

结直肠癌组织中错配修复蛋白缺失的临床意义

孙浩

作者单位: 272011 山东济宁, 济宁市第一人民医院胃肠外科

通信作者: 孙浩, Email: sunhao2017@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.01.011

【摘要】 目的 分析错配修复蛋白缺失(dMMR)与结直肠癌临床病理特征的关系,探讨 dMMR 对结直肠癌诊治的临床意义。**方法** 收集 2021 年 12 月—2023 年 7 月济宁市第一人民医院胃肠外科经手术治疗的 212 例结直肠癌患者的相关临床病理资料,对 dMMR 与患者性别、年龄、肿瘤分化程度、TNM 分期、T 分期、N 分期、有无脉管癌栓、有无神经侵犯、肿瘤部位及组织学类型等的相关性进行分析。**结果** 212 例结直肠癌患者中有 12 例 dMMR (5.66%),其中 32 例右半结肠癌患者中有 4 例 dMMR (12.50%); 60 例左半结肠癌患者中有 6 例 dMMR (10.00%), 120 例直肠癌患者中有 2 例 dMMR (1.67%),检出率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。dMMR 与结直肠癌患者的性别、年龄、肿瘤分化程度、TNM 分期、T 分期、N 分期、有无脉管癌栓及有无神经侵犯无关,仅与肿瘤部位、组织学类型有关。dMMR 在右半结肠癌组织中和黏液腺癌组织中检出率更高。**结论** dMMR 在不同类型结直肠癌患者中检出率差异有统计学意义,该指标检测有助于为患者提供个性化的精准诊疗方案并判断预后。

【关键词】 结直肠癌; 错配修复蛋白; 临床病理特征

Clinical significance of mismatch repair deficiency in colorectal cancer tissue

Sun Hao. Department of Gastroenterology, Jining First People's Hospital, Jining 272011, Shandong, China

Corresponding author: Sun Hao, Email: sunhao2017@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between mismatch repair deficiency (dMMR) and clinical pathological characteristics of colorectal cancer, and explore the clinical significance of dMMR in diagnosis and treatment of colorectal cancer. **Methods** The clinical and pathological data of 212 patients with colon and rectal cancer undergoing surgical treatment in gastroenterology department of Jining First People's Hospital from December 2021 to July 2023 were collected, and the correlation of dMMR and gender, age, degree of differentiation, TNM stage, T stage, N stage, presence of vascular cancer thrombus, presence of nerve invasion, tumor location and histological type were analyzed. **Results** Among 212 patients, there were 12 cases (5.66%) with dMMR. Among the 32 patients with right colon cancer, there were 4 cases (12.50%) with dMMR. Among 60 patients with left colon cancer, only 6 cases (10.00%) had dMMR, while among 120 patients with rectal cancer, 2 cases (1.67%) had dMMR. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). dMMR was not associated with gender, age, degree of differentiation, TNM stage, T stage, N stage, presence of vascular cancer thrombus or presence of nerve invasion in colorectal cancer patients, but related to tumor location and histological type. The incidence of dMMR was higher in right colon cancer tissue and mucinous adenocarcinoma tissue. **Conclusion** The difference in incidence of dMMR among colorectal cancer patients is statistically significant, and dMMR detection could help make personalized and accurate diagnosis and treatment plans for patients and determine prognosis.

【Key words】 Colorectal cancer; Mismatch repair protein; Clinicopathological characteristics

近年来我国结直肠癌的发病率和病死率均逐年升高^[1-3]。结直肠癌治疗的关键在于早发现、早诊断、早治疗,但大部分患者很难在早期确诊,绝大部分需要经手术联合新辅助化疗及术后放化疗。目前,以腹腔镜结直肠切除术+完整结直肠系膜切除术+D2 站淋巴结清扫术为代表的手术治疗方案已趋于规范成熟,多数研究着眼于以化疗为主的辅助治疗^[4]。目前有研究表明,同一化疗药物对左半结肠癌与右半结肠癌的效果不尽相同,甚至有研究认

为左半结肠癌与右半结肠癌是完全不同的两种疾病^[5-6]。有研究显示,这种差异是由于存在微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)、染色体不稳定性(chromosome instability, CIN)、CpG 岛甲基化表型和基因变异导致的,而错配修复蛋白(mismatch repair, MMR)表达缺失导致的 MSI 是其中一个重要原因^[7]。MMR 主要指 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 四种蛋白,其中一种及以上表达缺失即为错配修复蛋白缺失(mismatch repair deficiency, dMMR)。本研究

收集 2021 年 1 月—2023 年 7 月在济宁市第一人民医院胃肠外科经手术治疗的结直肠癌患者的相关资料,分析 dMMR 与结肠癌一般临床及病理特征的相关性,探讨其临床意义,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2021 年 1 月—2023 年 7 月本院胃肠外科收治的经手术治疗的 212 例结肠癌患者作为研究对象,其中男性 138 例,女性 74 例;年龄 32~96 岁,平均(66.91±10.11)岁;以结肠脾曲为分界,右半结肠癌患者 32 例,左半结肠癌患者 60 例,直肠癌患者 120 例。

