



三级淋巴结构对肝细胞癌患者术后辅助经导管肝动脉化疗栓塞术疗效的影响

孟繁盛, 杨皓康, 杨毕伟

引用本文:

孟繁盛, 杨皓康, 杨毕伟三级淋巴结构对肝细胞癌患者术后辅助经导管肝动脉化疗栓塞术疗效的影响[J]. 中国临床医学, 2025, 32(4): 610-619.

MENG F S, YANG H K, YANG B W. The impact of tertiary lymphoid structure on the efficacy of postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Clin Med, 2025, 32(4): 610-619.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250435>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

随机生存森林模型预测肝动脉化疗栓塞治疗肝细胞癌患者的预后

Random survival forest model predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated by transcatheter arterial chemoembolization

中国临床医学. 2024, 31(2): 177-185 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240002>

肝细胞癌患者经动脉化疗栓塞治疗后长期生存的影响因素分析

Analysis of prognostic factors affecting long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization

中国临床医学. 2022, 29(3): 389-395 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20212470>

经导管动脉化疗栓塞术后甲胎蛋白变化对肝癌患者预后的预测价值

Predicting value of α -fetoprotein changes after transcatheter arterial chemoembolization on prognosis of patients with hepatocellular carcinoma

中国临床医学. 2021, 28(1): 54-59 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20190250>

靶向联合免疫检查点抑制剂治疗对肝细胞癌患者心肌肌钙蛋白T的影响

Effect of targeted therapy combined with immune checkpoint inhibitors on cardiac troponin T in patients with hepatocellular carcinoma

中国临床医学. 2023, 30(2): 272-278 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220676>

术前中性粒细胞/淋巴细胞比值对肝细胞肝癌患者移植术后复发的影响

The influence of preoperative neutrophil/lymphocyte ratio on recurrence of patients with hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation

中国临床医学. 2022, 29(6): 916-920 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20221599>

射波刀治疗肝细胞癌的影像引导定位追踪研究进展

Research progress on image-guided localization and tracking in CyberKnife treatment of hepatocellular carcinoma

中国临床医学. 2024, 31(3): 508-513 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20231574>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250435

CSTR: 32417.14.j.issn.1008-6358.2025.20250435

· 论 著 ·

三级淋巴结构对肝细胞癌患者术后辅助经导管肝动脉化疗栓塞术疗效的影响

孟繁盛¹, 杨皓康², 杨毕伟^{1*}

1. 复旦大学附属中山医院肝肿瘤内科, 上海 200032

2. 复旦大学临床医学院, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨三级淋巴结构 (tertiary lymphoid structure, TLS) 对肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者根治性切除术后经导管肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 辅助治疗疗效的影响。**方法** 回顾性纳入 2011 年 1 月至 2015 年 12 月在复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科诊治的根治性切除接受术后辅助 TACE 治疗的 HCC 患者 200 例及未接受辅助 TACE 治疗的 HCC 患者 145 例, 对肿瘤组织切片进行苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色评估 TLS。将 200 例接受 TACE 治疗的患者分为 TLS 阳性组和 TLS 阴性组, 采用倾向评分匹配 (propensity score matching, PSM) 减少混杂因素。采用 Kaplan-Meier 生存曲线、log-rank 检验以及 Cox 比例风险模型, 分析 TLS 对接受术后辅助 TACE 治疗患者预后的影响。**结果** PSM 前, TLS 阳性组 ($n=101$) 早期无复发生存期 (recurrent-free survival, RFS) 及总生存期 (overall survival, OS) 较 TLS 阴性组 ($n=99$) 延长 ($P<0.001$)。PSM 后, TLS 阳性组和 TLS 阴性组各 69 例, 两组基线资料差异无统计学意义。TLS 阳性组早期 RFS ($P<0.001$) 及 OS ($P=0.002$) 仍显著延长。Cox 比例风险模型结果显示, 肿瘤组织存在 TLS 是接受术后辅助 TACE 治疗患者早期 RFS ($HR=0.240, P<0.001$) 及 OS ($HR=0.282, P<0.001$) 的独立保护因素。345 例患者亚组分析显示, 在肿瘤组织存在 TLS 的患者中, 接受辅助 TACE 的患者早期 RFS ($P=0.034$) 和 OS ($P=0.018$) 优于未接受辅助 TACE 的患者, 而辅助 TACE 疗效在不存在 TLS 的患者中不显著。**结论** TLS 是影响术后辅助 TACE 疗效及患者预后的重要指标。

[关键词] 三级淋巴结构; 肝细胞癌; 经导管肝动脉化疗栓塞术; 早期复发**[中图分类号]** R 735.7 **[文献标志码]** A

The impact of tertiary lymphoid structure on the efficacy of postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma

MENG Fansheng¹, YANG Haokang², YANG Biwei^{1*}

1. Department of Hepatic Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Clinical Medical College, Fudan University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To explore the impact of tertiary lymphoid structure (TLS) on the efficacy of adjuvant transcatheter arterial chemoembolization (TACE) following curative resection in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A retrospective study enrolled 200 patients receiving adjuvant TACE and 145 non-TACE controls who underwent curative resection for HCC at the Department of Hepatobiliary Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University from January 2011 to December 2015. Tumor tissue sections were evaluated for TLS through hematoxylin-eosin (HE) staining. Two hundred patients receiving TACE treatment were divided into the TLS positive group and the TLS negative group. Propensity score matching (PSM) was used to reduce confounding factors. Kaplan-Meier survival curves, log-rank tests and Cox proportional hazards model were employed to assess the impact of TLS on prognosis of patients receiving postoperative adjuvant TACE. **Results** Before PSM, the TLS positive group ($n=101$) had significantly longer early recurrence-free survival (RFS) and overall survival (OS) compared to TLS negative group ($n=99, P<0.001$). After PSM, there were 69 cases in both the TLS positive and TLS negative groups, with no statistically significant differences in baseline data between the two groups. The TLS positive group still showed significantly longer early RFS ($P<0.001$) and OS ($P=0.002$). The results of the Cox proportional hazards model indicated that the presence of TLS in tumor tissue was an independent protective factor for early RFS ($HR=0.240, P<0.001$) and OS ($HR=0.282, P<0.001$) in patients undergoing

