

散发性同时性多原发结直肠癌临床病理特征及预后分析

秦兆甫 徐国徽 周诗琪 郑棚文 朱玉萍 鞠海星 李德川 马德宁
浙江省肿瘤医院结直肠外科 中国科学院杭州医学研究所,杭州 310022
通信作者:马德宁,Email:madeningsdu@163.com

【摘要】目的 探讨散发性同时性多原发结直肠癌(SSCRC)多个癌灶相对位置及微卫星状态对于临床病理特征及预后的影响。**方法** 回顾性收集自2008年1月至2022年7月期间,于浙江省肿瘤医院结直肠外科收治的278例SSCRC患者的临床病理及随访资料。按照多个癌灶的相对位置,将患者分为3组,分别是:(1)右半组(多个癌灶均分布于盲肠、升结肠、结肠肝曲、横结肠);(2)左半组(多个癌灶均分布于结肠脾曲、降结肠,乙状结肠、直肠);(3)左半+右半组(多个癌灶在右半结肠和左半结肠/直肠均有分布)。按照微卫星状态(MSI),将患者分为两组,分别是:MSI-H组(错配修复缺陷)和MSI-L+MSS组(错配修复完整)。比较组间的临床特征和预后差异。不同临床特征比较采用 χ^2 检验,预后比较采用Kaplan-Meier生存分析和Log-rank检验。**结果** 278例SSCRC患者中,有256例(92.1%)癌灶数量为2个,22例(7.9%)>2个;255例(91.7%)病灶病理表现为腺癌,23例(8.3%)病灶包含或表现为黏液腺癌;136例(48.9%)发生淋巴结转移;癌灶浸润深度超过肌层的患者238例(85.6%);TNM分期为Ⅲ或Ⅳ期者147例(52.9%);左半组、右半组以及左半+右半组分别有155例(55.8%)、55例(19.8%)和68例(24.5%)。全组有199例行完整4项错配修复蛋白的免疫组化检查,其中有166例微卫星状态为MSI-L+MSS;33例微卫星状态为MSI-H。左半组、左半+右半组以及右半组比较,女性比例分别占16.8%(26/155)、26.5%(18/68)和49.1%(27/55),差异有统计学意义($\chi^2=22.335, P<0.001$);癌灶数量 ≥ 3 个的比例分别占5.2%(8/155)、16.2%(11/68)和5.5%(3/55),差异有统计学意义($\chi^2=8.438, P=0.015$);黏液腺癌的比例分别占4.5%(7/155)、8.8%(6/68)和18.2%(10/55),差异有统计学意义($\chi^2=10.026, P=0.007$);淋巴结转移比例分别占55.5%(86/155)、48.5%(33/68)和30.9%(17/55),差异有统计学意义($\chi^2=9.817, P=0.007$);浸润T3~4分期比例分别占81.3%(126/155)、88.2%(60/68)、94.5%(52/55),差异有统计学意义($\chi^2=6.293, P=0.043$);肿瘤TNM临床分期Ⅲ~Ⅳ的比例分别占59.4%(92/155)、54.4%(37/68)和32.7%(18/55),差异有统计学意义($\chi^2=11.637, P=0.003$)。3组在年龄、癌灶大小、远处转移、合并腺瘤、神经侵犯以及脉管侵犯等方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。相较于MSI-H,MSI-L+MSS患者年龄 >65 岁和男性的比例更高[分别为50.6%(84/166)比15.2%(5/33), $\chi^2=13.994, P<0.001$;80.7%(134/166)比54.5%(18/33), $\chi^2=10.457, P=0.001$],更易发生于左半[63.3%(105/166)比24.2%(8/33), $\chi^2=18.232, P<0.001$],癌灶长径 <4 cm比例较高[54.8%(91/166)比33.3%(11/33), $\chi^2=5.086, P=0.024$],黏液腺癌比例偏低[4.2%(7/166)比27.3%(9/33), $\chi^2=19.791, P<0.001$],更容易发生远处转移[22.3%(37/166)比6.1%(2/33), $\chi^2=4.601, P=0.032$]、淋巴结转移[57.2%(95/166)比24.2%(8/33), $\chi^2=11.996, P<0.001$]和神经侵犯[28.9%(48/166)比6.1%(2/33), $\chi^2=7.643, P=0.006$],TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期比例更高[60.2%(100/166)比24.2%(8/33), $\chi^2=14.374, P<0.001$],而肿瘤家族史比例偏低[28.9%(48/166)比60.6%(20/33), $\chi^2=12.228, P<0.001$],差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。两者在癌灶数量、浸润深度、是否合并腺瘤以及脉管癌栓方面的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。在33例MSI-H患者的错配修复蛋白

