

# Vztah tumor infiltrujících lymfocytů (TILs) k prognóze spinocelulárních karcinomů dutiny ústní

Autor: Šírová N., Škvrňáková N.

Školitel: Michálek J., MUDr. Ph.D. (Ústav klinické a molekulární patologie LF UP v Olomouci a FNOL)

## Úvod

Maligní nádory dutiny ústní představují asi 30 % všech nádorů hlavy a krku. Histologicky se v 95 % případů jedná o spinocelulární karcinom. Více než 95 % spinocelulárního karcinomu vzniká u pacientů starších 40 let, muži jsou oproti ženám postiženi dvakrát častěji. Přibližně u třetiny pacientů je spinocelulární karcinom diagnostikován ve stadiu I a II, pětileté přežití je v těchto případech 80 % (stadium I) a 65 % (stadium II). Bohužel většina spinocelulárních karcinomů je diagnostikována v pokročilých stádiích choroby (III a IV) s pětiletým přežitím menším než 50 % a celkovým přežitím 30 %, a to zejména proto, že se u těchto pacientů často vyskytne recidiva nebo vzdálené metastázy.

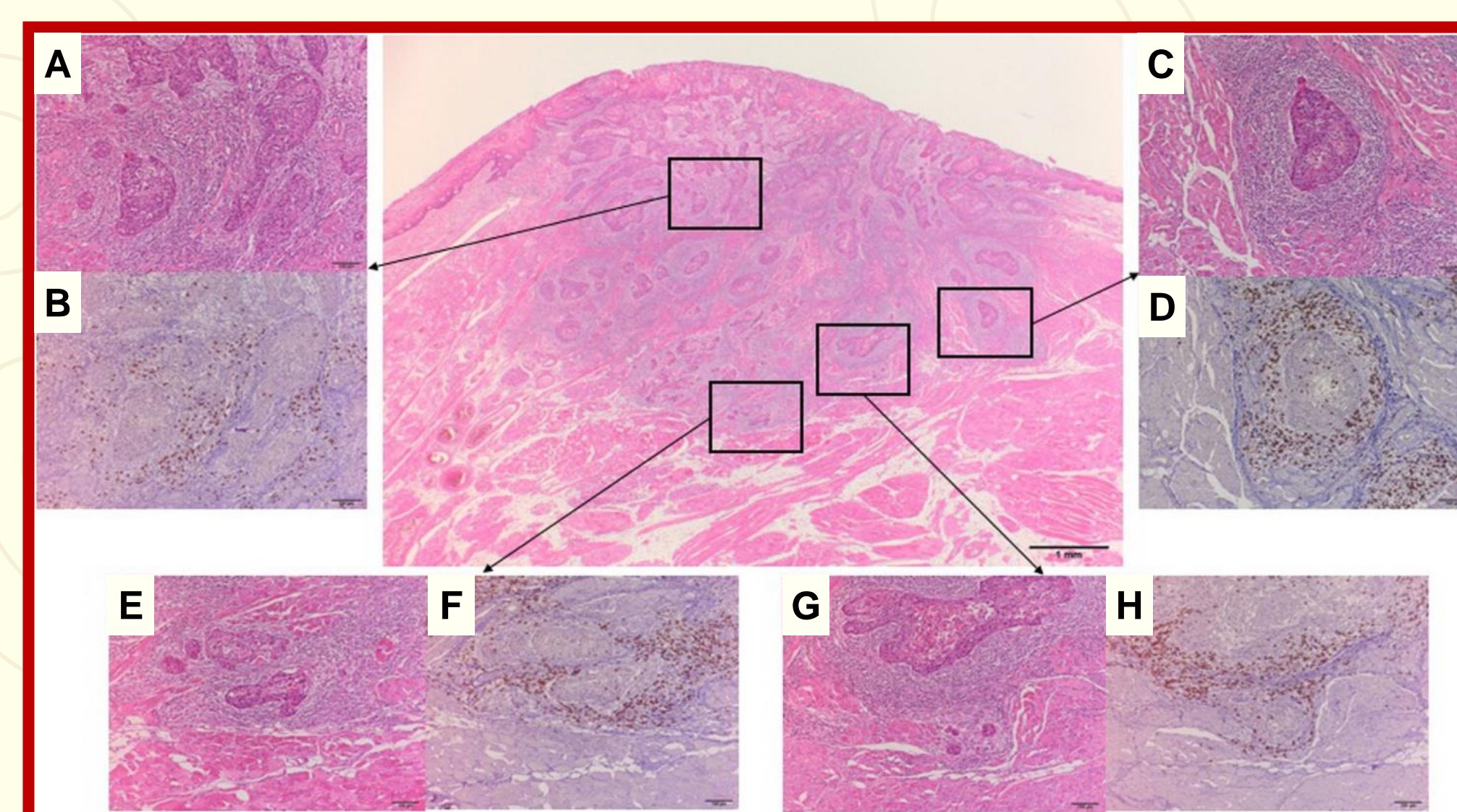
Jedna z nejčastějších lokalizací spinocelulárního karcinomu dutiny ústní je oblast jazyka, která je zároveň spojena s nejhorší prognózou. Hodnocení prognózy těchto nádorů závisí na několika faktorech, např. gradingu, perineurálním šíření, intravaskulární invazi, přítomnosti metastáz. Dalším potenciálním faktorem je hodnocení tumor infiltrujících lymfocytů a makrofágů (TIL), jejichž význam zatím nebyl u nádorů dutiny ústní dostatečně prokázán.