[收稿日期] 2025-04-08

[接受日期] 2025-05-07

[作者简介] 孟繁盛, 硕士生. E-mail: 22211210011@m.fudan.edu.cn

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: yang.biwei@zs-hospital.sh.cn

postoperative adjuvant TACE treatment. Subgroup analysis of 345 patients showed that among patients with TLS present in tumor tissue, those receiving adjuvant TACE had longer early RFS ($P=0.034$) and OS ($P=0.018$) compared to those who did not receive adjuvant TACE, while the efficacy of adjuvant TACE was not significant in patients without TLS. **Conclusions** TLS is an important indicator affecting the efficacy of postoperative adjuvant TACE and patient prognosis.

[Key Words] tertiary lymphoid structure; hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; early recurrence

原发性肝癌为全球范围内最常见且预后较差的恶性肿瘤之一^[1]，位居我国恶性肿瘤发病率第5位、死亡率第2位。其中，肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）占75%~85%^[2]。目前，外科手术仍是HCC最有效的治疗方法，但患者术后复发率高达70%，2年内复发占总复发病例的70%，对患者生存构成严重威胁^[3]。为了降低HCC患者术后复发风险、延长其生存期，经导管肝动脉化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization, TACE）术后辅助治疗是目前临床上常用的方法^[4]。然而，术后辅助TACE治疗的疗效在不同肝癌人群中存在差异。研究^[5]证实，在具有中高度复发风险的乙肝相关肝癌患者中，术后辅助TACE治疗可以有效降低早期复发率，并提高患者3年生存率。也有研究^[6]显示，该治疗并不能降低美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）TNM分期I~II期肝癌患者的复发率及延长其总生存期（overall survival, OS）。因此，迫切需要有效、通用的生物标志物来预测术后辅助TACE的疗效。

免疫状态不同是肝癌TACE治疗后疗效差异的关键因素，是探索有效生物标志物、辅助制定个体化治疗策略的重要研究方向^[7]。三级淋巴结构（tertiary lymphoid structure, TLS）是位于肿瘤等慢性炎症部位的免疫细胞聚集物，由中央B细胞区及外周T细胞区构成典型结构^[8]。TLS是HCC患者治疗效果的影响因素。近50%的肝癌患者肿瘤组织中存在TLS^[9]。瘤内TLS在肝癌抗肿瘤免疫反应中持续发挥作用，被认为是局部免疫的“前沿堡垒”^[10]。瘤内存在TLS的HCC患者对血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR）靶向药物卡博替尼

和程序性死亡受体1（programmed death-1, PD-1）抗体纳武单抗的治疗敏感性更强^[11]。然而，TLS与术后辅助TACE疗效的关系尚不明确。本研究通过患者的肿瘤组织样本、临床病理数据及随访生存数据，探讨TLS对术后辅助TACE疗效的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性纳入2011年1月至2015年12月复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科收治的肝癌根治性切除接受术后辅助TACE治疗的患者200例，以及未接受辅助TACE治疗的患者145例。接受辅助TACE治疗患者的纳入标准：（1）肝癌根治性切除术后经病理诊断确诊为HCC；（2）初发的HCC患者；（3）根治性切除术后2个月内接受术后辅助TACE治疗，并具备完整的临床病理资料及随访数据；（4）无其他恶性肿瘤。未接受辅助TACE治疗患者的纳入标准：（1）肝癌根治性切除术后经病理诊断确诊为HCC；（2）初发的HCC患者；（3）根治性切除术后未接受辅助TACE治疗；（4）无其他恶性肿瘤。排除标准：（1）根治性切除术前接受靶向治疗、放化疗等新辅助治疗；（2）姑息性手术；（3）基线临床资料不全或随访数据缺失；（4）根治性切除接受术后靶向治疗、放化疗等其他辅助治疗。

1.2 辅助TACE治疗流程 使用1%利多卡因进行局部麻醉，采用Seldinger技术穿刺股动脉，插管造影明确肝内肿瘤病灶情况和肿瘤的供养动脉，以微导管超选择插管至肿瘤供血血管支，缓慢注入5-氟尿嘧啶750~1000 mg、奥沙利铂100~150 mg，将表阿霉素或吡柔比星30~50 mg与超液化碘油5~15 mL混匀后注射，明胶海绵碎

块加强栓塞。

1.3 苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色方法 将肿瘤样本切片置于恒温干燥箱中, 实施升温烘片处理, 65 °C 维持 75 min。将切片依次浸入二甲苯 I 液 (浓度 100%) 15 min、二甲苯 II 液 (浓度 100%) 15 min 脱蜡; 依次浸入 100%、95%、80%、70% 乙醇溶液各 5 min 进行水合, 使用双蒸水漂洗。将石蜡切片放入苏木精染色液染色 5 min, 用自来水冲洗 3 min; 置于 1% 盐酸乙醇分化液中 2 s 后, 在自来水下摇晃冲洗 3 min, 并于双蒸水中洗涤 2 次, 每次 3 min。将切片置于伊红染色液中染色 2 min 后, 置于双蒸水中洗涤 3 min; 依次置于 90% 乙醇 5 min、无水乙醇 5 min、二甲苯液 3 min 进行脱水透明, 用中性树脂封片。根据 HE 染色结果, 评估肿瘤是否存在 TLS^[9], 并将接受术后辅助 TACE 患者分为 TLS 阳性组和 TLS 阴性组。

