

Analysis of Prognostic Factors for Postoperative Colorectal Cancer Patients with Functional Defects in Mismatch Repair

Gui Li Donghai Li*

Lanzhou First People's Hospital, Lanzhou, Gansu, 730050, China

Abstract

Objective: To explore the prognostic factors of patients with mismatch repair dysfunction (dMMR) and colorectal cancer (CRC) after surgery. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 100 dMMR CRC patients admitted to our hospital from January 2015 to December 2020. They were divided into a recurrence group (experimental group) and a non recurrence group (control group) based on whether there was recurrence within 2 years after surgery. The general information, tumor characteristics, treatment plans, etc. of the two groups of patients were compared. Logistic regression analysis was used to screen for independent risk factors that affect patient prognosis. **Results:** There was no statistically significant difference between the experimental group and the control group in terms of age, gender, tumor location, differentiation degree, T stage, N stage, maximum tumor diameter, and adjuvant treatment regimen ($P>0.05$); Positive neural/vascular invasion and TNM stage III are independent risk factors affecting the prognosis of dMMR CRC patients after surgery ($P<0.05$). **Conclusion:** This study indicates that positive neural/vascular invasion and TNM stage III are independent risk factors affecting the prognosis of dMMR CRC patients after surgery, and clinical doctors should attach great importance to them.

Keywords

mismatch repair function defect; colorectal cancer; prognosis; influence factor

错配修复功能缺陷的结直肠癌术后患者预后影响因素的分析

李桂 李东海*

兰州市第一人民医院, 中国·甘肃 兰州 730050

摘要

目的: 探讨错配修复功能缺陷 (dMMR) 结直肠癌 (CRC) 术后患者的预后影响因素。**方法:** 回顾性分析我院2015年1月至2020年12月收治的100例dMMR CRC患者的临床资料, 根据术后2年内是否复发分为复发组 (实验组) 和未复发组 (对照组), 比较两组患者的一般资料、肿瘤特征、治疗方案等, 采用Logistic回归分析筛选出影响患者预后的独立危险因素。**结果:** 实验组和对照组患者在年龄、性别、肿瘤位置、分化程度、T分期、N分期、肿瘤最大径和辅助治疗方案等方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 而神经/血管侵犯阳性和TNM III期是影响dMMR CRC术后患者预后的独立危险因素 ($P<0.05$)。**结论:** 本研究表明, 神经/血管侵犯阳性和TNM III期是影响dMMR CRC术后患者预后的独立危险因素, 临床医生应给予高度重视。

关键词

错配修复功能缺陷; 结直肠癌; 预后; 影响因素

1 引言

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球范围内发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一^[1]。近年来, 随着中国人口老龄化进程加快和生活方式的改变, CRC 发病率呈逐

年上升趋势^[2]。手术切除是 CRC 的主要治疗手段, 但术后复发和转移仍然是影响患者生存期的主要原因^[3]。错配修复 (mismatch repair, MMR) 是一种能够识别和修复 DNA 复制错误的分子机制, 在维持基因组稳定性方面发挥着至关重要的作用^[4]。当 MMR 机制发生缺陷 (deficient MMR, dMMR) 时, 错配碱基无法被有效修复, 进而导致微卫星不稳定 (microsatellite instability, MSI) 现象的发生, 这是 CRC 发生发展的重要分子基础之一^[5]。有研究表明, 15% 左右的散发性 CRC 患者存在 dMMR, 且这类患者对传统化疗药物 (如 5-氟尿嘧啶) 的敏感性相对较差, 预后较 MSS (microsatellite stability) 型患者更差^[6,7]。但 dMMR CRC 患者的预后影响因素尚不明确。鉴于此, 本研究回顾性分析了本院收治的 100 例行根治术后病理证实为 dMMR 的 CRC 患