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230221-00048

收稿日期 2023-02-21 本文编辑 王静

引用本文:秦兆甫,徐国徽,周诗琪,等.散发性同时性多原发结直肠癌临床病理特征及预后分析[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(12):1171-1178. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230221-00048.



缺失情况中,以PMS-2的缺失频率最高,为66.7%(22/33),MLH-1次之,为57.6%(19/33),而MSH-2和MSH-6缺失的比例相对较少,分别为33.3%(11/33)和24.2%(8/33)。Kaplan-Meier生存分析和Log-rank检验显示:不同癌灶相对位置分组中,右半组、左半+右半组、左半组的3年总生存率分别为96.8%、79.6%以及88.5%,差异有统计学意义($P=0.021$);不同微卫星状态分组中,MSI-H的3年总生存率为93.8%,较MSI-L+MSS的78.4%更优,差异有统计学意义($P=0.026$)。结论 在散发性同时性多原发结直肠癌中,以右半组局部浸润深度最深,以左半组淋巴结转移能力最强,临床TNM分期最晚,MSI-H占比最低,预后最差。

【关键词】 结直肠癌,散发性同时性多原发; 临床病理特征; 预后; 微卫星状态

基金项目:浙江省卫生厅健康面上项目(2021KY104)

Analysis of clinicopathological features and prognosis of sporadic synchronous multiple primary colorectal cancers

Qin Zhaofu, Xu Guohui, Zhou Shiqi, Zheng Pengwen, Zhu Yuping, Ju Haixing, Li Dechuan, Ma Dening
Zhejiang Cancer Hospital, Department of Colorectal Surgery, Hangzhou Institute of Medicine (HIM),
Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China

Corresponding author: Ma Dening, Email: madeningsdu@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the impact of relative locations of multiple foci and microsatellite status of sporadic, synchronous, multiple, primary, colorectal carcinomas on clinicopathological features and prognosis. **Methods** The clinicopathologic and prognostic data of 278 patients with sporadic, synchronous, multiple, primary, colorectal carcinomas who had been admitted to the Department of Colorectal Surgery at Zhejiang Cancer Hospital from January 2008 to July 2022 were retrospectively collected. The patients were categorized into three groups based on the relative locations of their multiple cancer foci: (1) a right-sided group that comprised patients with multiple cancer foci in the cecum, ascending colon, hepatic flexure of the colon, and transverse colon; (2) a left-sided group that comprised patients with multiple cancer foci in the splenic flexure of the colon, descending colon, sigmoid colon, and rectum; and (3) a left- and right-sided group that comprised patients with multiple cancer foci in the right half of the colon and left half of the colon/rectum. Additionally, the patients were further divided into two groups based on microsatellite status: a high microsatellite instability (MSI-H) and a low MSI/stable MSI (MSI/L&MSS) group. We compared differences in clinical characteristics and prognostic indicators between these groups. The χ^2 test was utilized to compare selected clinical characteristics, whereas Kaplan-Meier survival analyses and log-rank tests were performed to compare their effects on prognosis. **Result** Among 278 patients with SSCRC, 256 (92.1%) presented with two cancer foci and 22 (7.9%) with more than two foci. Additionally, 255 patients (91.7%) had adenocarcinomas, whereas the remaining 23 (8.3%) had mucinous adenocarcinomas. Lymph node metastases were identified in 136 patients (48.9%); the cancer foci had infiltrated beyond the muscular layer in 238 (85.6%); and 147 patients (52.9%) were diagnosed with TNM Stage III - IV disease. There were 155 patients (55.8%) in the left-sided group, 55 (19.8%) in the right-sided group, and 68 (24.5%) in the left- and right-sided group. Immunohistochemical examination of all four mismatch repair proteins were performed in 199 cases, revealing that 166 of these patients had MSI/L&MSS and 33 MSI-H disease. In the left-sided, left- and right-sided, and right-sided groups, the proportion of women was 16.8% (26/155), 26.5% (18/68), and 49.1% (27/55), respectively; these differences are statistically significant ($\chi^2=22.335, P<0.001$). The proportions of patients with more than three cancer foci were 5.2% (8/155), 16.2% (11/68), and 5.5% (3/55), respectively; these differences are statistically significant ($\chi^2=8.438, P=0.015$). The proportions of mucinous adenocarcinomas were 4.5% (7/155), 8.8% (6/68), and 18.2% (10/55), respectively; these differences are statistically significant ($\chi^2=10.026, P=0.007$). The proportions of patients with lymph node metastases were 55.5% (86/155), 48.5% (33/68), and 30.9% (17/55); these differences are statistically significant ($\chi^2=9.817, P=0.007$). The proportions of patients with Stage T3 & T4 disease in each group according to location were 81.3% (126/155), 88.2% (60/68), and 94.5% (52/55), respectively; these differences are statistically significant ($\chi^2=6.293, P=0.043$). The proportions of TNM Stage III - IV tumors were 59.4% (92/155), 54.4% (37/68), and 32.7% (18/55), respectively; these differences are statistically significant ($\chi^2=11.637, P=0.003$). Age, size of cancer foci, presence of distant metastasis, adenoma, nerve invasion, and vascular invasion did not differ