1.4 观察指标 收集患者性别、年龄、肝炎病史、肝纤维化病史, 巴塞罗那临床肝癌 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) 分期、肿瘤大小、肿瘤数目、癌栓、肿瘤包膜、微血管浸润等临床病理指标, 以及丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)、糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 等实验室指标。随访患者预后信息, 分析患者 OS 与早期无复发生存期 (recurrence-free survival, RFS)。OS 定义为患者从接受肝癌根治性切除术至因任何原因死亡的时间; 早期 RFS 定义为患者从接受肝癌根治性切除术至两年内发生经影像学或病理检查证实肝癌复发的时间。

1.5 统计学处理 使用 R 语言 MatchIt 包进行倾向评分匹配 (propensity score matching, PSM), 纳入肿瘤最大径、BCLC 分期、肿瘤包膜、微血管浸润 4 个指标, 采用最近邻匹配法进行 1:1 匹配, 卡钳值设置为 0.05。为了进一步验证 TLS 对接受术后辅助 TACE 治疗患者预后的影响, 自 GEO 公共数据库获取公共数据集 GSE14520 中的测序数据及临床随访资料, 并用 R 语言进行

数据处理分析。用 GSVA 包对 TLS 相关 12 个趋化因子基因集^[9]进行 ssGSEA 富集分析得到富集评分; 根据 R 语言 survminer 包得出的评分最佳截断值将患者分为两组; 采用 Kaplan-Meier 曲线分析 TLS 相关基因集富集评分与患者预后的关系。

采用 SPSS 20.0 和 GraphPad Prism 9.0 处理数据及绘图。计数资料以 $n (%)$ 表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 进行 log-rank 检验。采用 Cox 比例风险模型分析 OS 及早期 RFS 的独立影响因素。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 接受术后 TACE 患者临床病理资料 200 例接受术后辅助 TACE 治疗的 HCC 患者中, 174 例 (87.0%) 为男性, 79 例 (39.5%) 年龄 > 60 岁。177 例 (88.5%) 患者有肝炎病史, 167 例 (83.5%) 患者乙肝表面抗原阳性, 117 例 (58.5%) 患者有肝硬化病史。HE 染色结果显示, 101 例 (50.5%) 患者肿瘤组织中存在 TLS (图 1)。

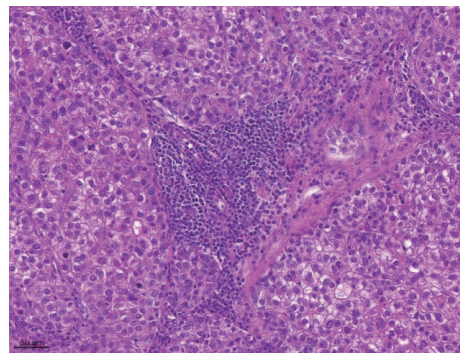


图 1 三级淋巴结构代表图

Figure 1 Schematic diagram of tertiary lymphoid structure

Original magnification: $\times 20$.

结果 (表 1) 显示: PSM 前, TLS 阳性组肿瘤最大径 > 5 cm 的患者比例、BCLC 分期 B~C 期的患者比例均显著低于 TLS 阴性组 ($P=0.001$)。PSM 后, TLS 阳性组和 TLS 阴性组患者各 69 例, 两组患者临床病理特征差异均无统计学意义。

表 1 两组接受术后 TACE 患者 PSM 前后临床病理特征比较

Table 1 Comparison of clinical and pathological characteristics before and after PSM between the two groups of patients receiving postoperative TACE

Characteristic	Before PSM			After PSM		
	TLS positive (n=101)	TLS negative (n=99)	P	TLS positive (n=69)	TLS negative (n=69)	P
Male	89(88.1)	85(85.9)	0.635	60(87.0)	60(87.0)	1.000
Age>60 years	37(36.6)	42(42.4)	0.402	29(42.0)	30(43.5)	0.863
History of hepatitis	87(86.1)	90(90.9)	0.290	12(17.4)	6(8.7)	0.129
History of cirrhosis	57(56.4)	60(60.6)	0.550	39(56.5)	42(60.9)	0.604
Tumor maximum diameter>5 cm	20(19.8)	42(42.4)	0.001	19(27.5)	19(27.5)	1.000
Tumor number>1	16(15.8)	20(20.2)	0.422	11(15.9)	16(23.2)	0.283
Satellite nodule	9(8.9)	12(12.1)	0.459	5(7.2)	5(7.2)	1.000
Tumor embolus	7(6.9)	14(14.1)	0.096	6(8.7)	5(7.2)	0.753
Tumor envelope	43(42.6)	48(48.5)	0.401	36(52.2)	32(46.4)	0.496
Ascites	9(8.9)	9(9.1)	0.965	7(10.1)	7(10.1)	1.000
BCLC stage B-C	32(31.7)	54(54.5)	0.001	27(39.1)	28(40.6)	0.862
Poor differentiation	37(36.6)	35(35.4)	0.850	27(39.1)	23(33.3)	0.479
Macrovascular invasion	31(30.7)	43(43.4)	0.062	24(34.8)	25(36.2)	0.859
HBsAg positive	82(81.2)	85(85.9)	0.374	52(75.4)	57(82.6)	0.296
AFP>20 ng/mL	56(55.4)	56(56.6)	0.873	39(56.5)	34(49.3)	0.394
CEA>5 ng/mL	10(9.9)	5(5.1)	0.193	7(10.1)	5(7.2)	0.546
CA19-9>37 U/mL	14(13.9)	18(18.2)	0.405	11(15.9)	12(17.4)	0.819
PLT<101×10 ⁹ /L	18(17.8)	24(24.2)	0.265	11(15.9)	17(24.6)	0.204
ALT>40 U/L	35(34.7)	38(38.4)	0.584	26(37.7)	26(37.7)	1.000
AST>35 U/L	31(30.7)	36(36.4)	0.396	25(36.2)	23(33.3)	0.721
ALP>135 U/L	7(6.9)	10(10.1)	0.422	6(8.7)	6(8.7)	1.000
GGT>45 U/L	48(47.5)	56(56.6)	0.201	36(52.2)	37(53.6)	0.865
TB>20.4 μmol/L	9(8.9)	13(13.1)	0.340	7(10.1)	10(14.5)	0.437
ALB>55 g/L	4(4.0)	1(1.0)	0.369	2(2.9)	1(1.4)	1.000
PT>13 s	18(17.8)	13(13.1)	0.359	12(17.4)	8(11.6)	0.333

