

· 论 著 ·

# 胃癌伴神经内分泌肿瘤与单纯型胃癌的免疫微环境特征比较研究

张 怡<sup>1, 2</sup>, 孙海东<sup>2</sup>, 曲兴龙<sup>2</sup>, 赵 滨<sup>1</sup>

1. 上海中医药大学附属第七人民医院, 上海 200137;  
2. 复旦大学附属肿瘤医院闵行分院肿瘤外科, 上海 201100

[摘要] 背景与目的: 胃癌伴神经内分泌肿瘤 (gastric cancer with neuroendocrine neoplasm, GC-NEN) 在胃癌中占比较高。研究GC-NEN的肿瘤微环境, 能够更好地认识这类肿瘤的生物学特征, 推动其精准治疗。本研究旨在探讨单纯型胃癌 (pure gastric carcinoma, PGC) 和GC-NEN的免疫微环境, 阐述两者在免疫微环境方面的差异。方法: 基于复旦大学附属肿瘤医院闵行分院2021年11月21日—2024年3月5日收集的GC-NEN样本, 以及TNM分期、患者年龄、性别等与上述样本基本特征差异无统计学意义的PGC样本, 采用CD8、PD-L1、FOXP3、CD163、CD34和CKpan组合对样本进行多重荧光免疫组织化学检测, 通过HALO软件分析肿瘤相关区域中 (肿瘤区域、基质区域) 相关指标的定量数据, 或空间分布差异, 阐述两者在肿瘤免疫微环境方面的差异。结果: 本研究共纳入11例PGC患者样本、15例GC-NEN患者样本。定量分析结果显示, GC-NEN组织样本中CD8<sup>+</sup>和PD-L1<sup>+</sup>细胞在基质区域的占比高于PGC组织样本, 血管内皮标志物CD34<sup>+</sup>细胞占比在肿瘤区域内的占比低于PGC组织样本; 免疫细胞浸润无论在PGC或是GC-NEN组织中均呈正相关。空间分析结果显示在GC-NEN组织样本中与肿瘤发生相互作用的PD-L1<sup>+</sup>CKpan<sup>-</sup>细胞的有效评分 (effective score, ES) 高于PGC患者, PD-L1<sup>+</sup>细胞的有效百分比 (effective percentage, EP) 高于PGC患者, 而CD34<sup>+</sup>、CD163<sup>+</sup>PD-L1<sup>-</sup>细胞的EP评分低于PGC组样本。结论: GC-NEN患者和PGC患者肿瘤免疫微环境在所检测的指标方面存在差异。这种差异与免疫治疗患者预后的关系有待进一步探索。

[关键词] 胃癌; 胃癌伴神经内分泌; 肿瘤免疫微环境; 免疫排斥

中图分类号: R735.2 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.12.004

基金项目: 无。

利益冲突: 作者均声明无利益冲突。

伦理批件: (2025) 伦审第 (019) 号。

知情同意: 已获得。

引用本文: 张 怡, 孙海东, 曲兴龙, 等. 胃癌伴神经内分泌肿瘤与单纯型胃癌的免疫微环境特征比较研究 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(12): 1119-1125.

Funding: no.

Conflicts of interest: authors all declare no conflicts of interest.

Ethical approval: (2025) ethnical No (019).

Informed consent: obtained.

Cite this article: ZHANG Y, SUN H D, QU X L, et al. A study on the immunomicroenvironment characteristics of gastric cancer with neuroendocrine neoplasm and pure gastric cancer [J]. Chin Oncol, 2025, 35(12): 1119-1125.

**A study on the immunomicroenvironment characteristics of gastric cancer with neuroendocrine neoplasm and pure gastric cancer** ZHANG Yi<sup>1, 2</sup>, SUN Haidong<sup>2</sup>, QU Xinglong<sup>2</sup>, ZHAO Bin<sup>1</sup> (1. Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China; 2. Department of Surgical Oncology, Minhang Branch, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 201100, China)

Correspondence to: ZHAO Bin E-mail: zhaobin727727@163.com QU Xinglong E-mail: quxl681@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Gastric cancer with neuroendocrine neoplasm (GC-NEN) accounts for a relatively high proportion of gastric cancers. This article mainly studied the immune microenvironment of pure gastric carcinoma (PGC) and GC-NEN, and expounded the differences of immune microenvironment between them. **Methods:** Based on the samples of gastric cancer with neuroendocrine tumors collected from Fudan University Shanghai Cancer Center Minhang Branch between November 21, 2021 and March 5, 2024, along with stage-, age- and sex-matched PGC samples showing no statistically significant differences in these baseline variables, we performed seven-color multiplex fluorescent immunohistochemistry (CD8, PD-L1, FOXP3, CD163, CD34, CKpan and DAPI). The quantitative data or spatial distribution differences of relevant indexes in tumor-related regions (tumor region and stromal region) were analyzed by HALO software, and the differences in tumor immune microenvironment between the two were explained. **Results:** A total of 11 PGC patient samples and 15 GC-NEN patient samples were included in this study. The