significantly between the three groups (all $P>0.05$). Compared with those with MSI-H, patients with MSI/L&MSS disease were more likely to be aged >65 years and male (50.6% [84/166] vs. 15.2% [5/33], $\chi^2=13.994, P<0.001$; 80.7% [134/166] vs. 54.5% [18/33], $\chi^2=10.457, P=0.001$), more likely to be in the left-sided group (63.3% [105/166] vs. 24.2% [8/33], $\chi^2=18.232, P<0.001$), had a higher proportion of cancer foci of diameter <4 cm (54.8% [91/166] vs. 33.3% [11/33], $\chi^2=5.086, P=0.024$), and a lower proportion of mucinous adenocarcinomas (4.2% [7/166] vs. 27.3% [9/33], $\chi^2=19.791, P<0.001$), more likely to develop distant metastases (22.3% [37/166] vs. 6.1% [2/33], $\chi^2=4.601, P=0.032$), more likely to have lymph node metastases (57.2% [95/166] vs. 24.2% [8/33], $\chi^2=11.996, P<0.001$) and nerve invasion (28.9% [48/166] vs. 6.1% [2/33], $\chi^2=7.643, P=0.006$), had a higher proportion of TNM Stage III - IV disease (60.2% [100/166] vs. 24.2% [8/33], $\chi^2=14.374, P<0.001$), and a smaller proportion of family history of tumors (28.9% [48/166] vs. 60.6% [20/33], $\chi^2=12.228, P<0.001$). All the above-listed differences are statistically significant (all $P<0.05$). The differences in number of cancer foci, depth of infiltration, presence or absence of adenomas, and vascular invasion were not statistically significant (all $P>0.05$). In the 33 patients with MSI-H status and mismatch repair protein loss, the highest frequency of deletion was found in PMS-2 (66.7%, 22/33), followed by MLH-1 (57.6%, 19/33), whereas the proportions of MSH-2 (33.3%, 11/33) and MSH-6 (24.2%, 8/33) deletions were relatively low. There were statistically significant differences in the 3-year overall survival rates among the groups according to relative locations of cancer foci. The 3-year overall survival rates were 96.8%, 79.6%, and 88.5% in the right-sided, left and right-sided, and left-sided groups, respectively ($P=0.021$). As to microsatellite status, the 3-year overall survival rate of patients with MSI-H disease was 93.8%, which is significantly better than the 78.4% for those with MSI/L & MSS ($P=0.026$). **Conclusions** Among sporadic, synchronous, multiple, primary, colorectal carcinomas, those with right-sided disease had the deepest local infiltration, whereas those with left-sided disease had the greatest number of lymph node metastases, most advanced clinical TNM stage, lowest percentage of MSI-H disease, and the poorest prognosis.

