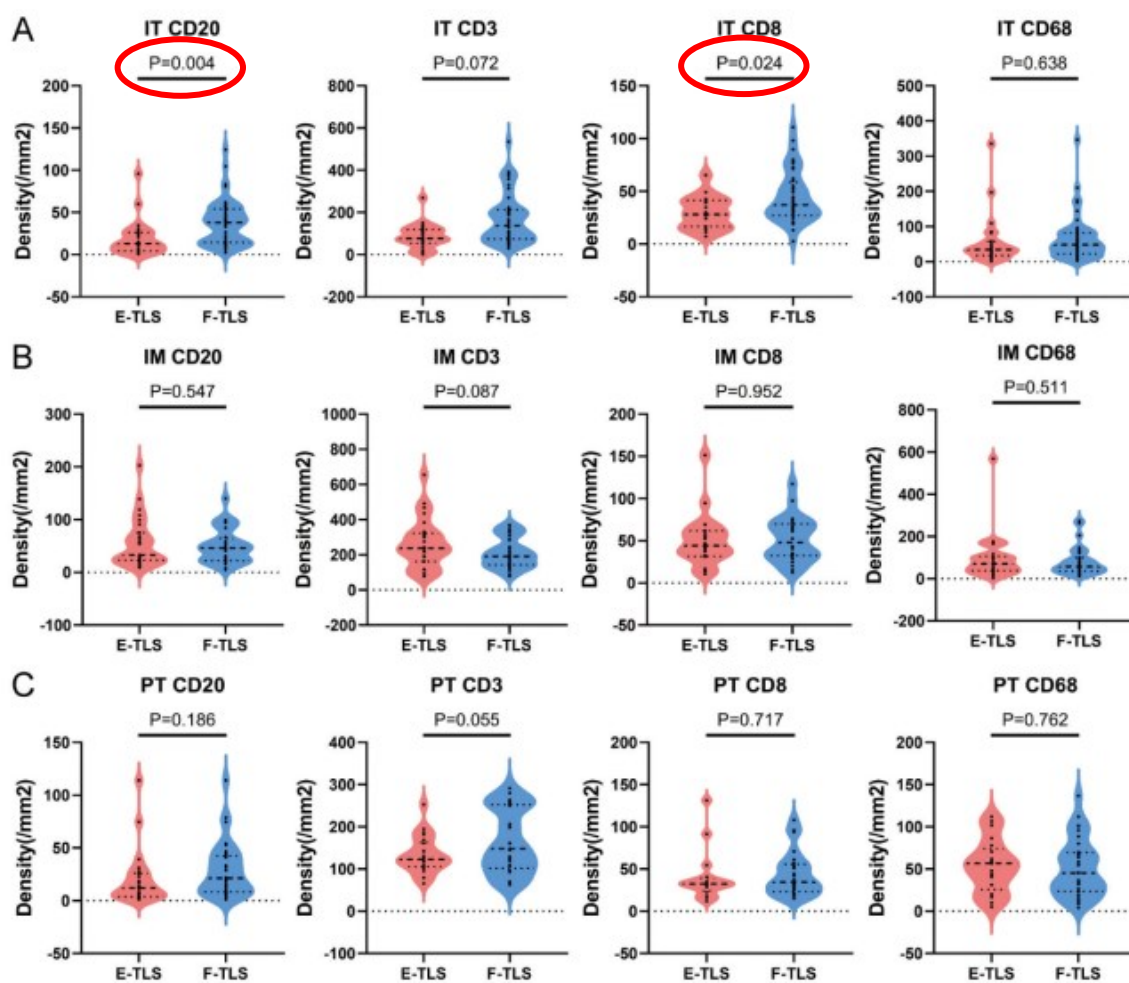


FIGURE 6

TLSのmaturationとTILsの関係。IT領域でCD20とCD8の数がF-TLS群でE-TLS群より高値であった。

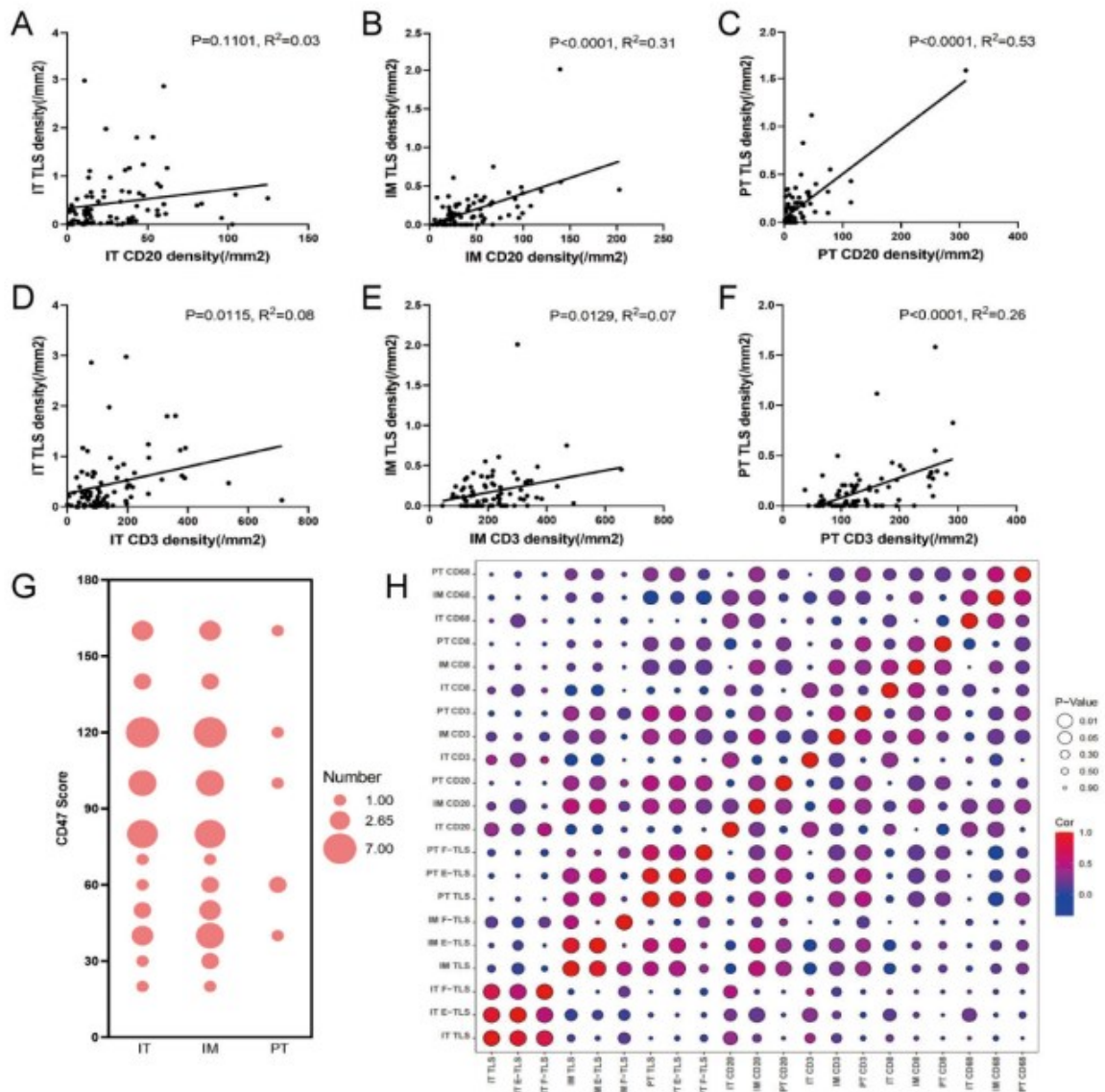