results of quantitative analysis showed that the proportion of CD8<sup>+</sup> and PD-L1<sup>+</sup> cells was higher in the stromal region of GC-NEN tissue samples than in PGC tissue samples, and the proportion of CD34<sup>+</sup> cells was lower in tumor region than in PGC tissue samples. There was a positive correlation between the infiltration of different immune cells in both PGC and GC-NEN tissues. The results of spatial analysis showed that the ES scores of PD-L1<sup>+</sup> CKpan<sup>-</sup> cells interacting with tumors in GC-NEN tissue samples were higher than those of PGC patients, the EP scores of PD-L1<sup>+</sup> cells were higher than those of PGC patients, and the EP scores of CD34<sup>+</sup> and CD163<sup>+</sup> PD-L1<sup>-</sup> cells were lower than those of PGC tissue samples. **Conclusion:** There are some significant differences in the tumor immune microenvironment between GC-NEN patients and PGC patients in the indicators we tested. The relationship between this difference and the prognosis of patients and immunotherapy needs to be further explored.

[ **Key words** ] Gastric cancer; Gastric cancer with neuroendocrine neoplasm; Tumor immune microenvironment; Immune exclusion

胃癌伴神经内分泌肿瘤 (gastric cancer with neuroendocrine neoplasm, GC-NEN) 是一种特殊类型的胃腺癌, 在组织学上表现为腺癌成分为主, 但部分肿瘤细胞表达神经内分泌标志物 (如 synaptophysin、chromogranin A、CD56等), 而不具备典型的神经内分泌肿瘤形态<sup>[1]</sup>。在中国, 胃癌中21.3%~39.6%为GC-NEN<sup>[2]</sup>。与单纯型胃癌 (pure gastric carcinoma, PGC) 相比, GC-NEN具有更强的侵袭性。

近年来, 免疫检查点抑制剂在多种实体肿瘤中呈现出具有统计学上显著性意义的治疗效果, 彻底改变了实体瘤的治疗模式。肿瘤免疫治疗的效果与免疫微环境息息相关<sup>[3]</sup>。肿瘤免疫微环境是一个复杂的生态系统, 除肿瘤细胞外, 还包括免疫细胞、癌症相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF)、内皮细胞、血管、细胞外基质、细胞因子<sup>[4]</sup>。有研究<sup>[1]</sup>报道神经内分泌肿瘤具有显著抑制性的肿瘤免疫微环境, 其特征是三级淋巴结构数量增加但不成熟, 具有更高的初始B细胞和滤泡调节性T细胞密度, 并且三级淋巴结构成熟下调。因神经内分泌肿瘤具有免疫抑制的肿瘤微环境特征, GC-NEN肿瘤可能重塑胃癌的免疫微环境, 从而削弱免疫检查点抑制剂的疗效。基于此, 本研究旨在系统地研究GC-NEN与PGC的肿瘤微环境差异, 探索两者对免疫治疗响应不同的原因。

## 1 资料和方法

### 1.1 样本选择

收集复旦大学附属闵行肿瘤医院2021年11月21日—2024年3月5日收治的GC-NEN患者的临床肿瘤样本, 并选择从TNM分期、患者年龄、性别等与上述样本差异无统计学意义的PGC患者的临床肿瘤样本作为对照。临床资料在选择时控制选择性偏倚, 使GC-NEN组与PGC组具有基线可比性。样本纳入标准: ① 经组织病理学检查确诊为PGC或GC-NEN; ② 患者的临床病理学资料完

整, 包括TNM分期、肿瘤分级, 术前未接受新辅助化疗、放疗或免疫治疗; ③ 临床资料完整, 包括患者年龄、性别等。

### 1.2 多重荧光免疫组织化学染色

在组织样本上进行多重荧光免疫组织化学染色, 检测抗体包括CD8抗体 (货号为ZA-0508, 克隆号为SP16, 稀释比为1:240)、PD-L1抗体 (货号为Ab228415, 克隆号为73-10, 稀释比为1:2400)、FoxP3抗体 (货号: LH-SA1029, 克隆号为SP97, 稀释比为1:100)、CD163抗体 (货号为ZM-0428, 克隆号为10D6, 稀释比为1:1200)、CD34抗体 (货号为LH-RA1051, 克隆号为QBEnd/10, 稀释比为1:3000) 和CKpan抗体 (货号为ZM-0069, AE1/AE3, 稀释比为1:600)。其中CD8抗体、CD163抗体和CKpan抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司, FoxP3抗体、CD34抗体和荧光染料购自上海澜禾生物技术有限公司, PD-L1抗体购自上海莱兹生物科技有限公司。

### 1.3 数据分析

多重荧光免疫组织化学染色后组织切片采用数字病理学扫描仪 (宁波江丰生物信息技术有限公司, KF-FL-020) 进行成像, 获得放大200倍的图片。采用数字病理学图像分析软件HALO (Indica Lab, 版本号: Halo V 4.0) 对免疫组织化学染色图像 (肿瘤区域、基质区域) 进行分析, 分析内容包含肿瘤区域、基质区域以及整个肿瘤相关区域内各标志物阳性细胞比例、密度。在采用HALO软件对免疫组织化学染色图片中的数据进行分析时, 基于H-E染色和CKpan标志物染色情况在病理科医师指导下对肿瘤相关区域进行注释, 并通过HALO软件的Classifiers模块进行自动的肿瘤区域和基质区域识别。肿瘤区域定义为肿瘤细胞富集的区域, 基质区域定义为非肿瘤细胞富集的区域。在分析过程中, 分别对每种标志物的阳性阈值进行设定, 使其可以区分阴性细胞和阳性细胞。