## Cíl

Zhodnocení významu TILs u spinocelulárního karcinomu jazyka ve vztahu k vybraným klinicko-patologickým faktorům: pohlaví, věk, nádorový grade, metastázy v regionálních lymfatických uzlinách, extrakapsulární šíření mimo uzlinu, angioinvaze, perineurální šíření, pozitivita p16, konzumace alkoholu, kouření.

## Metodika

Ve vzorcích u 30 pacientů se spinocelulárními karcinomy jazyka diagnostikovanými v letech 2018-2021 byly pomocí imunohistochemie analyzovány markery T-lymfocytů (CD8) a makrofágů (CD68) v 5 kompartmentech nádoru: parenchym a stroma v centru nádoru, parenchym a stroma v oblasti invazivního čela nádoru a ve stromatu pod nádorem (viz obr. 1). Počet těchto buněk jsme hodnotili v "hot spot" jednotlivých kompartmentů při zvětšení 400× a následně jsme počet TILs porovnávali s vybranými klinicko-patologickými faktory. K analýze dat byl použit statistický software IMB SPSS Statistics verze 23. Všechny testy byly prováděny na hladině signifikance 0,05.



Obrázek 1:  
A - parenchym a stroma v centru tumoru - barvení HE  
B - parenchym a stroma v centru tumoru - CD8  
C - invazivní čelo tumoru - barvení HE  
D - invazivní čelo tumoru - CD8  
E, G - stroma mimo tumor - barvení HE  
F, H - stroma mimo tumor - CD8

## Výsledky

Tab. 1: Základní popis souboru 30 pacientů

		počet	procento
Pohlaví	M	21	70,0%
	Ž	9	30,0%
Grade	1	9	30,0%
	2	13	43,3%
	3	8	26,7%
Metastázy v uzlinách	neuveдено	8	26,7%
	ne	10	33,3%
	ano	12	40,0%
Extrakapsulární šíření	neuveдено	9	30,0%
	ne	17	56,7%
	ano	4	13,3%
Angioinvaze	ne	23	76,7%
	ano	7	23,3%
Perineurální šíření	ne	23	76,7%
	ano	7	23,3%
Alkohol	neuveдено	3	10,0%
	ne	5	16,7%
	ano	22	73,3%
Kouření	neuveдено	2	6,7%
	ne	14	46,7%
	ano	14	46,7%
p16+	neuveдено	11	36,7%
	ne	15	50,0%
	ano	4	13,3%

Tab. 2: Medián věku, počtu CD8 a CD68 v jednotlivých kompartmentech nádoru

	Medián	Minimum	Maximum
Věk	59,5	42	87
CD8 parenchym centrum nádoru	37,5	1	220
CD8 stroma centrum nádoru	141,5	4	1000
CD8 parenchym invazivní okraj nádoru	32,5	0	160
CD8 stroma invazivní okraj nádoru	210,0	18	650
CD8 pod nádorem	280,0	50	1570
CD68 parenchym centrum nádoru	38,0	0	150
CD68 stroma centrum nádoru	102,5	0	280
CD68 parenchym invazivní okraj nádoru	39,0	0	130
CD68 stroma invazivní okraj nádoru	120,0	0	370
CD68 pod nádorem	140,0	0	750

**Vztah mezi počtem TILs a pohlavím pacientů:** Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi počtem TIL v jednotlivých kompartmentech nádoru a pohlavím pacientů.