FIGURE 7

CD20とTLSはIM, PT領域で、CD3とTLSはIT, IM, PT領域全てで正の相関をしていた。

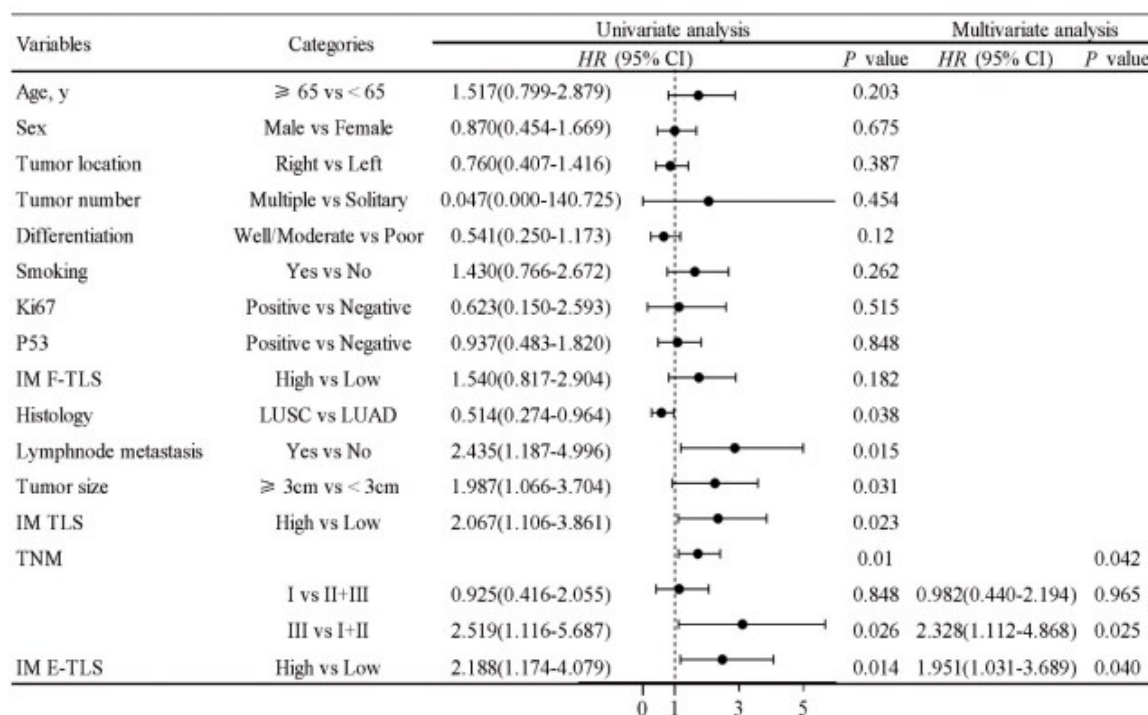


FIGURE 8

IM領域のE-TLS数の多寡はoverall survivalにおける独立した予後因子であった。