【 Key words 】 Colorectal neoplasms, sporadic synchronous multiple primary; Clinico-pathological features; Prognosis; Microsatellite status

Fund program: Zhejiang Province Medical and Health Technology Project (2021KY104)

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)是常见的高发肿瘤^[1]。在我国,结直肠癌的发病率增长迅速,已超越全球平均水平,严重威胁人民健康^[2-3]。近年来,多原发癌在结直肠癌患者中出现的人群越来越多。多原发癌是指在患者体内,同时或先后出现两种或两种以上的原发性恶性肿瘤^[4]。而多原发结直肠癌(multiple primary colorectal carcinoma, MPCC)则是指在结肠内同时或先后发生2个或多个的互不连续的原发癌。MPCC根据不同病灶发现的间隔时间(6个月),可分为同时性多原发结直肠癌(synchronous multiple primary colorectal carcinoma, SCRC)和异时性多原发结直肠癌(metachronous multiple primary colorectal carcinoma, MCRC)^[5]。文献报道,SCRC和MCRC在临床病理特征和预后等方面均无明显差异^[6];但MPCC与单发结直肠癌在临床病理特征和预后等方面差异明显^[7-8]。MPCC按照病因分类又可以分为遗传性和散发性两类,其中遗传性包括家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)和林奇综合征(Lynch syndrome)所导致的MPCC。目前,对于FAP

和林奇综合征的研究较为广泛,但少有研究聚焦于散发性同时性多原发结直肠癌(sporadic multiple primary colorectal carcinoma, SSCRC)。此外,结直肠癌可因癌灶所在位置不同而表现出不同的生物学行为,包括临床表现及分子表型等^[9];并因此导致左半及右半结直肠癌治疗策略存在差异,例如在靶向治疗中,西妥昔单抗能够有效改善RAS和BRAF野生型的左半结直肠癌患者预后,而对于RAS和BRAF突变频率较高的右半结直肠癌患者则较少从西妥昔单抗的靶向治疗中获益^[10]。同时,微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)状态也是判断结直肠癌预后,制定治疗策略的重要分子表型之一,其状态决定免疫治疗如PD-1抑制剂的应用与否^[11]。故本研究为探明SSCRC多个癌灶相对位置不同造成的生物学特性差异及微卫星状态对于患者预后的影响,回顾性收集SSCRC患者,总结分析临床病理特征和预后;并按照肿块的对位置和微卫星状态进行分组,探讨其在临床病理特征和预后方面的差异。

资料与方法

一、研究对象

SSCRC 诊断标准^[9]: (1) 每个病灶均经病理学验证为恶性肿瘤; (2) 所有病灶均来自于同一次根治性手术切除后的肠道标本; (3) 每个病灶之间必须间隔一定距离的正常肠道组织。

病例排除标准: (1) 转移复发癌; (2) FAP 和林奇综合征患者; (3) 病历资料信息不完整。

本研究采用观察性研究方法。回顾性收集自 2008 年 1 月至 2022 年 7 月期间, 于浙江省肿瘤医院结直肠外科收治的 290 例 SSCRC 患者的临床病理及随访资料, 有 2 例患者因病理信息缺失导致病灶位置不明而排除, 有 10 例患者因 FAP 而排除, 共 278 例患者纳入本研究, 其中 2008—2012 年 54 例患者, 2013—2017 年 102 例患者, 2018—2022 年 122 例患者。临床病理数据获取自浙江省肿瘤医院电子病历系统, 随访数据获取自医院随访系统。本研究得到浙江省肿瘤医院伦理委员会批准, 批准号为 IRB-2022-494 号(科), 患者或其家属均签署知情同意书。

二、观察指标与评价标准

观察指标包括: 病灶数量和大小、浸润深度、转移淋巴结数量、是否发生远处转移、临床 TNM 分期、MSI 状态、原发灶病理类型、是否有脉管及神经侵犯以及患者预后。

临床病理分期依照美国癌症联合委员会第 8 版 TNM 分期标准, 当多个病灶 TNM 分期之间存在差异时, T 分期以浸润较深病灶为准, N 分期转移淋巴结总数则以多个病灶的转移淋巴结数量相加计算。研究表明, 基于免疫组织化学(免疫组化)的错配修复系统(mismatch repair, MMR)检测的结果与基于聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)的 MSI 检测结果具有高度一致性, 故本研究中 MSI 状态的判读标准为: 将错配修复缺陷(mismatch repair-deficient, dMMR)判定为 MSI-H; 将错配修复完整(mismatch repair proficient, pMMR)判定为 MSI-L+MSS^[10-11]。由于工作量等客观因素, 本中心仅少数多原发患者术后病理对多个病灶分别行 MMR 检测, 对于不同病灶 MMR 检测结果不同的患者, 以浸润较深病灶 MMR 检测结果为准。在病灶大小的对比中取每个病灶最大径的平均值进行比较。

