

引用本文: 聂其学, 吴文周. 结直肠癌 432 例微卫星状态及病理特征对预后的影响分析[J]. 安徽医药, 2023, 27(7): 1386-1389. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.07.025.



◇ 临床医学 ◇

## 结直肠癌 432 例微卫星状态及病理特征对预后的影响分析

聂其学, 吴文周

作者单位: 安徽省第二人民医院普外二科, 安徽 合肥 230011

通信作者: 吴文周, 男, 主任医师, 研究方向为胃肠道肿瘤, Email: wk7716@126.com

**摘要:** **目的** 研究结直肠癌病人的微卫星状态及病理特征对其治疗及预后的影响因素。**方法** 选取于 2015 年 1 月至 2021 年 5 月安徽省第二人民医院收治的符合条件的 432 例结直肠癌病人, 其中微卫星高度不稳定性(MSI-H)组病人 27 例, 微卫星低度不稳定性(MSI-L)/微卫星稳定(MSS)组 405 例, 并在基本特征与病理特征方面做对比研究。**结果** 两组在家族史对比中, MSI-H 组(33.3%)与 MSI-L/MSS 组(11.4%)两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而 MSI-H 组病人肿瘤发生部分多见于右半结肠(63.0%), 而 MSI-L/MSS 组多见于直肠(57.0%), 在两组病理学形态对比下 MSI-H 组浸润性占 33.3%, 明显高于 MSI-L/MSS 组的 4.7%; 在 TNM 分期上, MSI-H 组的 I 期+ II 期肿瘤占比 44.4%, 明显高于 MSI-L/MSS 组的 24.6%; 在是否有癌结节方面对比, MSI-H 组有癌结节占比 33.3%, 高于 MSI-L/MSS 组的 11.6% ( $P < 0.05$ ); **结论** MSI-H 的结直肠癌病人在相关病理特征下与 MSI-L/MSS 组有明显差异, MSI-H 组病人家族遗传可能性更大, 肿瘤 TNM 分期上 MSI-H 分期更早, 这对结直肠癌预后及治疗提供有力的证据。

**关键词:** 结直肠肿瘤; 微卫星不稳定性; 淋巴细胞, 肿瘤浸润; 病理特征

### Analysis of the effect of microsatellite status and pathological features on prognosis in 432 cases of colorectal cancer

NIE Qixue, WU Wenzhou

Author Affiliation: The Second Department of General Surgery, The Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei, Anhui 230011, China

**Abstract:** **Objective** To study the influencing factors of microsatellite status and pathological features of colorectal cancer patients on their treatment and prognosis. **Methods** Four hundred and thirty-two eligible colorectal cancer patients admitted to the Second People's Hospital of Anhui Province from January 2015 to May 2021 were enrolled, including 27 patients in the microsatellite high instability (MSI-H) group and microsatellite low instability (MSI-L) group/microsatellite stabilization (MSS) group of 405 cases, and the basic and pathological characteristics were compared and studied. **Results** In the comparison of family history between the two groups, the difference between the MSI-H group (33.3%) and the MSI-L/MSS group (11.4%) was statistically significant ( $P < 0.05$ ), while the MSI-H group was part of the tumor, and it was more common in the right colon (63.0%), while the MSI-L/MSS group was more common in the rectum (57.0%). In the comparison of pathological morphology between the two groups, the infiltration of MSI-H group accounted for 33.3%, which was significantly higher than that of 4.7% of the MSI-L/MSS group; in the TNM staging, the proportion of stage I + stage II tumors in the MSI-H group accounted for 44.4%, which was significantly higher than 24.6% in the MSI-L/MSS group. In terms of whether there was cancer nodules, the proportion of cancerous nodules in the MSI-H group was 33.3%, which was higher than 11.6% in the MSI-L/MSS group. The difference between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** MSI-H colorectal cancer patients are significantly different from the MSI-L/MSS group under the relevant pathological characteristics, and the familial genetic possibility of patients in MSI-H group is greater, and the MSI-H staging is earlier in the TNM staging of tumors, which provides strong evidence for the prognosis and treatment of colorectal cancer.