1.1.1 纳入标准 ① 经组织病理学诊断确诊为结肠癌或直肠癌;② 术前未进行化疗或放疗;③ 病历资料完整,术后病理报告中包含 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 的免疫组化结果;④ 认知功能正常。

1.1.2 排除标准 ① 复发型肿瘤;② 合并其他恶性肿瘤;③ 患有精神疾病;④ 患有严重呼吸循环系统、肝脏、肾脏疾病。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并通过本院伦理部门批准(审批号:20220124),所有患者均已对本研究知情同意。

1.2 研究方法及统计学处理 收集病理报告中相关免疫组化结果及临床资料,采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌患者的 dMMR 表达 本研究 212 例结肠癌患者中有 12 例 dMMR,检出率为 5.66%,其中 32 例右半结肠癌患者中有 4 例 dMMR(12.50%);60 例左半结肠癌患者中有 6 例 dMMR(10.00%),120 例直肠癌患者中有 2 例 dMMR(1.67%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同临床病理特征结直肠癌患者的 dMMR 表达情况 dMMR 与结直肠癌患者的性别、年龄、分化程度、TNM 分期、T 分期、N 分期、有无脉管癌栓及有无神经侵犯均无相关性;仅与肿瘤部位、组织学类型有关(均 $P < 0.05$)。见表 1。dMMR 好发于右半结肠、黏液性腺癌组织中。

3 讨论

微卫星是 DNA 序列上的一组简单重复的核苷酸序列,最常见于染色体末端。有研究显示,微卫星对基因表达具有调节作用。MSI 是由于 DNA 在复制阶段出现碱基插入或缺失引起的 DNA 复制错误^[8]。DNA 错配修复系统可以修复 DNA 复制过程中发生的碱基错配等复制错误^[9]。如果系统中存在 dMMR,则会导致 DNA 错配无法修复,引起 MSI。如全部表达,则为错配修复正常(proficient mismatch repair, pMMR)而导致微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)。

本研究结肠癌组织中 dMMR 检出率为 5.66%,国内相似研究中的检出率差异较大,约为 6.7%~

表 1 不同临床病理特征患者的 dMMR 表达情况

项目	例数(例)	dMMR [例(%)]	χ^2 值	P 值	项目	例数(例)	dMMR [例(%)]	χ^2 值	P 值
性别			0.014	0.906	组织学类型			10.914	0.001
男性	138	8(5.80)			腺癌	187	7(3.74)		
女性	74	4(5.41)			黏液腺癌和腺癌伴黏液腺癌	25	5(20.00)		
年龄			0.013	0.909	TNM 分期			0.678	0.410
< 60 岁	56	3(5.36)			I~II 期	117	8(6.84)		
≥60 岁	156	9(5.77)			III 期	95	4(4.21)		
肿瘤部位			8.504	0.014	T 分期			0.129	0.719
直肠	120	2(1.67)			T1~T2	44	2(4.55)		
左半结肠	60	6(10.00)			T3~T4	168	10(5.95)		
右半结肠	32	4(12.50)			N 分期			2.484	0.289
肿瘤直径			0.080	0.778	N0	117	8(6.84)		
< 5 cm	149	8(5.37)			N1	58	1(1.72)		
≥5 cm	63	4(6.35)			N2	37	3(8.11)		
肿瘤分化程度			4.775	0.189	脉管癌栓			0.086	0.794
高-中分化	10	2(20.00)			有	60	3(5.00)		
中分化	141	6(4.26)			无	152	9(5.92)		
中-低分化	58	4(6.90)			神经侵犯			0.005	0.941
低分化	0	0(0.00)			有	37	2(5.40)		
					无	175	10(5.71)		

注:dMMR 为错配修复蛋白缺失

29.03%^[10-12],除去研究对象选择、病例数等差异外,还有可能的差异变量是左、右半结肠癌患者比例,有研究显示,左半结肠癌组织中的 dMMR 检出率明显低于右半结肠癌组织^[13-14]。本研究也提示 dMMR 在右半结肠癌组织中的检出率更高。如果研究对象中右半结肠癌患者占比较大,则可能出现 dMMR 比例偏高,反之则偏低。本研究中右半结肠癌患者数较少可能是导致 dMMR 比例较低的原因。本研究还表明, dMMR 还与组织学类型有关,黏液腺癌组织中 dMMR 发生率更高,与目前报道一致^[15-18]。

本研究结果显示,直肠癌中 dMMR 检出率明显低于结肠癌,而右半结肠癌中 dMMR 检出率又明显高于左半结肠癌,右半结肠癌患者中 MSI 比例更高。有研究显示,右半结肠癌患者中 MSI 比例可高达 25%^[19]。由于 MSI 患者不能从以氟尿嘧啶为基础的化疗中获益,因此右半结肠癌患者从传统方案化疗中获益的比例小于左半结肠癌和直肠癌患者,而 MSI 患者更可能从免疫治疗中获益^[20-21]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南也推荐对需行化疗的所有结直肠癌患者进行 MMR/MSI 检测^[22]。