【课题项目】 兰州市卫生健康行业科研项目 (项目编号: A2023026)。

【作者简介】 李桂 (1980-), 女, 中国甘肃兰州人, 本科, 从事消化系统、前列腺癌研究。

【通讯作者】 李东海 (1972-), 男, 中国甘肃兰州人, 本科, 主任医师, 从事软组织肿瘤及淋巴瘤病理诊断研究。

者资料，旨在探讨其预后的影响因素，现将结果报告如下。

2 资料与方法

2.1 一般资料

回顾性收集 2015 年 1 月至 2020 年 12 月期间在我院接受根治术后病理证实为 dMMR 的 CRC 患者 100 例，根据术后 2 年内是否出现肿瘤复发将其分为复发组（实验组，28 例）和未复发组（对照组，72 例）。两组患者的性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、分化程度、TNM 分期等一般资料比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性，详见表 1。本研究经医院伦理委员会批准。

表 1 实验组和对照组患者的一般资料比较（ $x \pm s$ ）

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	肿瘤位置 (结肠/直肠)	肿瘤最大 径 (cm)
实验组	28	18/10	59.8 ± 12.5	16/12	5.3 ± 2.1
对照组	72	42/30	57.6 ± 14.2	38/34	4.7 ± 1.8
<i>P</i>		0.584	0.463	0.527	0.138

2.2 入选标准和排除标准

入选标准：①经手术和病理证实为原发性 CRC；② MMR 蛋白免疫组化检测或 PCR 检测 MSI 证实为 dMMR；③临床及影像学无转移证据；④接受根治性手术切除；⑤临床及随访资料完整。

排除标准：①合并其他恶性肿瘤；②同时性或异时性多原发肿瘤；③接受新辅助治疗；④重要脏器功能严重异常，无法耐受手术；⑤失访或临床资料不完整^[8]。

2.3 方法

连续收集我院 2015 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 100 例行根治术后病理证实为 dMMR 的 CRC 患者，根据术后 2 年内是否出现肿瘤复发分为复发组（实验组）和未复发组（对照组）。所有患者均接受规范的手术切除和病理检查，术后标本经福尔马林固定、石蜡包埋，连续切片后进行 HE 染色和免疫组化检测。采用 IHC 法检测 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2 四种 MMR 蛋白在肿瘤组织中的表达情况^[9]。常规脱蜡、抗原修复后，一抗采用 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2 单克隆抗体，工作浓度均为 1 : 100，4℃冰箱内孵

育过夜；二抗采用辣根酶标记的山羊抗兔 IgG，于 37℃ 恒温箱内孵育 30min，DAB 显色，苏木素复染，常规脱水、透明、封片。阳性对照为正常结肠黏膜组织，阴性对照用 PBS 代替一抗^[10]。肿瘤细胞核出现棕黄色颗粒着色为阳性，着色 < 10% 为阴性，着色 ≥ 10% 为阳性。由两位高年资病理医师独立判读，意见不一致时协商解决。只要有一种 MMR 蛋白缺失即判定为 dMMR 表型。

所有患者术后每 3 个月复查一次，包括体格检查、血清 CEA 和 CA19-9 测定、胸腹部 CT 等。肿瘤复发的判定依据为：①影像学检查高度怀疑肿瘤复发；②血清肿瘤标志物明显升高，结合影像学检查考虑肿瘤复发可能性大^[11]；③穿刺或手术活检病理证实肿瘤复发。将复发部位分为局部复发和远处转移，局部复发是指吻合口周围或盆腔内复发，远处转移是指肝、肺、腹膜等处发生转移^[12]。无进展生存时间（PFS）定义为手术日期至疾病进展或随访截止日期。随访方式包括门诊复查、住院病历查阅和电话随访，随访截止日期为 2022 年 12 月 31 日，中位随访时间为 36 个月。

2.4 观察指标

对比分析两组患者的一般资料、肿瘤特征（部位、大小、分化程度、TNM 分期、神经/血管侵犯情况等）和辅助治疗方案，并对可能影响患者预后的因素行单因素和多因素分析。

2.5 统计分析

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理。计量资料服从正态分布以均数 ± 标准差（ $x \pm s$ ）表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验；计数资料以例数（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验，必要时采用 Fisher 精确概率法。采用 Logistic 回归模型进行多因素分析，筛选影响患者预后的独立危险因素。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者肿瘤特征比较