**Vztah mezi počtem TILs a přítomností metastáz v regionálních uzlinách:** V případě přítomnosti metastáz v uzlinách byl prokázán signifikantně menší počet TILs CD68 v parenchymu centra nádoru ( $p = 0,035$ ).

**Vztah mezi počtem TILs a extrakapsulárním šířením mimo uzlinu:** Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi počtem TILs v jednotlivých kompartmentech nádoru a extrakapsulárním šířením.

**Vztah mezi počtem TILs a angioinvazí:** Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi počtem TILs v jednotlivých kompartmentech nádoru a angioinvazí.

**Vztah mezi počtem TILs a perineurálním šířením:** Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi počtem TILs v jednotlivých kompartmentech nádoru a perineurálním šířením.

**Vztah mezi počtem TILs a p16+:** Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi počtem TILs v jednotlivých kompartmentech nádoru a p16+.

**Vztah mezi počtem TILs a konzumací alkoholu:** Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi počtem TILs v jednotlivých kompartmentech nádoru a konzumací alkoholu.

**Vztah mezi počtem TILs a kouřením:** U kuřáků byl prokázán signifikantně menší počet TILs CD8 v kompartmentu stroma centrum nádoru ( $p = 0,048$ ) a signifikantně menší počet TILs CD8 v kompartmentu stroma invazivní čelo nádoru ( $p = 0,027$ ).

**Vztah mezi počtem TILs v jednotlivých kompartmentech nádoru a věkem pacientů:** Spearmanova korelační analýza neprokázala signifikantní závislost mezi počtem TILs v jednotlivých kompartmentech nádoru a věkem pacientů.

**Vztah mezi počtem TILs v jednotlivých kompartmentech nádoru a grade:** Byla prokázána signifikantní závislost mezi počtem TILs CD68 v kompartmentu stroma centrum nádoru a grade ( $p = 0,007$ ) a signifikantní závislost mezi počtem TILs CD68 v kompartmentu stroma invazivní čelo nádoru a grade ( $p = 0,0004$ ). V případě grade 2 byly zjištěny signifikantně vyšší počty TILs CD68 v kompartmentu stroma centrum nádoru a v kompartmentu stroma invazivní čelo nádoru než v případě grade 1, nebo grade 3.

## Závěr

Naše studie prokázala vztah počtu TILs s kouřením (CD8), metastázami v uzlinách a nádorovým gradingem (CD68). Tato souvislost byla ale patrna pouze pro určité kompartmenty nádoru, což zdůrazňuje význam hodnocení TILs v jednotlivých sublokalizacích nádoru. Stanovení TILs může být potenciálním nezávislým prognostickým faktorem u karcinomů dutiny ústní a jejich stanovení by se mělo stát standardní součástí patologické zprávy. Nicméně v návaznosti na naši pilotní studii jsou nutné další studie k průkazu a potvrzení vztahu TILs a prognózy spinocelulárních karcinomů dutiny ústní.

## Reference

- Shimizu, S, Hiratsuka, H, Koike, K, et al. Tumor-infiltrating CD8+ T-cell density is an independent prognostic marker for oral squamous cell carcinoma. *Cancer Med.* 2019; 8: 80–93.
- Wolf GT, Chepeha DB, Bellile E, Nguyen A, Thomas D, McHugh J; University of Michigan Head and Neck SPORE Program. Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) and prognosis in oral cavity squamous carcinoma: a preliminary study. *Oral Oncol.* 2015 Jan;51(1):90-5.
- J. Michálek, R. Pink, Z. Dvořák, S. Brychtová, D. Král, P. Tvrđý, Z. Kolář: Srovnání histopatologických a klinických prognostických faktorů spinocelulárních karcinomů ústní dutiny. *Česká stomatologie/Praktické zubní lékařství*, ročník 119, 2019, 3, s. 68-79.