三、分组标准

按照多个病灶的相对位置, 将患者分为 3 组, 分别是: (1) 右半组(多个病灶均分布于盲肠、升结肠、结肠肝曲、横结肠)。(2) 左半组(多个病灶均分布于结肠脾曲, 降结肠, 乙状结肠、直肠)。(3) 左半+右半组(多个病灶在右半结肠和左半结肠及直肠均有分布)。按照微卫星状态, 将患者分为 MSI-H 组和 MSI-L+MSS 组。

四、治疗方法和随访方法

所有患者均接受根治性手术治疗, 部分患者根据病情需要在术前或术后行新辅助或辅助化疗以及靶向治疗。

本研究随访信息获取自浙江省肿瘤医院随访系统, 随访工作由浙江省肿瘤医院随访室负责进行, 随访频率一般为术后 5 年内每半年 1 次, 5 年以后每年 1 次, 具体随访计划可能因患者失访及家属不配合等原因而进行调整。本研究设定随访截止时间为 2022 年 10 月 31 日。

五、统计学方法

使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。分类变量采用例(%)表示, 组间比较使用 χ^2 检验, 预后比较采用 Kaplan-Meier 生存分析和 Log-rank 检验。当 $P < 0.05$ 时, 认为差异有统计学意义。

结 果

一、多个病灶相对位置组间的比较

278 例 SSCRC 患者中, 256 例(92.1%)病灶数量为 2 个, 22 例(7.9%) > 2 个; 病灶病理表现为腺癌者 255 例(91.7%), 病灶包含或表现为黏液腺癌者 23 例(8.3%); 有 136 例(48.9%)发生淋巴结转移; 238 例(85.6%)病灶浸润深度超过肌层; TNM 分期为 III 或 IV 期的患者 147 例(52.9%)。

左半组、右半组以及左半+右半组分别有 155 例(55.8%)、55 例(19.8%)和 68 例(24.5%), 3 组在年龄、病灶大小、远处转移、合并腺瘤、神经侵犯以及脉管侵犯等方面比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。3 组性别比较, 右半组女性比例相对更高(49.1%); 病灶数量 ≥ 3 个的比例以左半+右半组(16.2%)最高; 黏液腺癌比例、T3~4 比例以及 TNM 分期为 I ~ II 期的比例, 均以右半组(分别为 18.2%、94.5% 以及 67.3%)最高; 淋巴结转移比例以左半组(55.5%)最高; 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 散发性同时性多原发结直肠癌患者右半组、左半组和左半+右半组临床病理特征比较[例(%)]

组别	例数	年龄(岁)		性别		癌灶数量(个)		癌灶最大径平均值(cm)		黏液腺癌
		>65	≤65	男	女	2	≥3	<4	≥4	
右半组	55	38(69.1)	17(30.9)	28(50.9)	27(49.1)	52(94.5)	3(5.5)	25(45.5)	30(54.5)	10(18.2)
左半组	155	81(52.3)	74(47.7)	129(83.2)	26(16.8)	147(94.8)	8(5.2)	83(53.5)	72(46.5)	7(4.5)
左半+右半组	68	41(60.3)	27(39.7)	50(73.5)	18(26.5)	57(83.8)	11(16.2)	35(51.5)	33(48.5)	6(8.8)
χ ² 值		4.985		22.335		8.438		1.065		10.026
P值		0.083		<0.001		0.015		0.587		0.007

组别	例数	淋巴结转移	浸润深度		远处转移	肿瘤TNM临床分期		合并腺瘤	脉管侵犯	神经侵犯
			T1~2	T3~4		I~II	III~IV			
右半组	55	17(30.9)	3(5.5)	52(94.5)	6(10.9)	37(67.3)	18(32.7)	13(23.6)	17(30.9)	8(14.5)
左半组	155	86(55.5)	29(18.7)	126(81.3)	36(23.2)	63(40.6)	92(59.4)	58(37.4)	48(31.0)	43(27.7)
左半+右半组	68	33(48.5)	8(11.8)	60(88.2)	12(17.6)	31(45.6)	37(54.4)	30(44.1)	23(33.8)	16(23.5)
χ ² 值		9.817	6.293		4.116	11.637		5.694	0.196	3.881
P值		0.007	0.043		0.128	0.003		0.058	0.907	0.144