TACE: transcatheter arterial chemoembolization; PSM: propensity score matching; TLS: tertiary lymphoid structure; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; HBsAg: hepatitis B surface antigen; AFP: alpha-fetoprotein; CEA: carcinoembryonic antigen; CA19-9: carbohydrate antigen 19-9; PLT: platelet; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ALP: alkaline phosphatase; GGT: gamma-glutamyl transpeptidase; TB: total bilirubin; ALB: albumin; PT: prothrombin time.

2.2 TLS与接受术后辅助TACE治疗患者预后的关系 PSM前，TLS阳性组和TLS阴性组分别有35例(34.7%)和71例(71.7%)患者在2年内复发($P<0.001$ ，图2A)。生存分析结果(图2B、图2C)显示，与TLS阴性组相比，TLS阳性组患者早期RFS及OS显著延长($P<0.001$)。PSM后，TLS阳性组和TLS阴性组分别有27例(39.1%)和45例(65.2%)患者在2年内复发，差异有统计学意义($P=0.002$ ，图2D)。生存分析结果(图2E、图2F)显示，与TLS阴性组相比，TLS阳性组患者早期RFS及OS仍显著延长($P<0.01$)。

2.3 Cox比例风险模型 单因素Cox回归分析结果(表2)显示：TLS、肿瘤最大径、子灶、癌

栓、肿瘤包膜、腹水、BCLC分期、微血管浸润、AFP、CA19-9、ALT、AST、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、γ-谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)是患者早期RFS的影响因素($P<0.01$)。结果(表3)显示：TLS、肝硬化史、肿瘤最大径、子灶、癌栓、肿瘤包膜、BCLC分期、微血管浸润、乙肝表面抗原、AFP、CA19-9、血小板计数、AST、GGT是患者OS的影响因素($P<0.05$)。将单因素分析有统计学意义的变量纳入多因素Cox回归分析，结果(表2、表3)显示：TLS、腹水和CA19-9是患者早期RFS的独立影响因素($P<0.05$)；TLS、癌栓和乙肝表面抗原患者OS的独立影响因素($P<0.05$)。

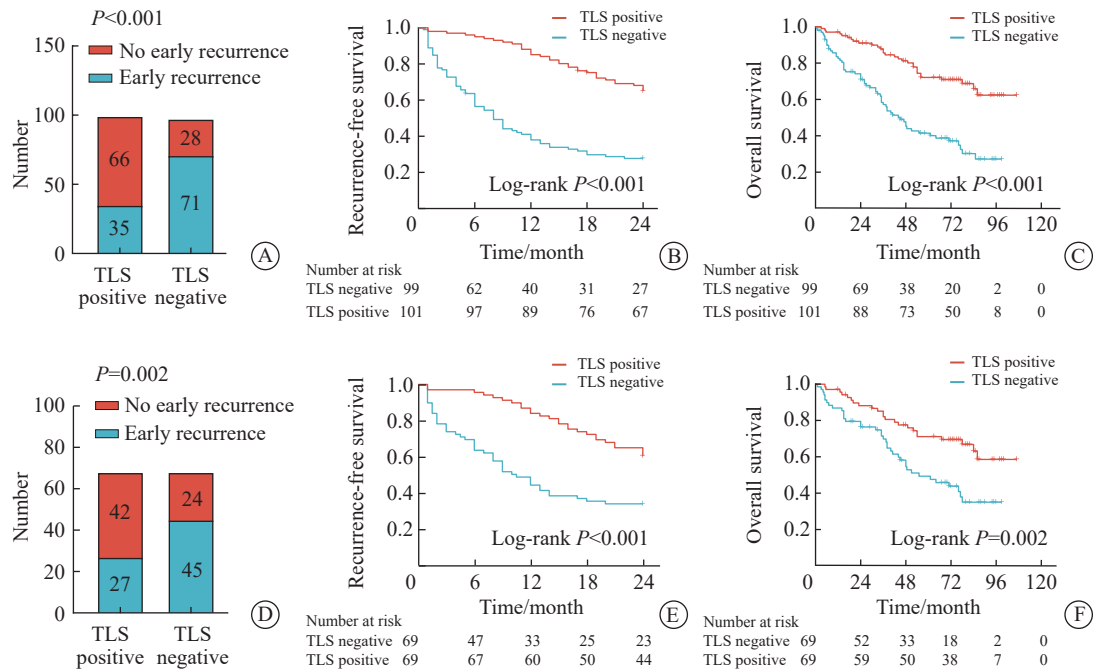


图2 PSM匹配前后 TLS 与接受术后 TACE 患者预后的关系

Figure 2 Relationship between TLS and prognosis in patients receiving postoperative TACE before and after PSM