**Key words:** Colorectal neoplasms; Microsatellite instability; Lymphocytes, tumor-infiltrating; Pathological features

据世界癌症研究基金会称, 结直肠癌(CRC)(指结肠、直肠或肛门的恶性肿瘤)目前排在全球常见恶性肿瘤的第三位。仅仅 2018 年, 就诊断出超过 180 万例新发 CRC 病例<sup>[1]</sup>。据统计, 在我国, 近年来, 结肠癌病人较前比率增加了大约 20%<sup>[2]</sup>。约 20%~25% 的 CRC 病例是由遗传易感性引起的, 包

括与 DNA 修复、细胞周期和细胞凋亡相关的错配修复基因的单基因突变<sup>[3]</sup>。DNA 错配修复(MMR)对确保基因组的完整性的重要性不言而喻。MMR 通路的主要功能是识别和纠正 DNA 在复制和重组过程中产生的碱基错配或插入<sup>[4]</sup>MMR 缺陷的一个直接后果是基因组微卫星区域的不稳定性(MSI), 而

MSI表型被广泛用作肿瘤细胞MMR缺陷的诊断标志物,其中MSI对结肠癌病人的评估尤为重要,MMR蛋白包括MLH1、PMS2、MSH2及MSH6,其中任何一个表达缺失,都会导致MSI<sup>[5]</sup>。MSI在结直肠癌病人中起着至关重要的结果,研究表明,与微卫星稳定的结直肠肿瘤病人相比,MSI结直肠癌病人对免疫治疗的敏感性更高<sup>[6]</sup>。为了进一步了解微卫星的不同状态对结直肠癌病人的影响,本研究采用回顾性病例分析,从临床及病理资料作相应对比分析,探讨MSI与临床病理特征的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采用回顾性病例分析,选取2015年1月至2021年5月安徽省第二人民医院收治的符合条件的432例结直肠癌病人,男性248例,女性184例,年龄范围19~87岁,其中MSI-H组病人27例,MSI-L/MSS组405例,分别比较两组病人的临床及病理资料。纳入标准:(1)临床各数据资料完整,术前病理诊断为结直肠癌;(2)接受结直肠癌根治术(腹腔镜手术或是开腹手术)。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)术前接受新辅助化疗或是术前放疗;(3)由于肿瘤导致的机械性肠梗阻病人。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.2 观察指标** 分别收集两组数据的临床及病理资料,临床资料有性别、年龄、家族史、病程时间、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199),病理资料有肿瘤部位、肿瘤长径、肿瘤组织学分型、病理学形态、肿瘤TNM分期、分化程度、神经管是否侵犯、癌结节有无。从以上各个方面比较两组差异。TNM分期采用AJCC(美国癌症联合委员会)第8版标准。

**1.3 微卫星状态分析** 采用免疫组织化学方法检测肿瘤组织中错配修复基因MLH1、MSH2、MSH6及PMS2的表达。其中有任何一项错配修复基因表达缺失,被定义为MSI,否则定为微卫星稳定(MSS)。其中一个表达缺失则称为低度微卫星不稳定(MSI-L),2种或2种以上蛋白表达缺失为高度微卫星不稳定(MSI-H)。此蜡块阅片由两位病理医师独立阅片,并独立分析。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 25.0软件包对数据进行统计学分析,计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。非正态分布的计量资料采用中位数(第25、75百分位数)、即 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用U检验(Z值表示)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床特征分析** 两组病人在家族史中对比分析,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且MSI-H组家

族遗传性可能性更大,在性别、年龄、病程时间、CEA、CA19-9方面统计差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 结直肠癌432例微卫星区域不同状态下一般资料比较/例(%)

项目	MIS-H(n=27)	MSI-L/MSS(n=405)	$\chi^2$ 值	P值
性别			0.04	0.843
男	15(55.6)	233(57.5)		
女	12(44.4)	172(42.5)		
年龄			1.31	0.321
≤50岁	10(37.0)	196(48.4)		
>50岁	17(63.0)	209(51.6)		
家族史			11.00	0.003
有	9(33.3)	46(11.4)		
无	18(66.7)	359(88.6)		
病程时间			1.60	0.291
≤6个月	6(22.2)	138(34.1)		
>6个月	21(77.8)	267(65.9)		
CEA			0.00	>0.999
≤5.9 μg/L	12(44.4)	179(44.2)		
>5.9 μg/L	15(55.6)	226(55.8)		
CA19-9			3.02	0.107
≤37 μg/L	7(25.9)	174(43.0)		
>37 μg/L	20(74.1)	231(57.0)		