注:右半组为多个癌灶均分布于盲肠、升结肠、结肠肝曲、横结肠;左半组为多个癌灶均分布于结肠脾曲,降结肠,乙状结肠、直肠;左半+右半组为多个癌灶在右半结肠和左半结肠/直肠均有分布

二、微卫星状态组间比较

在 278 例 SSCRC 患者中,有 199 例患者行完整 4 项 MMR 蛋白的免疫组化检查,其中有 166 例患者微卫星状态为 MSI-L+MSS;33 例患者微卫星状态为 MSI-H。

相较于 MSI-H 组,MSI-L+MSS 组患者年龄>65 岁和男性的比例更高,更易发生于左半组,癌灶长径偏小,黏液腺癌比例偏低,更容易发生远处转移、淋巴结转移和神经侵犯,TNM 分期为 III~IV 期比例更高,而肿瘤家族史比例偏低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。两者在癌灶数量、浸润深度、是否合并腺瘤以及脉管癌栓方面的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 2。

在 33 例 MSI-H 患者的 MMR 蛋白缺失情况中,以 PMS-2 的缺失频率最高,为 66.7% (22/33),MLH-1 次之,为 57.6%(19/33),而 MSH-2 和 MSH-6 缺失的比例相对较少,分别为 33.3% (11/33) 和 24.2%(8/33)。并且以 MLH-1 和 PMS-2 同时缺失最为多见,为 57.6%(19/33)。

三、组间预后比较

本组 209 例获得随访,随访率为 75.2%。中位随访时间为 26(1~157)个月。通过 Kaplan-Meier 生存分析和 Log-rank 检验显示:不同癌灶相对位置分组中,右半组、左半+右半组、左半组的 3 年总生存率分别为 96.8%、79.6% 以及 88.5%,差异有统计学意义($P=0.021$);不同微卫星状态分组中,MSI-H 组

表 2 本组 199 例不同微卫星状态下的散发性同时性多原发结直肠癌患者临床特征比较[例(%)]

组别	例数	年龄(岁)		性别		癌灶数量(个)		癌灶位置			癌灶最大径平均值(cm)	
		≤65	>65	男	女	2	≥3	右半	左半	右半+左半	<4	≥4
MSI-L+MSS 组	166	82(49.4)	84(50.6)	134(80.7)	32(19.3)	153(92.2)	13(7.8)	23(13.9)	105(63.3)	38(22.9)	91(54.8)	75(45.2)
MSI-H 组	33	28(84.8)	5(15.2)	18(54.5)	15(45.5)	30(90.9)	3(9.1)	12(36.4)	8(24.2)	13(39.4)	11(33.3)	22(66.7)
χ ² 值		13.994		10.457		0.059		18.232			5.086	
P值		<0.001		0.001		0.808		<0.001			0.024	

组别	例数	黏液腺癌	淋巴结转移	浸润深度		远处转移	TNM 临床分期		合并腺瘤	脉管癌栓	神经侵犯	肿瘤家族史
				T1~2	T3~4		III	III~IV				
MSI-L+MSS 组	166	7(4.2)	95(57.2)	21(12.7)	145(87.3)	37(22.3)	66(39.8)	100(60.2)	68(41.0)	61(36.7)	48(28.9)	48(28.9)
MSI-H 组	33	9(27.3)	8(24.2)	3(9.1)	30(90.9)	2(6.1)	25(75.8)	8(24.2)	8(24.2)	7(21.2)	2(6.1)	20(60.6)
χ ² 值		19.791	11.996	0.329		4.601	14.374		3.261	2.953	7.643	12.228
P值		<0.001	<0.001	0.566		0.032	<0.001		0.071	0.086	0.006	<0.001