肿瘤分化程度、最大径在两组间分布差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），但实验组肿瘤 TNM III 期和神经/血管侵犯阳性的比例明显高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），如表 2 所示。

表 2 两组患者的肿瘤特征比较 [例 (%)]

组别	例数	分化程度		最大径		TNM 分期		神经/血管侵犯	
		高分化	中-低分化	< 5cm	≥ 5cm	I + II 期	III 期	阴性	阳性
实验组	28	6(21.4)	22(78.6)	10(35.7)	18(64.3)	15(53.6)	13(46.4)	12(42.9)	16(57.1)
对照组	72	27(37.5)	45(62.5)	48(66.7)	24(33.3)	60(83.3)	12(16.7)	52(72.2)	20(27.8)
χ^2		1.57	0.78	2.4	2.82	2.38	7.14	2.71	4.81
<i>P</i>		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

3.2 两组患者术后辅助治疗比较

实验组有 21 例（75.0%）患者接受了以 FOLFOX 为主的辅助化疗，对照组为 58 例（80.6%），两组差异无统计学意义（ $\chi^2=0.372$ ， $P=0.542$ ）。

3.3 预后影响因素分析

单因素分析显示，TNM III 期和神经/血管侵犯阳性是影响 dMMR CRC 术后患者预后的危险因素（ $P < 0.05$ ）。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的指标纳入 Logistic 回归模型

进行多因素分析,结果表明,TNM III期(OR=3.725, 95%CI:1.537-9.374, $P=0.016$)和神经/血管侵犯阳性(OR=3.016, 95%CI:1.202-7.418, $P=0.025$)是影响dMMR CRC术后患者预后的独立危险因素。

4 讨论

错配修复功能缺陷的结直肠癌是一种特殊类型的结直肠癌,其发生与错配修复基因的突变或表观遗传学改变有关。这类肿瘤约占所有结直肠癌的15%,具有独特的临床病理学特征和预后。手术治疗是错配修复功能缺陷的结直肠癌的主要治疗方式,但其手术策略与一般结直肠癌略有不同。

术前评估非常重要。除了常规的结直肠癌术前检查外,还需要进行微卫星不稳定性(MSI)或错配修复蛋白表达的检测,以确定肿瘤的错配修复功能状态。这有助于预测预后和指导术后辅助治疗。此外,由于这类肿瘤常合并Lynch综合征,需要对患者进行相关基因检测和家系成员筛查。

手术方式的选择取决于肿瘤的位置、分期以及患者的身体状况等因素。对于直肠癌,可以考虑经腹会阴联合切除术(APR)或低位前切除术(LAR)。如果肿瘤侵犯邻近器官,可能需要进行多脏器联合切除。值得注意的是,错配修复功能缺陷的结直肠癌更容易出现黏液癌或印戒细胞癌等特殊病理类型,手术中需要特别关注,以确保足够的切缘和淋巴结清扫范围。

术后病理检查对于判断预后和指导后续治疗至关重要。错配修复功能缺陷的结直肠癌通常有较好的预后,淋巴结转移率相对较低。但是,这类肿瘤对传统的5-氟尿嘧啶为基础的辅助化疗反应较差,因此术后辅助治疗策略需要个体化调整。部分患者可能更适合接受免疫治疗或其他新型治疗方案。

随访方面,除了常规的结直肠癌随访外,错配修复功能缺陷的结直肠癌患者还需要警惕其他Lynch综合征相关肿瘤的发生风险,如子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌等。对于确诊Lynch综合征的患者,需要制定个体化的终身监测计划,以早期发现和治疗相关肿瘤。

本研究结果显示,TNM III期和神经/血管侵犯阳性是影响dMMR CRC术后患者预后的独立危险因素。这提示我们,对于这部分高危患者,术后应给予更积极的综合治疗和密切随访,以期获得更好的预后。