A: Comparison of early recurrence probability between the two groups before PSM; B, C: Kaplan-Meier curve of recurrence-free survival and overall survival before PSM; D: Comparison of early recurrence probability between the two groups after PSM; E, F: Kaplan-Meier curve of recurrence-free survival and overall survival after PSM. PSM: propensity score matching; TLS: tertiary lymphoid structure; TACE: transcatheter arterial chemoembolization.

表2 接受术后 TACE 患者早期无复发生存期单因素和多因素 Cox 回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analyses of early recurrence-free survival in patients receiving postoperative TACE

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Male	0.763(0.448-1.299)	0.319		
Age > 60 years	0.737(0.494-1.099)	0.135		
History of hepatitis	0.897(0.481-1.675)	0.734		
History of cirrhosis	1.433(0.961-2.138)	0.078		
Tumor maximum diameter > 5 cm	1.722(1.195-2.627)	0.004	0.644(0.348-1.195)	0.163
Tumor number > 1	1.476(0.936-2.327)	0.094		
Satellite nodule	2.870(1.723-4.781)	<0.001	1.744(0.945-3.218)	0.075
Tumor embolus	3.622(2.191-5.988)	<0.001	1.732(0.910-3.297)	0.094
Tumor envelope	1.707(1.164-2.504)	0.006	1.428(0.931-2.190)	0.103
Ascites	2.322(1.321-4.080)	0.003	2.531(1.372-4.670)	0.003
BCLC stage B-C	2.327(1.584-3.420)	<0.001	1.914(0.998-3.669)	0.051
Poor differentiation	1.334(0.905-1.967)	0.145		
Macrovascular invasion	1.902(1.296-2.789)	0.001	1.060(0.664-1.691)	0.808
HBsAg positive	1.690(0.946-3.021)	0.076		
AFP > 20 ng/mL	1.712(1.150-2.548)	0.008	1.533(0.981-2.394)	0.061
CEA > 5 ng/mL	0.892(0.434-1.835)	0.757		
CA19-9 > 37 U/mL	2.196(1.416-3.407)	<0.001	1.679(1.048-2.689)	0.031

Continued table 2

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
PLT<101×10 ⁹ /L	1.493(0.958-2.325)	0.076		
ALT>40 U/L	1.777(1.210-2.609)	0.003	1.377(0.817-2.321)	0.229
AST>35 U/L	1.810(1.230-2.665)	0.003	1.260(0.730-2.175)	0.407
ALP>135 U/L	2.275(1.293-4.001)	0.004	1.872(0.966-3.631)	0.063
GGT>45 U/L	1.827(1.237-2.700)	0.002	1.083(0.684-1.715)	0.735
TB>20.4 μmol/L	1.405(0.786-2.511)	0.252		
ALB>55 g/L	0.978(0.310-3.083)	0.970		
PT>13 s	0.612(0.336-1.117)	0.110		
TLS positive	0.284(0.188-0.427)	<0.001	0.240(0.155-0.371)	<0.001

TACE: transcatheter arterial chemoembolization; HR: hazard ratio; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; HBsAg: hepatitis B surface antigen; AFP: alpha-fetoprotein; CEA: carcinoembryonic antigen; CA19-9: carbohydrate antigen 19-9; PLT: platelet; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ALP: alkaline phosphatase; GGT: gamma-glutamyl transpeptidase; TB: total bilirubin; ALB: albumin; PT: prothrombin time; TLS: tertiary lymphoid structure.

表 3 接受术后 TACE 患者总生存期单因素和多因素 Cox 回归分析

Table 3 Univariate and multivariate Cox regression analyses of overall survival in patients receiving postoperative TACE

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Male	1.010(0.538-1.899)	0.974		
Age>60 years	0.854(0.558-1.309)	0.470		
History of hepatitis	1.124(0.598-2.112)	0.717		
History of cirrhosis	1.757(1.118-2.761)	0.015	1.468(0.919-2.345)	0.108
Tumor maximum diameter>5 cm	1.847(1.208-2.824)	0.005	0.818(0.413-1.621)	0.565
Tumor number>1	1.457(0.885-2.399)	0.139		
Satellite nodule	3.353(1.944-5.784)	<0.001	1.831(0.951-3.528)	0.070
Tumor embolus	5.255(3.124-8.838)	<0.001	3.216(1.611-6.420)	0.001
Tumor envelope	1.578(1.042-2.389)	0.031	1.163(0.736-1.836)	0.518
Ascites	1.746(0.927-3.287)	0.084		
BCLC stage B-C	2.289(1.508-3.473)	<0.001	1.230(0.591-2.560)	0.579
Poor differentiation	1.443(0.948-2.197)	0.087		
Macrovascular invasion	2.112(1.396-3.197)	<0.001	1.231(0.745-2.036)	0.417
HBsAg positive	3.068(1.416-6.648)	0.004	2.513(1.137-5.552)	0.023
AFP>20 ng/mL	1.536(1.005-2.348)	0.047	1.104(0.686-1.775)	0.684
CEA>5 ng/mL	0.997(0.461-2.157)	0.994		
CA19-9>37 U/mL	1.742(1.037-2.926)	0.036	1.682(0.969-2.921)	0.065
PLT<101×10 ⁹ /L	1.638(1.032-2.599)	0.036	1.127(0.677-1.877)	0.646
ALT>40 U/L	1.326(0.868-2.024)	0.191		
AST>35 U/L	1.622(1.063-2.476)	0.025	1.368(0.859-2.178)	0.187
ALP>135 U/L	1.131(0.546-2.341)	0.740		
GGT>45 U/L	1.712(1.123-2.609)	0.012	0.990(0.595-1.649)	0.970
TB>20.4 μmol/L	0.950(0.477-1.892)	0.883		
ALB>55 g/L	0.713(0.175-2.898)	0.636		
PT>13 s	0.923(0.512-1.664)	0.790		
TLS positive	0.329(0.212-0.511)	<0.001	0.282(0.174-0.457)	<0.001