注:MSI-H为高度微卫星不稳定,MSI-L为低度微卫星不稳定,MSS微卫星稳定,CEA为癌胚抗原,CA199糖类抗原199。

**2.2 两组病理学特征对比分析** MSI-H组在肿瘤发生部位上以右半结肠较多,而MSI-L/MSS组以直肠发生较多,差异有统计学意义( $P<0.05$ );在病理学形态上,MSI-H组浸润性较MSI-L/MSS组明显增多,差异有统计学意义( $P<0.05$ );在TNM分期、原发肿瘤浸润深度(T)和淋巴结转移情况(N)比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );在肿瘤长径方面,MSI-H组肿瘤明显较大于MSI-L/MSS组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );而在肿瘤是否侵犯神经方面,MSI-L/MSS组较MSI-H明显增多,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );在癌结节方面,MSI-H组病人癌结节明显较多,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );在肿瘤分化程度、远处转移情况(M)、组织学类型、脉管有无侵犯及增殖细胞核抗原(Ki-67)方面两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

## 3 讨论

微卫星是由依次重复的短核苷酸片段(1~10个核苷酸,也称为短串联重复序列组成的DNA序列),由于它们的重复性,这些DNA片段在DNA复制过程中容易出现DNA聚合酶暂停和滑动,从而导致突变<sup>[7]</sup>。错配修复(MMR),即DNA修复系统,人

表2 结直肠癌432例微卫星区域不同状态下结直肠癌病人病理资料分析/例(%)

项目	MIS-H (n=27)	MSI-L/MSS (n=405)	$\chi^2$ 值	P值	项目	MIS-H (n=27)	MSI-L/MSS (n=405)	$\chi^2$ 值	P值
肿瘤部位			24.57	<0.001	原发肿瘤浸润深度(T)			10.69	0.014
右半结肠	17(63.0)	99(24.4)			T4	20(74.1)	332(82.0)		
左半结肠	3(11.1)	32(7.9)			T3	1(3.7)	41(10.1)		
乙状结肠	4(14.8)	43(10.6)			T2	5(18.5)	18(4.4)		
直肠	3(11.1)	231(57.0)			T1	1(3.7)	14(3.5)		
病理学形态			34.38	<0.001	淋巴结转移情况(N)			7.09	0.029
溃疡型	12(44.4)	275(67.9)			N2	7(25.9)	65(16.0)		
隆起性	6(22.2)	111(27.4)			N1	13(48.1)	128(31.6)		
浸润性	9(33.3)	19(4.7)			N0	7(25.9)	212(52.3)		
分化程度			3.62	0.164	Ki-67			0.91	0.342
低分化	16(59.3)	174(43.0)			≤60%	8(29.6)	88(21.7)		
中分化	10(37.0)	224(55.3)			>60%	19(70.4)	317(78.3)		
高分化	1(3.7)	7(1.7)			神经有无侵犯			13.99	<0.001
TNM分期			7.93	0.047	有侵犯	10(37.0)	289(71.4)		
I期	4(14.8)	18(4.4)			无侵犯	17(63.0)	116(28.6)		
II期	8(29.6)	82(20.2)			脉管有无侵犯			0.20	0.694
III期	13(48.1)	276(68.1)			有侵犯	13(48.1)	213(52.6)		
IV期	2(7.4)	29(7.2)			无侵犯	14(51.9)	192(47.4)		
组织学类型			0.23	0.891	是否有癌结节			10.59	0.004
腺癌	25(92.6)	366(90.4)			有癌结节	9(33.3)	47(11.6)		
黏液腺癌加印戒细胞癌	1(3.7)	15(3.7)			无癌结节	18(66.7)	358(88.4)		
其他	1(3.7)	24(5.9)			远处转移情况(M)			0.00	0.595
肿瘤长径			5.14	0.022	M1	2(7.4)	29(7.2)		
≤4 cm	2(7.4)	110(27.2)			M0	25(92.6)	376(92.8)		
>4 cm	25(92.6)	295(72.8)							