### 1.4 统计学处理

在研究样本基线特征差异分析时，定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，定性资料用率（或百分比），使用Graphpad Prism 10.1.2软件进行统计学分析。计量资料比较选用独立t检验。定性资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法。

在PGC和GC-NEN患者肿瘤免疫微环境差异分析、不同表型细胞相关性分析以及有效评分（effective score, ES）和有效百分比（effective percentage, EP）差异性分析中，使用Graphpad Prism 10.1.2软件对数据进行作图及统计学分析。不同指标在GC-NEN和PGC之间的差异采用独立样本t检验进行显著性分析，免疫细胞之间相关性分析采用线性回归。

## 2 结果

### 2.1 研究样本基线信息

本研究共纳入11例PGC患者及15例GC-NEN患者的临床资料，纳入患者的临床基线特征见表1。其中PGC患者的平均年龄为62岁，GC-NEN患者的平均年龄为65岁。两组患者中女性患者占比低于男性占比，肿瘤分期集中在II、III期，I期肿瘤患者占比较少，pT分期主要集中于T3期。GC-NEN患者淋巴结转移多于PGC患者。两组样本基线特征差异无统计学意义（ $P$ 值>0.05）。

### 2.2 PGC和GC-NEN患者肿瘤微环境差异分析

本研究中，肿瘤免疫微环境标志物组合包含了细胞毒性T淋巴细胞标志物CD8、Treg细胞标志物FoxP3、M2型巨噬细胞标志物CD163、免疫检查点标志物PD-L1、血管内皮细胞标志物CD34

以及上皮细胞标志物CKpan。我们采用该组合对11例PGC患者样本和15例GC-NEN患者样本的肿瘤免疫微环境进行了深入分析（图1、2）。

表1 研究样本基线特征

Tab. 1 Baseline characteristics of enrolled patients			
	PGC patient (n=11)	GC-NEN patient (n=15)	P value
Age/year	62 ± 12	65 ± 12	0.53
Gender			0.65
Male	8 (72.7%)	13 (86.7%)	
Female	3 (27.3%)	2 (13.3%)	
Tumor grade			0.94
I	1 (9.1%)	1 (6.7%)	
II	4 (36.4%)	5 (33.3%)	
III	5 (54.5%)	9 (60%)	
pT			0.99
T1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
T2	1 (9.1%)	1 (6.7%)	
T3	10 (90.9%)	13 (86.7%)	
T4	0 (0.0%)	1 (6.7%)	
pN			0.20
N0	5 (45.4%)	3 (20.0%)	
N1	0 (0.0%)	3 (20.0%)	
N2	3 (27.3%)	1 (6.7%)	
N3	3 (27.3%)	8 (53.3%)	

分析结果显示，PGC和GC-NEN患者样本中肿瘤区域、基质区域以及肿瘤相关区域（包含肿

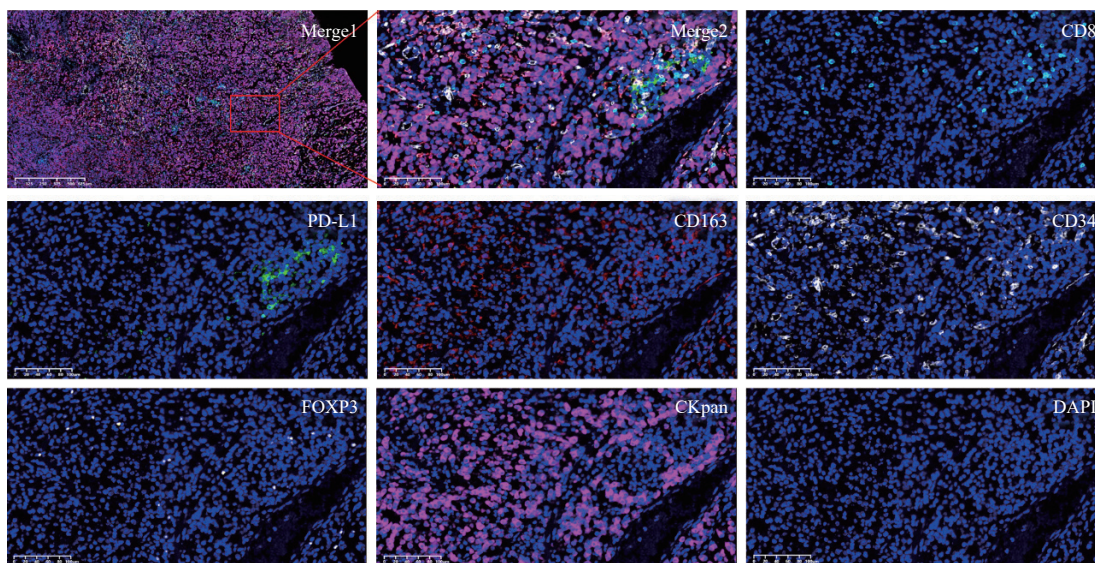


图1 PGC组织样本多重免疫组织化学染色检测

Fig. 1 Representative multi-immunohistochemistry staining images of PGC tissue samples

Merge1, ×40; Merge2 and others, ×200.