TNM分期是目前公认的判断CRC预后的重要因素。本研究发现,TNM III期dMMR CRC患者的术后复发率显著高于I+II期患者,这可能与III期肿瘤已发生淋巴结转移,肿瘤负荷较重,残留癌细胞较多有关。因此,对于TNM III期dMMR CRC患者,术后的辅助化疗强度和可能需要进一步加强,必要时可联合其他治疗手段如靶向治疗、免疫治疗等,以减少复发风险。同时,密切随访以便及时发现复发征象也至关重要。

神经/血管侵犯反映了肿瘤的侵袭性,阳性提示肿瘤更容易沿神经和血管侵犯周围组织,发生局部复发和远处转移。本研究表明,神经/血管侵犯阳性是dMMR CRC

患者术后复发的独立危险因素,这部分患者的复发风险显著高于神经/血管侵犯阴性者。因此,对于伴有神经/血管侵犯的dMMR CRC患者,术中应注意彻底清扫局部淋巴结,扩大切除范围,尽可能杜绝残留病灶;术后给予足疗程的辅助化疗,必要时联合局部放疗,同时密切监测肿瘤标志物变化和定期影像学检查,以便及时发现复发征象,采取积极的挽救性治疗措施。

5 结语

本研究表明,TNM III期和神经/血管侵犯阳性是影响dMMR CRC术后患者预后的独立危险因素。对于这部分高危患者,我们应该给予更多关注,制定个体化的综合治疗方案和密切随访计划,以期获得更好的预后。然而,本研究尚存在一些局限性。样本量相对较小,结论的普适性可能受到影响。未来需要开展大样本、多中心的前瞻性研究,以进一步验证这些危险因素的预测价值。本研究未能深入探讨不同危险因素之间的交互作用及其对预后的影响,这有待后续研究进一步阐明。展望未来,随着精准医疗时代的到来,如何进一步优化高危dMMR CRC患者的诊疗策略将成为亟待解决的问题。通过整合临床病理特征、分子遗传学改变以及新兴的组学大数据信息,构建更精准的预后预测模型和风险分层体系。

参考文献

- [1] 李鹏强,刘念军,张艳利,等.双层探测器光谱CT术前评估结直肠癌研究进展[J/OL].中国医学影像技术,1-6[2024-06-03].
- [2] 于淼,裴晓华,路夷平.大黄溶液灌肠对腹腔镜结直肠癌根治术后胃肠功能恢复的疗效研究[J/OL].中国科学:生命科学,1-12[2024-06-03].
- [3] 赵丽琴,张海龙,李旭,等.术前静注艾司氯胺酮对腹腔镜结直肠癌根治术患者术后疲劳综合征的影响[J].临床麻醉学杂志,2024,40(5):488-492.
- [4] 何倩如.通幽汤加味对结直肠癌术后患者胃肠功能恢复的作用效果观察[J].中国中医药科技,2024,31(3):487-489.
- [5] 安宏超,徐宏征,崔宏力.腹腔镜结直肠癌根治术治疗结直肠癌的疗效[J].中国医药指南,2024,22(13):32-35.
- [6] 朱伟国,朱聪.结直肠癌根治术后谵妄发生的影响因素分析[J].浙江临床医学,2024,26(4):550-551+554.
- [7] 金鑫,刘文广,张颖,等.乌司他丁对腹腔镜结直肠癌根治术患者术后免疫功能的影响研究[J].中国实用医药,2024,19(8):125-127.
- [8] 韩宏景,蔡雪芳,宋伟林.腹腔镜结直肠癌根治术的应用价值[J].中国医学创新,2024,21(10):61-65.
- [9] 邓年才,邓兰辉,陈根林.肠道支架植入术在结直肠癌并发肠梗阻患者中的应用[J].透析与人工器官,2024,35(1):38-41.
- [10] 黄庆,邹曼红,蒋叶,等.错配修复功能缺陷的结直肠癌术后患者预后影响因素的分析[J].新医学,2021,52(7):482-487.
- [11] 陈博,胡悦,黄笑笑,等.结直肠癌中DNA错配修复功能缺陷与血管密度的相关性[J].临床与病理杂志,2021,41(6):1313-1319.
- [12] 智佳俊,崔龙.错配修复功能缺陷在结直肠癌中的研究进展[J].实用临床医药杂志,2014,18(17):191-194.