注: MSI-H为高度微卫星不稳定, MSI-L为低度微卫星不稳定, MSS微卫星稳定, Ki-67为增殖细胞核抗原。

类细胞DNA在复制过程中可能会出现错误的核苷酸序列,在修复过程中,把错误的核苷酸序列从子链中清除,防止子代细胞发生基因突变,这种修复机制是为了校对新复制的DNA和修复DNA突变而存在的。MMR的产物是错配修复蛋白,错配修复蛋白包括Muts和Mutl两大家族,其中前者包括MSH2、MSH3和MSH6等,后者包括MLH1、MLH3、PMS1和PMS2。错配修复系统功能缺陷的原因之一是胚系突变(家族遗传性),突变可累及MLH1、MSH2、MSH6、PMS2,这种胚系突变具有显性遗传性,会引起所谓林奇综合征<sup>[8]</sup>。林奇综合征是一种常染色体显性疾病,由于存在已知影响DNA错配修复能力的基因突变,导致其终生患结直肠癌的风险达到70%~80%。与其他散发性结肠癌相比,林奇综合征发病年龄较早(中位年龄为40岁),病灶更靠近脾曲。林奇综合征还会表现为子宫内膜癌、卵巢癌、尿路上皮癌等多种肠外肿瘤。当这些突变发生在微卫星区域内,导致重复DNA序列的缺失或扩增时,这被称为MSI,MSI与导致人类细胞错配修复缺陷(dMMR)的MMR基因突变有关<sup>[9]</sup>。根据MSI突变位

点的数目,可分为高突变型(MSI-H)、低突变性(MSI-L)和无突变型(MSS)。

癌症免疫治疗是一个新的快速发展的癌症治疗领域,现已成为继外科手术、细胞毒性化疗、放射和靶向治疗以外新兴的、有前景的肿瘤治疗选择。免疫疗法背后的概念是利用对肿瘤细胞的免疫反应,以便对恶性肿瘤更好的靶向治疗。对恶性肿瘤的正常免疫反应的一个组成部分是针对肿瘤细胞的T细胞活化。这种机制有几个由免疫系统设置的检查点,试图保持这种反应的平衡,防止过度激活和自我诱导的伤害。一个这样的靶点是程序性免疫细胞死亡-1(PD-1)受体,由肿瘤细胞表面的PD-1配体或邻近的免疫细胞激活。这种配体与PD-1受体的结合发出细胞凋亡的信号。抗PD-1免疫疗法是一种药理学抗体,已开发出针对该靶点并促进持续的T细胞活性以防止这些细胞凋亡。抗PD-1免疫疗法已被证明对多种癌症有效。生物标志物已被确定用于更好地预测哪些癌症可能对抗程序性细胞死亡-1(抗PD-1)免疫疗法有反应<sup>[10]</sup>。这些生物标

志物包括PD-1受体及其配体的表达分析、高肿瘤突变负荷和MSI的存在<sup>[11-12]</sup>。在结直肠癌中MSI-H肿瘤的占比约为15%，而中晚期MSI-H肿瘤仅占有转移性结直肠癌的2%~4%<sup>[13]</sup>。结直肠癌病人也可能受益于免疫治疗，尤其是患有MSI-H肿瘤的结直肠癌病人，他们对免疫治疗的敏感性明显高于患有MSS及MSI-L肿瘤的结直肠癌病人<sup>[14]</sup>。研究表明，MSI-H结直肠癌病人比MSS/MSI-L结直肠癌病人从免疫治疗中获益更多<sup>[15]</sup>。

本研究中，MSI-H组在肿瘤发生部位上以右半结肠为主，且与对照组比较，差异有统计学意义，这与Birgisson<sup>[16]</sup>的研究一致，充分表明了MSI与结直肠癌的发生部位密切相关。在病理学形态上，MSI-H组浸润性占9例(33.3%)明显高于MSI-L/MSS组19(4.7%)( $P<0.05$ )，在分化程度上，MSI-H组低分化肿瘤占16(59.3%)，这说明在结直肠癌中，MSI-H肿瘤的分化程度更低，在组织学类型中，MSI-H组其病理分型多为低分化腺癌或低分化黏液腺癌，且少发生淋巴结浸润及远处转移。充分说明了MSI-H病人的肿瘤更多见于右半结肠及低分化黏液腺癌，但相关文献报道MSI-H淋巴结转移更常见<sup>[17]</sup>。在本研究中的TNM分期中，MSI-H组的I期及II期肿瘤明显高于MSI-L/MSS组，且在原发肿瘤浸润深度上，MSI-H组T2期肿瘤明显高于对照组，在淋巴结转移情况中，MSI-H组的N1肿瘤亦明显高于MSI-L/MSS组( $P<0.05$ )，这与相关学者研究对比相似<sup>[18]</sup>。在肿瘤长径方面，MSI-H组明显较大，且肿瘤神经侵犯较多，亦伴有癌结节( $P<0.05$ )。在临床基本特征中，表现为MSI-L的结直肠癌家族史明显较多( $P<0.05$ )。