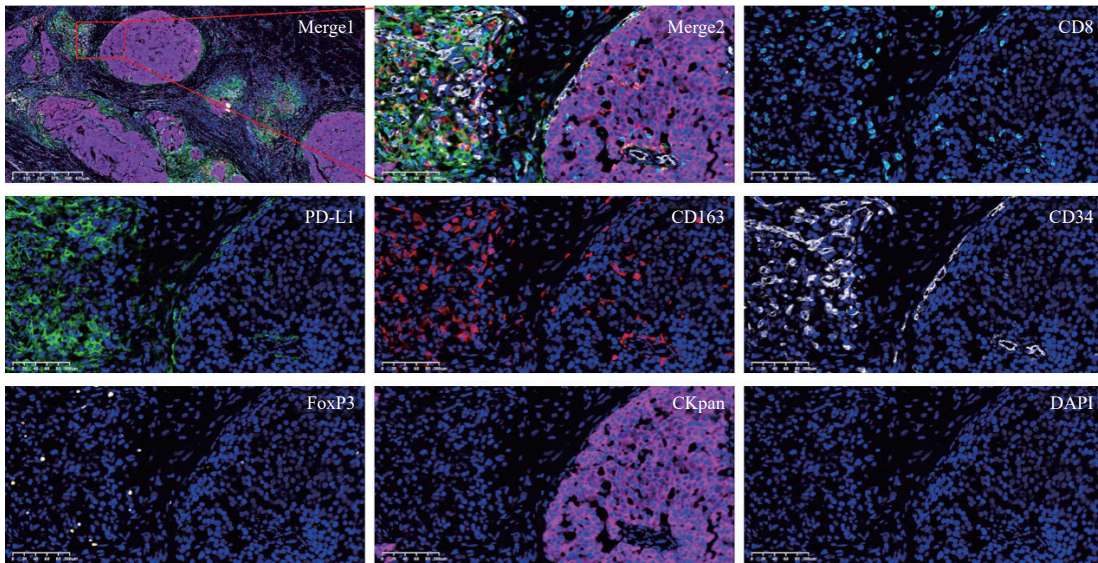


图2 GC-NEN组织样本多重免疫组织化学染色检测

Fig. 2 Representative multi-immunohistochemistry staining images of GC-NEN tissue samples

Merge1,  $\times 40$ ; Merge2 and others,  $\times 200$ .

瘤区域和基质区域) 内的免疫细胞和不同表型细胞的占比差异有统计学意义 (图3)。具体而言, CD163阳性巨噬细胞、FoxP3阳性Treg细胞在3个区域中的占比在两种肿瘤类型间均未表现出显著性差异 (图3B、C)。然而, GC-NEN患者基质区的CD8阳性细胞比例和PD-L1阳性细胞比例显著高于PGC患者 ( $P=0.05$ 和 $P=0.03$ ), 而肿瘤区域中CD8阳性细胞比例和PD-L1阳性细胞比例在两种肿瘤类型间差异无统计学意义 (图3A、E)。此外, 我们还观察到GC-NEN患者

样本肿瘤区域的CD34阳性细胞比例低于PGC患者, 但差异无统计学意义 ( $P=0.06$ ) 不过在一定程度上表明GC-NEN患者的肿瘤区域中血管浸润较少 (图3D)。在不同表型细胞的占比方面, GC-NEN患者基质区的CD8<sup>+</sup>PD-L1<sup>+</sup>细胞占比高于PGC患者 ( $P=0.05$ , 图3G)。这些发现揭示了GC-NEN患者肿瘤免疫微环境的独特特征, 为后续的机制研究和临床治疗提供了重要线索。