TACE: transcatheter arterial chemoembolization; HR: hazard ratio; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; AFP: alpha-fetoprotein; CEA: carcinoembryonic antigen; CA19-9: carbohydrate antigen 19-9; PLT: platelet; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ALP: alkaline phosphatase; GGT: gamma-glutamyl transpeptidase; TB: total bilirubin; ALB: albumin; PT: prothrombin time; TLS: tertiary lymphoid structure.

2.4 外部公共数据集验证 TLS 与接受术后辅助 TACE 治疗患者预后的关系 数据集 GSE14520 中共 75 例患者接受了术后辅助 TACE 治疗, 其中 1 例患者因缺乏临床随访资料被排除, 共 74 例患者的资料纳入分析。结果 (图 3) 显示: TLS 相关基

因集富集评分较高的患者早期复发率低于评分较低的患者 ($P=0.014$)。TLS 相关基因集富集评分较高的患者早期 RFS ($P=0.014$) 和 OS ($P=0.007$) 均延长。

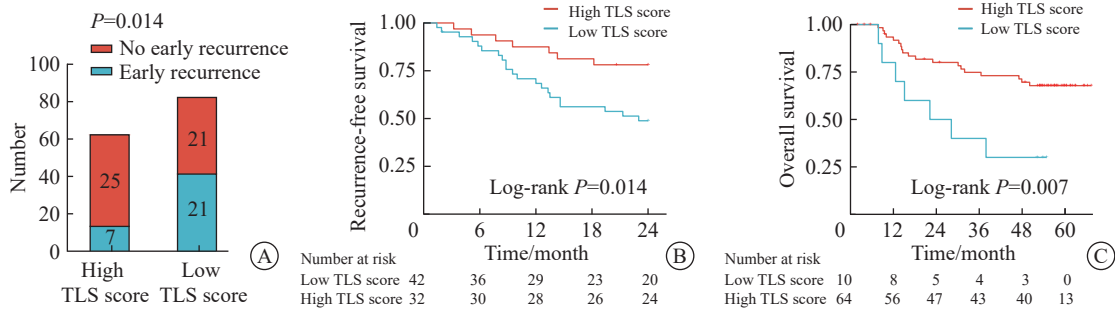


图 3 GSE14520 数据集中 TLS 与接受术后 TACE 患者预后的关系

Figure 3 Relationship between TLS and prognosis in patients receiving postoperative TACE in GSE14520 dataset

A: Patient early recurrence probability statistics; B: Kaplan-Meier curve of early recurrence-free survival; C: Kaplan-Meier curve of overall survival. TACE: transcatheter arterial chemoembolization; TLS: tertiary lymphoid structure.

2.5 接受与不接受术后辅助 TACE 治疗患者预后比较 进一步分析 345 例患者中接受与不接受术后辅助 TACE 治疗患者的预后, 结果 (图 4A) 显示: 两组患者的早期 RFS 及 OS 差异无统计学意义。345 例患者中, 肿瘤组织存在 TLS 者 178 例。亚组分析 (图 4B、图 4C) 显示: 肿瘤组织存在 TLS 的患者中, 接受术后辅助 TACE 治疗可以延长患者的早期 RFS ($P=0.034$) 和 OS ($P=0.018$); 肿瘤组织不存在 TLS 的 167 例患者中, 接受术后辅助 TACE 治疗对患者的早期 RFS 和 OS 无显著影响。

3 讨论

近年来, 多项研究^[6,12-14]探索了术后辅助 TACE 对患者预后的影响, 但目前仍缺乏有效、通用的生物标志物用于筛选适用术后辅助 TACE 的患者并预测其疗效。尽管 TACE 在临床被广泛用作辅助治疗方式, 但国际上尚未形成标准方案^[2]。TLS 作为近年来发现的关键免疫活性标志物, 对肿瘤治疗疗效的预测价值已在多种肿瘤及疗法中得到验证^[15-17]。在一项用帕博利珠单抗治疗软组织

肉瘤的研究^[18]中, TLS 富集队列的治疗缓解率 (30% vs 2%) 和 PFS (4.9 个月 vs 1.5 个月) 显著优于既往全患者队列。在多种恶性肿瘤队列^[19]中, 成熟 TLS 作用被证实不受 PD-L1 抑制剂疗效的影响。然而, TLS 对术后辅助 TACE 疗效的影响尚未明确。本研究收集了复旦大学附属中山医院的临床队列, 并结合外部公共数据集, 系统探讨 TLS 对术后辅助 TACE 疗效的预测价值。结果发现, 肿瘤组织中存在 TLS 的患者在接受术后辅助 TACE 治疗后的早期复发率显著降低, 早期 RFS 及 OS 显著延长。