从相关研究表明，与微卫星稳定病人相比，微卫星不稳定病人的平均生存期更长，预后更佳<sup>[19]</sup>。在临床及病理基本特征对比分析上，高度微卫星不稳定与低度微卫星不稳定和微卫星稳定两者比较有明显差异，且微卫星不稳定分期更早，预后更好。但在肿瘤治疗方面，手术切除肿瘤是基本，后续需要联合化疗或是免疫治疗，这需要更进一步的研究分析。

### 参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.

[2] ARNOLD M, SIERRA MS, LAVERSANNE M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality[J]. Gut, 2017, 66(4):683-691.

[3] DE LA CHAPELLE A. Genetic predisposition to colorectal cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(10):769-780.

[4] LI GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair[J].

Cell Res, 2008, 18(1):85-98.

[5] VANDERWALDE A, SPETZLER D, XIAO N, et al. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients[J]. Cancer Med, 2018, 7(3):746-756.

[6] OBERMAN MJ, BERGAMO F, MCDERMOTT RS, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(18):554-554.

[7] VIEIRA MLC, SANTINI L, DINIZ AL, et al. Microsatellite markers: what they mean and why they are so useful[J]. Genet Mol Biol, 2016, 39(3):312-328.

[8] MADHURA DESHPANDE, A. RomanskiPHILLIP, zev rosenwaks and jeannine gerhardt, cancersgynecological cancers caused by deficient mismatch repair and microsatellite instability[J]. Cancers, 2020, 12(11), 3319.

[9] BARATA P, NEERAJ AGARWAL, ROBERTO NUSSENZVEIG, et al. Clinical activity of pembrolizumab in metastatic prostate cancer with microsatellite instability high (MSI-H) detected by circulating tumor DNA [J/OL]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2):e001065. DOI: 10.1136/jitc-2020-001065.

[10] TOPALIAN SL, HODI FS, BRAHMER JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26):2443-2454.

[11] MANDAL R, SAMSTEIN RM, LEE KW, et al. Genetic diversity of tumors with mismatch repair deficiency influences anti-PD-1 immunotherapy response[J]. Science, 2019, 364(6439):485-491.

[12] SCHROCK AB, OUYANG C, SANDHU J, et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2019, 30(7), 1096-1103.

[13] GANESH K, STADLER ZK, CERCEK A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(6):361-375.

[14] GON M, QIAN N, ZHANG Y, et al. Fruquintinib in Combination With PD-1 Inhibitors in Patients With Refractory Non-MIS-H/pMMR metastatic colorectal cancer: A Real-World Study in China[J]. Front Oncol, 2022, 12(7):851756.

[15] ANQI LIN, JIAN ZHANG, LUOPEG. Crosstalk between the MSI status and tumor microenvironment in colorectal cancer[J]. Front Immunol, 2020, 38(15), 11:2039.

[16] BIRGISSON H, EDLUND K, WALLIN U, et al. Microsatellite instability and mutations in BRAF and KRAS are significant predictors of disseminated disease in colon cancer[J]. BMC Cancer, 2015, 15:125-132.

[17] 胡文桦,王永存.微卫星不稳定结直肠癌的临床病理特征及生存预后分析[J].医药前沿, 2020, 10(1):116-117.

[18] 蒋娜,隋燕霞,蒋依娜,等.散发性结直肠癌微卫星不稳定状态与临床病理特征及预后的关系[J].安徽医科大学学报, 2019, 54(1):139-142.

[19] 杨燕峰,潘琴,王纯.探讨微卫星不稳定结直肠癌的临床病理特征及生存预后分析[J].系统医学, 2018, 3(19):137-138, 144.

(收稿日期:2022-02-13,修回日期:2022-03-14)