在PGC和GC-NEN患者的肿瘤组织样本中, 浸润免疫细胞的分布呈现出一定的相关性模式

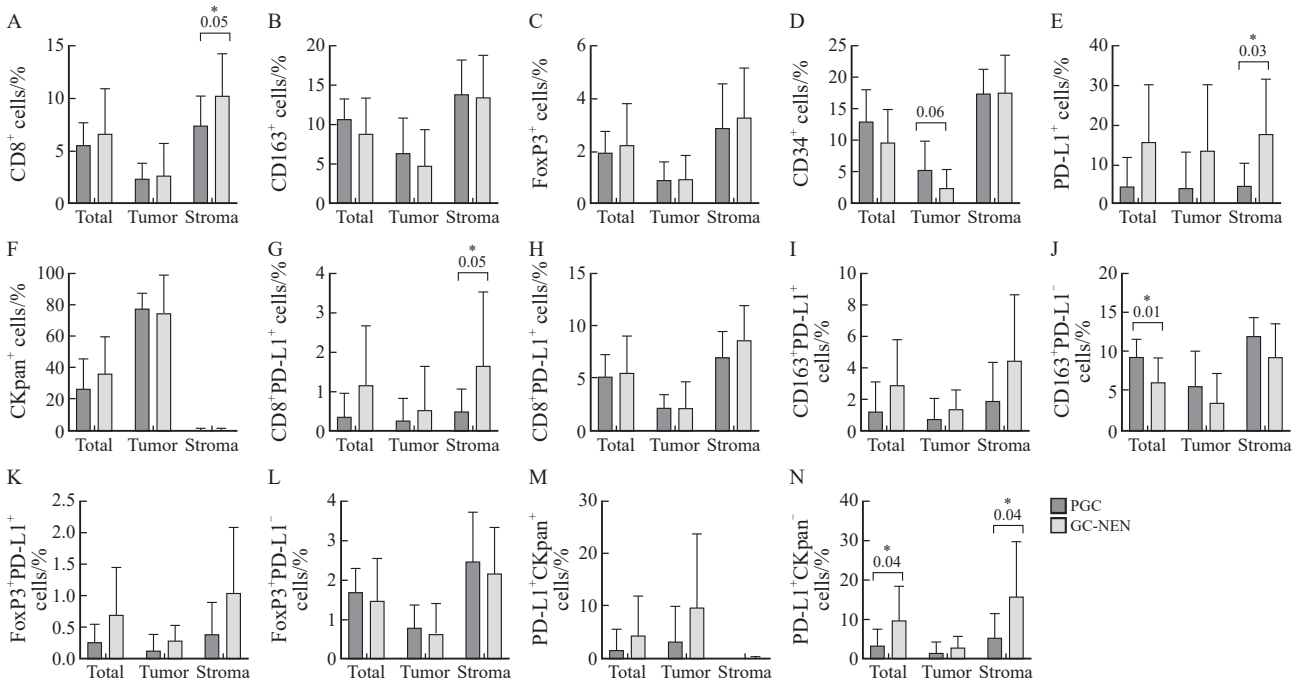


图3 PGC和GC-NEN患者肿瘤免疫微环境差异分析

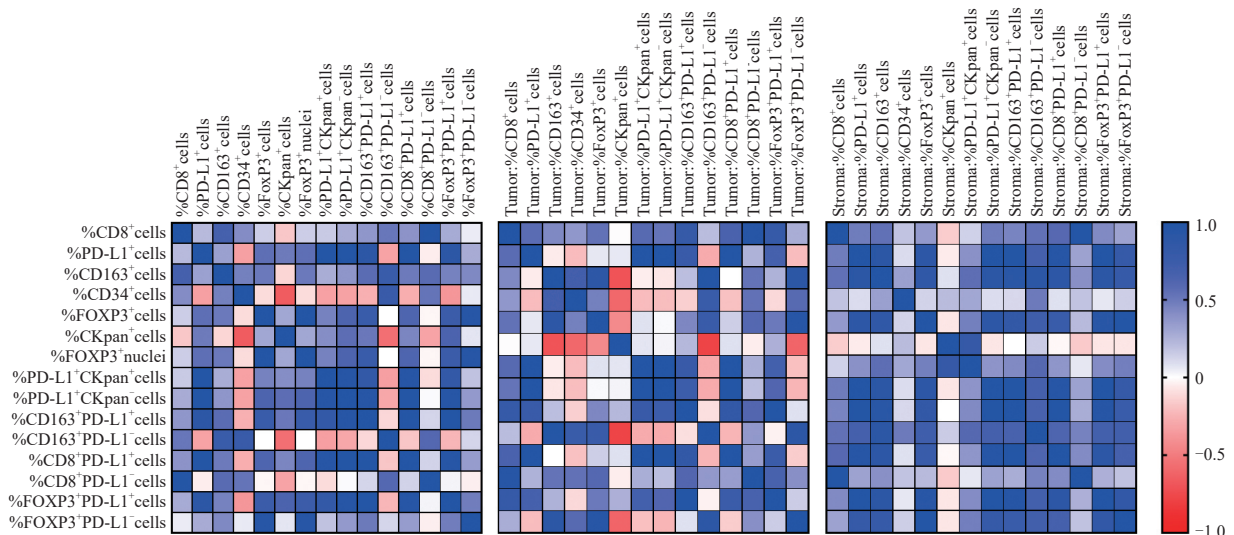
Fig.3 Differences in tumor immune microenvironment between PGC and GC-NEN patients

A:CD8<sup>+</sup> cells; B: CD163<sup>+</sup> cells; C: FoxP3<sup>+</sup> cells; D: CD34<sup>+</sup> cells; E: PD-L1<sup>+</sup> cells; F: CKpan<sup>+</sup> cells; G: CD8<sup>+</sup>PD-L1<sup>+</sup> cells; H: CD8<sup>+</sup>PD-L1<sup>-</sup> cells; I: CD163<sup>+</sup>PD-L1<sup>+</sup> cells; J: CD163<sup>+</sup>PD-L1<sup>-</sup> cells; K: FoxP3<sup>+</sup>PD-L1<sup>+</sup> cells; L: FoxP3<sup>+</sup>PD-L1<sup>-</sup> cells; M: PD-L1<sup>+</sup>CKpan<sup>+</sup> cells; N: PD-L1<sup>+</sup>CKpan<sup>-</sup> cells.