炎症反应与免疫状态是导致肝癌介入治疗疗效差异的重要因素^[7]。存在 TLS 的患者更能从术后辅助 TACE 治疗中获益, 可能与 TLS 增强抗肿瘤免疫反应, 并与化疗栓塞作用协同相关。TLS 作为肿瘤微环境中的特殊免疫结构, 富含 T 细胞、B 细胞、树突状细胞等免疫细胞^[20-21]。这些免疫细胞通过复杂的相互作用形成局部免疫反应网络。TLS 中聚集的 B 细胞和 T 细胞可分泌促炎因子, 激活抗原呈递细胞, 促进肿瘤抗原特异性 T 细胞介导的细胞免疫应答以及 B 细胞介导的

体液免疫应答^[22]，从而提高肿瘤细胞对奥沙利铂等化疗药物的敏感性。此外，TLS中的高内皮微静脉可为免疫细胞浸润提供通道，增强药物在肿瘤局部的分布^[23]。TACE治疗导致的缺血缺氧可引发肿瘤细胞坏死及炎症反应^[24]。该炎症微环境可能激活TLS内的免疫细胞，促进T细胞和B细胞的活化与增殖，增强其对肿瘤细胞的杀伤作用^[25]。同时，肿瘤细胞坏死释放的大量抗原可

被TLS中的抗原呈递细胞摄取、加工并呈递给T细胞和B细胞，启动特异性抗肿瘤免疫反应^[26]。然而，TLS内免疫细胞的具体功能、细胞因子及趋化因子的分泌谱，以及其在TACE治疗过程中的动态变化尚待研究。未来需要开展更多基础研究，深入剖析TLS与TACE治疗相互作用的分子机制，为开发基于TLS的免疫治疗策略提供理论支持。

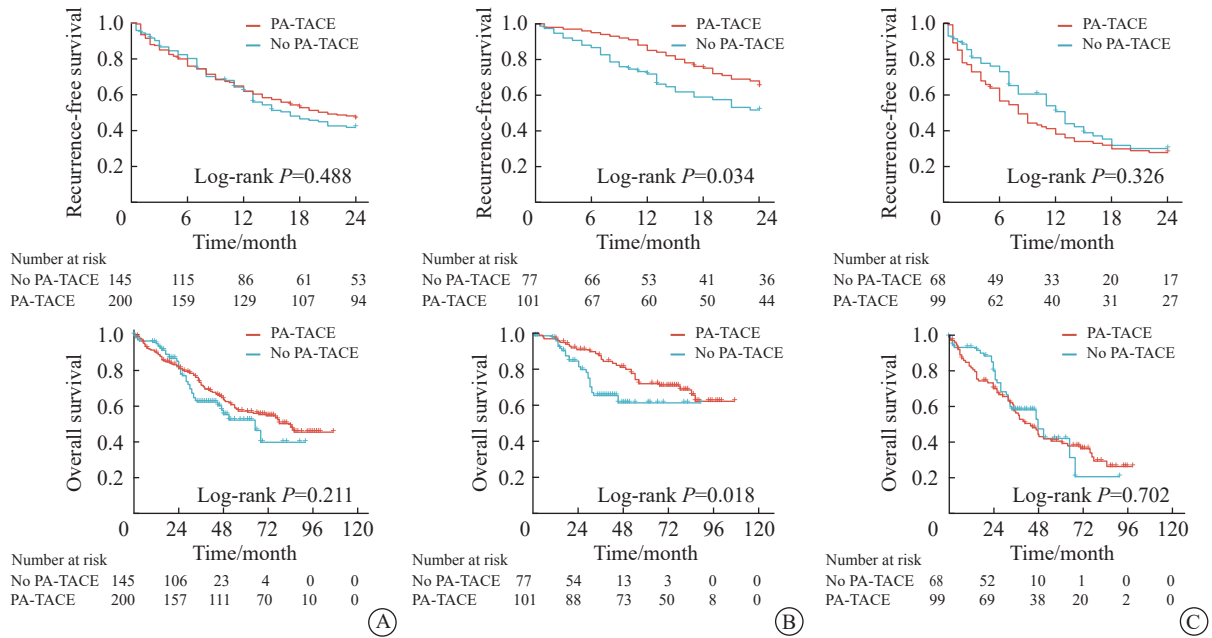


图4 接受与不接受术后TACE治疗患者的预后差异

Figure 4 Prognostic differences in patients between receiving and not-receiving postoperative TACE

A: Kaplan-Meier curve of early recurrence-free survival and overall survival in the entire cohort; B: Kaplan-Meier curve of early recurrence-free survival and overall survival in TLS-positive patients; C: Kaplan-Meier curve of early recurrence-free survival and overall survival in TLS-negative patients. TACE: transcatheter arterial chemoembolization; TLS: tertiary lymphoid structure.

