

## The correlation of tertiary lymphoid structures with tumor spread through air spaces and prognosis in lung adenocarcinoma: focusing on pathological spatial features

Ding Y, Yu M, Xue M, Zong W, Huang Y, et al. World J Surg Oncol. 2025 Mar 19;23(1):94.

### 背景および目的

肺腺癌(LADC)の播種に関係した病理学的な空間的特徴として、気腔を介した腫瘍の広がり(STAS)の他、腫瘍境界における腫瘍微小環境(TME)、三次リンパ系構造(TLS)が知られている。TLSは非リンパ組織内に形成される異所性リンパ器官として、多様な免疫細胞を含んでいる。TLSはTMEに直接さらされ、TLS内の免疫細胞が腫瘍抗原に直接接触することで、免疫学的機能を発揮し、比較的良好な予後と関連すると考えられている。TLSは腫瘍の浸潤縁に多く認められることから、腫瘍の境界におけるTLSがSTASの発症に影響を与え、予後に影響を及ぼす可能性があると考えられる。しかし、現在のところ、それらの空間分布の相互影響に焦点を当てた研究は乏しい。筆者らはTLSの特徴(量、成熟度、空間分布など)、LADCの病理学的特徴や患者の予後との相関を評価するために、特にTLSの特徴とSTASの関係に注目し、多施設共同レトロスペクティブ研究を行った。

### 定義

TLS: CD20 + B細胞を含むリンパ節様構造で、少なくとも50個の免疫細胞から構成されているもの  
(腫瘍内に少なくとも1つのTLSが観察された場合をTLS陽性、そうでない場合をTLS陰性)  
成熟 TLS(mTLS): 胚中心(GC)または複数のCD23 + 濾胞樹状細胞を含む TLS

### 方法

- ① 2017年1月から2018年12月までに Tianjin Chest Hospital, Tianjin Jin- nan Hospital, and Fujian Provincial Hospita で肺がんの外科的治療を受けた患者(n=388)の、STASの有無、量、もっとも遠いSTASの距離を記録。腫瘍は境界領域(腫瘍境界から1mm以内)とコア領域(腫瘍境界から1mm以上内側)に分けられ、両領域のTLS数、mTLS数を記録し TLSに関しては境界領域とコア領域の面積を測定し各領域の密度を記録。  
TLSとSTASの相関、RFS、OSとの関連などを解析
- ② 福建省病院に登録された142名の患者14-Gene分子定量PCR解析(BAG1、BRCA1、CDC6、CDK2AP1、ERBB3、FUT3、IL11、LCK、RND3、SH3BGR、WNT3A、ESD、TBP、YAP1)を行い、術後予後に関して低リスク、中リスク、高リスクに分類し、TLS高密度、低密度の2群間でリスクを比較。

## 結果

図1B: TLS は複数の病理学的に有害な特徴と負の相関を示した。総 TLS 数、境界領域の TLS 数、コア領域の TLS 数、mTLS はすべて、STAS の状態、量、最遠距離と有意に負の相関を示した。このうち、境界領域の TLS 数は STAS 量と最も強い相関を示した

表 2: 境界領域の TLS の数は良好な RFS と関連し、mTLS の数は良好な OS との関連がみられた。

図 3: TLS 陽性の場合の境界領域とコア領域の TLS 密度を比較。境界領域の TLS 密度はコア領域よりも有意に高く、境界領域により多くの TLS が存在する可能性を示唆された。これは腫瘍微小環境の空間的不均一性も反映した結果と思われた。

表 3: 全 TLS 陽性患者の境界領域における TLS 密度の中央値( $5.17/\text{cm}^2$ )に基づいて、14-Gene 分子アッセイを受けた患者を 2 群に分けてもの。高密度 TLS 群の 14-Gene 分子リスクは低密度 TLS 群よりも有意に低い結果であった。

## ディスカッション

- ① LADC の境界領域における TLS の密度は、コア領域よりも有意に高かった。境界部とコア部との間の免疫浸潤の違いは、腫瘍コアにおける壊死と低酸素に関連している可能性が考えられる。
- ② コア領域と境界領域の両方における TLS は、STAS の特性と有意に負の相関があり、境界領域における TLS の相関はコア領域における相関よりも強いことが示された。これらの結果は、腫瘍境界がユニークな免疫微小環境を持ち、STAS の発生に影響を及ぼすことを示唆し、腫瘍生物学を研究する際に空間的特性の役割を考慮することの重要性を強調している。
- ③ 境界領域における高密度 TLS は、14-Gene アッセイによる低リスクと関連しており、境界領域における高密度 TLS は、腫瘍の悪性生物学的挙動を阻害する、より強い局所免疫応答を表している可能性が示唆された。

## 結論&Take Home Message

TLS は STAS と負の相関を示し、良好な病理学的特徴、リスク、臨床転帰との関連がみられた。TLS などの空間的不均一性の評価は、術後の患者の正確なリスク層別化に役立ち、個別化された治療を可能にする可能性がある。

抄読会 令和 8 年 05 月 18 日 (月)

担当：菖蒲澤