(图4)。具体而言,在PGC患者样本中,肿瘤相关区域(包括肿瘤和基质)的CD8阳性细胞毒性T淋巴细胞占比与CD163阳性M2型巨噬细胞之间存在正相关关系, Pearson相关系数为0.67 ( $P=0.03$ )。此外, CD8阳性细胞与血管内皮标志物CD34也呈正相关, Pearson相关系数为0.42 ( $P=0.05$ )。CD163阳性M2型巨噬细胞不仅与CD8阳性细胞呈正相关,还与PD-L1阳性细胞、CD34阳性细胞以及FoxP3阳性细胞存在一定的

相关性,相关系数分别为0.33 ( $P=0.03$ )、0.47 ( $P=0.04$ )和0.50 ( $P=0.001$ )。在GC-NEN患者组织样本中,也观察到了类似的相关性趋势。进一步的分析发现, CD8阳性细胞和CD163阳性细胞在肿瘤区域与CD34阳性细胞的相关性高于基质区域,表明免疫细胞在肿瘤内部的浸润与血管丰富性之间存在一定的联系,提示血管浸润可能在肿瘤免疫微环境的形成和维持中发挥重要作用。

A



B

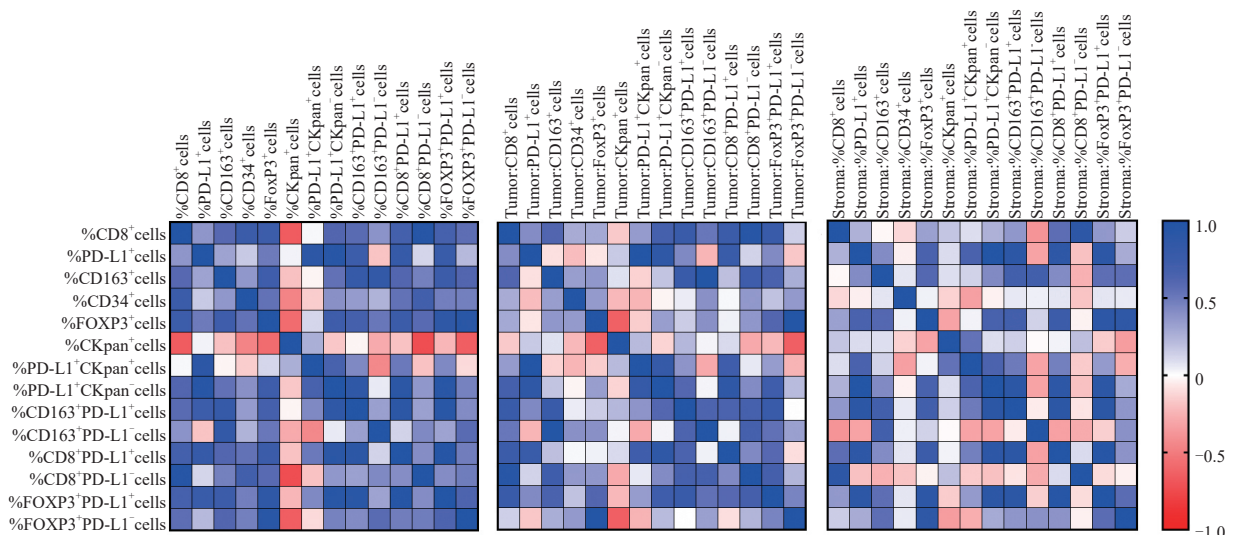


图4 PGC和GC-NEN样本不同表型细胞相关性分析

Fig. 4 Correlation analysis of different phenotypes in PGC and GC-NEN samples

A: PGC; B: GC-NEN.

空间分析采用ES和EP<sup>[5]</sup>。ES指的是距离肿瘤细胞30 μm内的免疫细胞数量占有所有肿瘤细胞的比例, EP则表示在30 μm范围内存在免疫细胞的肿瘤细胞占有所有肿瘤细胞的比例。肿瘤细胞与免疫细胞的近距离接触,对于配体和受体结合所介导的抗肿瘤或免疫抑制作用具有重要意义。借

助ES和EP来量化细胞间的相对空间位置,有助于深入理解细胞在肿瘤微环境中的功能。本研究发现,在GC-NEN组织样本中, PD-L1<sup>+</sup>CKpan<sup>-</sup>细胞的ES值、PD-L1<sup>+</sup>细胞的EP值显著高于PGC组织样本;而CD163<sup>+</sup>PD-L1<sup>-</sup>细胞和CD34<sup>+</sup>细胞的EP值则显著低于PGC组织样本(图5)。