本研究存在一定局限性：（1）回顾性研究，虽然采用PSM调整混杂因素，但仍可能存在选择偏倚；（2）单中心设计，结论可能较难推广至更广泛的HCC患者群体。未来需开展多中心、大样本前瞻性研究，纳入不同地区及种族患者，以验证结果的普遍性和可靠性。

综上所述，本研究揭示了TLS与术后辅助TACE疗效的相关性，肿瘤细胞内存在TLS的患者更能从术后TACE中获益，提示TLS有望成为

指导术后辅助TACE治疗的重要生物标志物。在临床实践中，可根据患者肿瘤组织中TLS存在与否对患者进行分层管理。对于TLS阴性患者，可探讨靶向治疗、免疫治疗等联合辅助方案，以避免无效治疗，把握改善患者预后的关键窗口期。本研究为HCC的治疗提供了新思路。尽管目前仍面临诸多挑战，但随着研究深入和技术进步，未来有望更好地利用TLS这一生物标志物，实现HCC的精准治疗，为患者带来更多生存希望。

伦理声明 本研究通过复旦大学附属中山医院伦理委员会批准 (B2023-346R), 患者或家属知情同意。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 孟繁盛: 数据收集与分析, 论文撰写与修改; 杨皓康: 数据收集与分析; 杨毕伟: 监督与指导, 研究思路设计, 论文审阅与修改。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》编写专家委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *中国临床医学*, 2024, 31(2): 277-334.
Expert Committee of Guideline for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition). Guideline for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. *Chin J Clin Med*, 2024, 31(2): 277-334.
- [3] SUN Y F, WU L, ZHONG Y, et al. Single-cell landscape of the ecosystem in early-relapse hepatocellular carcinoma[J]. *Cell*, 2021, 184(2): 404-421.
- [4] PARK J W, CHEN M S, COLOMBO M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE study[J]. *Liver Int*, 2015, 35(9): 2155-2166.
- [5] WANG Z, REN Z G, CHEN Y, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV-related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(9): 2074-2081.
- [6] MA T, BAI X L, ZHANG Q, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma following curative resection: a randomized, open-label, phase 3 trial[J]. *Hepatology*, 2025.
- [7] CHEN S G, WU Y, QI H, et al. Single-nodule hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm: two phenotypes defined by cluster analysis and their association with the outcome of ablation as the first-line therapy[J]. *Int J Hyperthermia*, 2021, 38(1): 120-129.
- [8] SAUTÈS-FRIDMAN C, PETITPREZ F, CALDERARO J, et al. Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(6): 307-325.
- [9] CALDERARO J, PETITPREZ F, BECHT E, et al. Intra-tumoral tertiary lymphoid structures are associated with a low risk of early recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 58-65.
- [10] SCHUMACHER T N, THOMMEN D S. Tertiary lymphoid structures in cancer[J]. *Science*, 2022, 375(6576): eabf9419.
- [11] JIA W L, ZHANG T C, YAO Q Y, et al. Tertiary lymphatic structures in primary hepatic carcinoma: controversy cannot overshadow hope[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 870458.
- [12] XIANG C L, SHEN X B, ZENG X X, et al. Effect of transarterial chemoembolization as postoperative adjuvant therapy for intermediate-stage hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a multicenter cohort study[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(1): 315-323.
- [13] WU Z, CUI L F, QIAN J L, et al. Efficacy of adjuvant TACE on the prognosis of patients with HCC after hepatectomy: a multicenter propensity score matching from China[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 325.
- [14] LUO L H, SHAN R F, CUI L F, et al. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolisation improves survival of hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion: a multicenter retrospective cohort[J]. *United European Gastroenterol J*, 2023, 11(2): 228-241.
- [15] HELMINK B A, REDDY S M, GAO J J, et al. B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 549-555.
- [16] CABRITA R, LAUSS M, SANNA A, et al. Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 561-565.
- [17] PETITPREZ F, DE REYNIÈS A, KEUNG E Z, et al. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 556-560.
- [18] ITALIANO A, BESSEDE A, PULIDO M, et al. Pembrolizumab in soft-tissue sarcomas with tertiary lymphoid structures: a phase 2 PEMBROSARC trial cohort[J]. *Nat Med*, 2022, 28(6): 1199-1206.
- [19] VANHERSECKE L, BRUNET M, GUÉGAN J P, et al.

- Mature tertiary lymphoid structures predict immune checkpoint inhibitor efficacy in solid tumors independently of PD-L1 expression[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(8): 794-802.
- [20] TEILLAUD J L, HOUEL A, PANOUILLOT M, et al. Tertiary lymphoid structures in anticancer immunity[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(9): 629-646.
- [21] 王彦芳, 张潇剑, 贾巍力, 等. 三级淋巴结构: 是否可以成为肝癌患者的希望?[J]. *空军军医大学学报*, 2024, 45(1): 111-114.
- WANG Y F, ZHANG X J, JIA W L, et al. Tertiary lymphatic structure: can it be the hope of patients with liver cancer?[J]. *J Air Force Med Univ*, 2024, 45(1): 111-114.
- [22] ZHAO L Y, JIN S, WANG S Y, et al. Tertiary lymphoid structures in diseases: immune mechanisms and therapeutic advances[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 225.
- [23] VELLA G, HUA Y C, BERGERS G. High endothelial venules in cancer: regulation, function, and therapeutic implication[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 527-545.
- [24] KOTSIFA E, VERGADIS C, VAILAS M, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: why, when, how?[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(3): 436.
- [25] 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.
- [26] JHUNJHUNWALA S, HAMMER C, DELAMARRE L. Antigen presentation in cancer: insights into tumour immunogenicity and immune evasion[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(5): 298-312.
- [本文编辑] 殷悦

引用本文

孟繁盛, 杨皓康, 杨毕伟. 三级淋巴结构对肝细胞癌患者术后辅助经导管肝动脉化疗栓塞术疗效的影响[J]. *中国临床医学*, 2025, 32(4): 610-619.

MENG F S, YANG H K, YANG B W. The impact of tertiary lymphoid structure on the efficacy of postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(4): 610-619. DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250435](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250435)