目前结直肠癌的诊治已逐步精准化,结合先进的检测手段为患者提供个性化的诊疗方案是大势所趋,其中 dMMR 检测差异较明显、费用较低廉且相对简便,可为患者提供个性化的精准诊疗方案并判断预后。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- 曹毛毛,陈万青.中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J].中国肿瘤临床,2019,46(3):145-149. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.03.246.
- 刘任林,周录平,邓文胜,等.益气健脾汤对腹腔镜直肠癌术后患者炎症反应和免疫功能以及营养状态的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2019,26(4):448-451. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.018.
- 曹晟丞,张海盛,沈静,等.复方苦参注射液辅助化疗对晚期消化道恶性肿瘤的疗效评价[J].中国中西医结合急救杂志,2017,24(5):536-539. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.05.021.
- 郑民华,马君俊.2018版《腹腔镜结直肠癌根治手术操作指南》更新要点[J].中华外科杂志,2019,57(3):224-226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.03.015.
- 徐建明.从左右半结肠癌的生物学差异谈结直肠癌[J].中华肿瘤杂志,2016,38(5):397-400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.05.016.
- BUFILL J A. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location [J]. Ann Intern Med, 1990, 113 (10): 779-788. DOI: 10.7326/0003-4819-113-10-779.
- NGUYEN L H, GOEL A, CHUNG D C. Pathways of colorectal carcinogenesis [J]. Gastroenterology, 2020, 158 (2): 291-302. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.08.059.
- 贾红梅.错配修复蛋白和人表皮生长因子受体 2 表达与结直肠癌患者淋巴结转移的相关性[J].实用检验医师杂志,2023,15(3):320-324. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.03.025.
- ZEINALIAN M, HASHEMZADEH-CHALESHTORI M, Salehi R, et al. Clinical aspects of microsatellite instability testing in colorectal cancer [J]. Adv Biomed Res, 2018, 7: 28. DOI: 10.4103/abr.abr_185_16.
- HARALDSDOTTIR S, ROTH R, PEARLMAN R, et al. Mismatch repair deficiency concordance between primary colorectal cancer and corresponding metastasis [J]. Fam Cancer, 2016, 15 (2): 253-260. DOI: 10.1007/s10689-015-9856-2.
- GUO T A, WU Y C, TAN C, et al. Clinicopathologic features and prognostic value of KRAS, NRAS and BRAF mutations and DNA mismatch repair status: a single-center retrospective study of 1 834 Chinese patients with Stage I-IV colorectal cancer [J]. Int J Cancer, 2019, 145 (6): 1625-1634. DOI: 10.1002/ijc.32489.
- 沈国菊,王代文,彭川,等.错配修复蛋白表达缺失在结直肠癌中的意义[J/CD].中华普通外科学文献(电子版),2022,16(2):116-121. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2022.02.006.
- 陈明枝,兰青,蒋文君. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J].中国实用医刊,2021,48(15):51-54. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20210413-01379.
- 钟丽,刘茜茜,曲颜丽.错配修复蛋白在左、右半结肠癌组织中的表达差异及其临床意义[J].现代肿瘤医学,2023,31(1):126-129.
- 谢乐斯,赵盼,周虹,等.错配修复蛋白表达及 RAS 基因突变与结直肠癌临床病理特征的关系[J].临床与实验病理学杂志,2021,37(1):44-48. DOI: 10.13315/j.cnki.cjeep.2021.01.011.
- 胡晓儒,徐灿,亢野,等.658例结直肠癌错配修复蛋白的表达及其与临床病理特征的关系[J].中华病理学杂志,2018,47(11):827-833. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.11.003.
- 孙伟杰,徐莹,杨静,等.散发性结直肠癌 DNA 错配修复系统蛋白表达及其临床意义[J].上海交通大学学报(医学版),2019,39(7):759-763. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.07.012.
- 宋蓓,石红建,任景丽,等.散发性结直肠癌组织 MMR 蛋白表达变化及其与患者临床病理参数和预后的关系[J].山东医药,2018,58(8):73-75. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.08.021.
- PRICE T J, BEEKE C, ULLAH S, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? [J]. Cancer, 2015, 121 (6): 830-835. DOI: 10.1002/cncr.29129.
- KLINGBIEL D, SARIDAKI Z, ROTH A D, et al. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial [J]. Ann Oncol, 2015, 26 (1): 126-132. DOI: 10.1093/annonc/mdu499.
- 冯强,孙琦,孙霞,等.微卫星不稳定性及错配修复蛋白表达与结直肠癌化疗疗效相关性的研究[J].东南大学学报(医学版),2020,39(6):793-799. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2020.06.016.
- 张泽群,龙飞,胡桂,等.2021年V2版NCCN结肠癌临床实践指南更新解读[J].临床外科杂志,2022,30(1):16-19. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2022.01.006.

(收稿日期:2023-11-16)

(本文编辑:邵文)