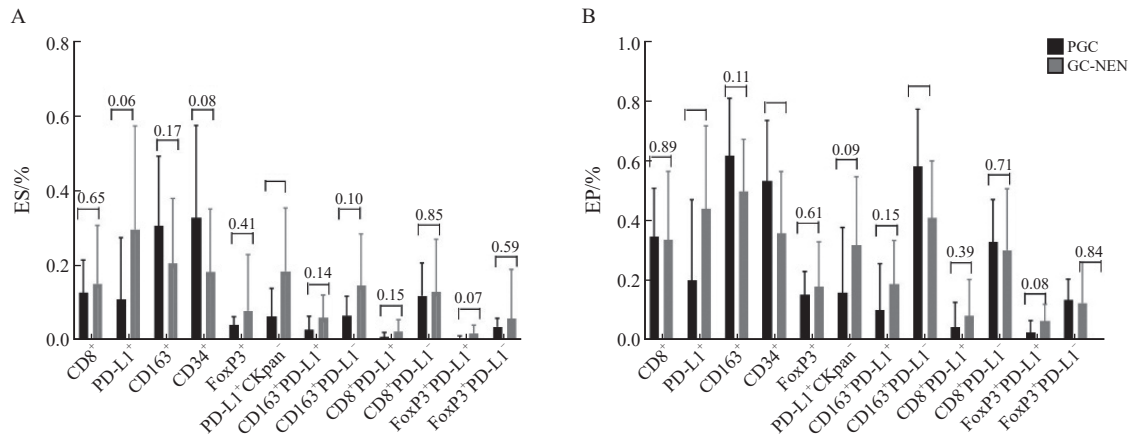


图5 PGC和GC-NEN组织样本中ES和EP差异性分析

Fig. 5 Differential analysis of ES and EP in PGC and GC-NEN tissue samples

### 3 讨 论

本研究深入探究了GC-NEN患者与PGC患者的肿瘤免疫微环境差异,结果显示,在GC-NEN患者的肿瘤基质区域,CD8<sup>+</sup>细胞毒性T淋巴细胞的占比显著高于PGC患者,而在肿瘤核心区域,这种差异并不明显。这一现象表明GC-NEN肿瘤中CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞更多地聚集在肿瘤边缘。有研究对同时含有胃腺癌和神经内分泌癌的混合型胃癌内部进行分析,发现神经内分泌癌内部的CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞浸润水平较低,CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞主要存在于肿瘤边缘,呈现出免疫排斥型的免疫微环境特征<sup>[6]</sup>。尽管CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞在肿瘤边缘聚集,表明存在免疫应答,但肿瘤细胞通过分泌免疫抑制因子[如转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)]在局部建立抑制性免疫微环境,直接抑制CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞的细胞毒功能<sup>[7]</sup>。此外,CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞在肿瘤边缘的存在可能诱导肿瘤细胞上调免疫检查点分子(如PD-L1),形成负反馈机制。免疫排斥型免疫微环境产生的原因之一是趋化因子浓度梯度失衡。CXCL9/10-CXCR3轴失衡导致免疫排斥<sup>[8]</sup>。肿瘤实质内CXCL9/10表达下调或呈“梯度中断”,导致CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞无法沿浓度梯度进入肿瘤核心,转而滞留在富含CXCL9/10的基质区,形成“免疫排斥”表型。CXCL13-CXCR5轴失衡也是趋化因子浓度梯度失衡的一种形式<sup>[9]</sup>。CXCL13在基质区高表达可吸引CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞与滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, Tfh)聚集,

却因TGF-β/IL-10富集而功能耗竭,进一步加剧排斥。胰腺导管腺癌中,CCL2-CCR2轴耗竭,肿瘤细胞分泌可溶性CCL2“诱饵受体”,中和CCL2,阻断CCR2<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞募集,显著降低了肿瘤内T淋巴细胞密度,患者生存期缩短。此外,物理与代谢屏障也是产生免疫排斥型免疫微环境的重要原因之一。CAF主导的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重构形成物理屏障。CAF高浸润的食管鳞癌中,CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞被限制在肿瘤周边基质,而CAF低浸润者T淋巴细胞可深入肿瘤实质,提示CAF介导的物理-代谢屏障是免疫排斥的关键<sup>[10]</sup>。CAF通过合成并沉积胶原纤维(如COL1A1、COL3A1)及透明质酸,构建致密ECM网络,阻碍CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞向肿瘤实质内浸润,并限制药物穿透<sup>[11]</sup>。同时,CAF产生乳酸、PGE2、TGF-β、VEGF及腺苷,直接抑制T淋巴细胞增殖并诱导PD-1、Lag-3、Tim-3等耗竭标志物表达<sup>[10]</sup>。

此外,本研究还发现GC-NEN患者基质区域的PD-L1表达水平显著高于PGC患者,且主要为非肿瘤细胞阳性。PD-L1作为T淋巴细胞抑制性受体PD-1的配体,其高表达可能与免疫检查点抑制剂的治疗效果密切相关。肿瘤比例评分(tumor proportion score, TPS)和联合阳性评分(combined positive score, CPS;包括PD-L1阳性免疫细胞)是两种基于PD-L1表达的评分方法,与肿瘤患者免疫检查点抑制剂的治疗效果呈正相关<sup>[12]</sup>。

进一步的分析还揭示了GC-NEN患者肿瘤区域中CD34<sup>+</sup>细胞的占比显著低于PGC患者,且与CD8<sup>+</sup>细胞、CD163<sup>+</sup>细胞和FoxP3<sup>+</sup>细胞在肿瘤区域的浸润存在一定的正相关关系,这表明肿瘤血管生成与免疫细胞浸润之间可能存在复杂的相互

作用。CD34是血管内皮标志物。研究<sup>[13]</sup>表明,以CD34为标志的微血管密度(CD34-MVD)与肺腺癌患者的预后密切相关。高CD34-MVD与更长的无病生存期(disease-free survival, DFS)及总生存期(overall survival, OS)显著相关,而低CD34-MVD则提示更高的复发风险和更差的预后<sup>[13]</sup>。肿瘤内部的血管分布情况与淋巴细胞浸润密切相关<sup>[14]</sup>。肿瘤相关高内皮静脉可以促进淋巴细胞的浸润。而GC-NEN患者中肿瘤区域较低的CD34<sup>+</sup>细胞占比可能暗示了肿瘤血管生成的异常,预示着比PGC患者更差的免疫治疗效果。比较PGC与GC-NEN肿瘤患者的ES和EP,发现伴NED也影响胃癌组织中免疫细胞与肿瘤细胞之间的相互作用。在GC-NEN患者中,PD-L1<sup>+</sup>细胞、PD-L1<sup>+</sup>PanCK<sup>-</sup>细胞的ES和EP评分要高于PGC患者中的评分,而CD34<sup>+</sup>细胞的ES和EP评分则低于PGC患者中的评分。

综上所述,GC-NEN患者的肿瘤免疫微环境与PGC患者存在显著差异,这些差异可能对肿瘤的生物行为和治疗反应产生重要影响。但本研究为探索性研究,仍可能存在不可预测的选择性偏倚。此外,样本量较小且缺乏分子分型等信息,难以全面准确地评估免疫微环境差异。此外,本研究还缺乏预后数据(如DFS、OS)、免疫治疗效果与免疫微环境之间的直接关联分析,未来拟进一步探索这些免疫微环境差异与预后的关系,以及它们在免疫治疗中的潜在应用价值。

#### 第一作者:

张怡(ORCID: 0009-0002-6353-0001), 硕士研究生, 副主任医师; 孙海东(ORCID: 0009-0001-2228-6367), 硕士研究生, 住院医师。

#### 通信作者:

曲兴龙(ORCID: 0009-0006-3590-6787), 主任医师, 复旦大学附属肿瘤医院闵行分院肿瘤外科主任, E-mail: quxl681@163.com。赵滨(ORCID: 0009-0004-6687-8163), 硕士, 主任医师, 上海中医药大学附属第七人民医院普外科主任, E-mail: zhaobin727727@163.com。

#### 作者贡献声明:

张怡:研究的实施、文献检索、论文写作。孙海东参与本研究; 曲兴龙、赵滨:设计、指导本研究, 论文审核。

#### [参 考 文 献]

- [1] ZOU Y, LI D, YU X Y, et al. Correlation of neuroendocrine differentiation with a distinctively suppressive immune microenvironment in gastric cancer [J]. *Neuroendocrinology*, 2024, 114(2): 192–206.
- [2] ZOU Y, CHEN L Y, WANG X F, et al. Prognostic threshold of neuroendocrine differentiation in gastric carcinoma: a clinicopathological study of 945 cases [J]. *J Gastric Cancer*, 2019, 19(1): 121–131.
- [3] BINNEWIES M, ROBERTS E W, KERSTEN K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy [J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 541–550.
- [4] WANG Y L, ZHOU H M, JU S G, et al. The solid tumor microenvironment and related targeting strategies: a concise review [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1563858.
- [5] JIA K R, CHEN Y, SUN Y, et al. Multiplex immunohistochemistry defines the tumor immune microenvironment and immunotherapeutic outcome in CLDN18.2-positive gastric cancer [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 223.
- [6] BIAN S H, WANG Y C, ZHOU Y, et al. Integrative single-cell multiomics analyses dissect molecular signatures of intratumoral heterogeneities and differentiation states of human gastric cancer [J]. *Natl Sci Rev*, 2023, 10(6): nwad094.
- [7] TUFAIL M, JIANG C H, LI N. Immune evasion in cancer: mechanisms and cutting-edge therapeutic approaches [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 227.
- [8] BÖTTCHER J P, BONAVIDA E, CHAKRAVARTY P, et al. NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control [J]. *Cell*, 2018, 172(5): 1022–1037.e14.
- [9] SANFORD D E, BELT B A, PANNI R Z, et al. Inflammatory monocyte mobilization decreases patient survival in pancreatic cancer: a role for targeting the CCL2/CCR2 axis [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(13): 3404–3415.
- [10] KOPPENSTEINER L, MATHIESON L, O'CONNOR R A, et al. Cancer associated fibroblasts—an impediment to effective anti-cancer T cell immunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 887380.
- [11] JIA H Y, CHEN X M, ZHANG L L, et al. Cancer-associated fibroblasts in cancer development and therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 36.
- [12] EMANCIPATOR K, HUANG L K, AURORA-GARG D, et al. Comparing programmed death ligand 1 scores for predicting pembrolizumab efficacy in head and neck cancer [J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(3): 532–541.
- [13] QIU Z J, WU J J, PANG G C, et al. CD34 evaluation of microvasculature in lung adenocarcinoma and its microvascular density predicts postoperative tumor recurrence [J]. *Pathol Oncol Res*, 2025, 31: 1611985.
- [14] ASRIR A, TARDIVEAU C, COUDERT J, et al. Tumor-associated high endothelial venules mediate lymphocyte entry into tumors and predict response to PD-1 plus CTLA-4 combination immunotherapy [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(3): 318–334.e9.

(收稿日期: 2025-05-13 修回日期: 2025-09-24)

(责任编辑: 王琳辉)