注:将错配修复缺陷(dMMR)判定为微卫星不稳定状态(MSI)-H;将错配修复完整(pMMR)判定为 MSI-L+MSS

3 年总生存率为 93.8%, 较 MSI-L+MSS 组 78.4% 更优, 差异有统计学意义 ($P=0.026$)。见图 1。

讨 论

MPCC 占结直肠癌总数的 1.1%~1.8%^[12]。本中心 MPCC 新发病例数呈现出逐年递增的趋势。相较于以往对于 MPCC 的研究多聚焦于 MPCC 与单发性结直肠癌之间的对比或 SCRC 与 MCRC 之间的对比, 本研究将重心放到了 SSCRC 内部不同癌灶位置分布特点及其对于肿瘤的侵袭、转移、演进等生物学行为以及患者预后的影响。

本结果表明, 相对于右半组来说, 左半组向深层浸润能力较弱, 但淋巴结转移能力较强, 且远处转移发生率也相对较高(虽然差异无统计学意义), 故 TNM 分期较晚, 预后较差; 而左半+右半组由于兼具左半和右半癌灶, 故各方面能力基本介于两组之间。本研究以左半组占比最多, 左半+右半组次之, 右半组最少, 与之前的研究结果相吻合, 即散发性 SCRC 最常见发生于乙状结肠和直肠(左半组)^[12-14]。除右半组外, 其他两组均为男性患者明显多于女性患者, 与之前的观点相一致^[12]。造成左半组和右半组之间肿瘤细胞的向深层浸润能力和淋巴结转移能力之间的差异间接表明 MPCC 具有空间异质性, 其异质性可能来源于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)所介导的克隆或亚克隆选择^[15-18]。一般来说, 黏液腺癌由于对放化疗均不敏感, 故预后要差于腺癌^[19-20]。但在本研究的生存分析中, 黏液腺癌占比最高的右半组生存预后要好于占比较低的左半+右半组和左半组。分析其原因可能是: (1) 在结直肠癌中, 黏液腺癌并非影响预后的最主要因素; (2) 右半组肿瘤临床 TNM 分期较左半早, 进展相对较慢; (3) 本研究中黏液腺癌诊

断标准为癌灶表现为黏液腺癌或腺癌癌灶中包含部分黏液腺癌, 癌灶中包含的部分黏液腺癌对于放化疗敏感性的影响有限; (4) 有研究表明, 在 MPCC 同一患者中, 当其一癌灶为黏液性癌时, 另一癌灶通常体积更小, 病理分化更好, N 分期更低^[19]。此外, 有关研究表明, 多原发结直肠癌同腺瘤和息肉密切相关^[8, 13, 21-22], 在本研究的 278 例 SSCRC 患者中, 同时伴有腺瘤和息肉的患者共 101 例(36.3%)。

MPCC 可以发生在结直肠肠道内的任何部位。文献报道, SCRC 多发生于结直肠的同一节段或相邻部位^[23]; 其中又以直肠和乙状结肠多见^[13, 24]。在本研究中, 仅有 70 例(24.0%) 的患者, 其癌灶同时分布于右半结肠和左半结肠及直肠, 与之前的观点^[24]相一致。在这 278 例患者中, 绝大多数患者的结直肠内癌灶数量为 2 个, 少部分患者癌灶数量达 3 个或更多, 最多可达 5 个; 其中, 癌灶数量在 3 个及以上的患者仅有 25 例(7.9%)。

微卫星状态为结直肠癌分子生物学研究中的热点之一, 可以利用其进行林奇综合症的筛查、预后的判断、指导临床治疗^[25]。在 MPCC 中, dMMR 状态较单发性结直肠癌更常见^[26-28]。研究表明, 相较于 MSI-L+MSS, MSI-H 的患者的临床表现更明显, 但预后通常要更好^[29]; 与本研究生存分析结果与其相一致, MSI-H 占比最低的左半组生存预后最差, 而 MSI-H 占比最高的右半组生存在 3 组中最优。33 例 MSI-H 患者的 MMR 蛋白缺失情况中, 以 PMS-2 的缺失频率最高, MLH-1 次之, MSH-2 和 MSH-6 缺失的比例相对较少, 并且以 MLH-1 和 PMS-2 同时缺失最为多见, 这与之前的观点相一致^[7]。

相较于单发结直肠癌, MPCC 的预后要更差, 其原因可能是 MPCC 更容易发生转移和出现相关并发症^[8, 30]。MPCC 的治疗手段仍然是以根治性手术治疗为主, 此外按病情需要在术前或术后辅以放

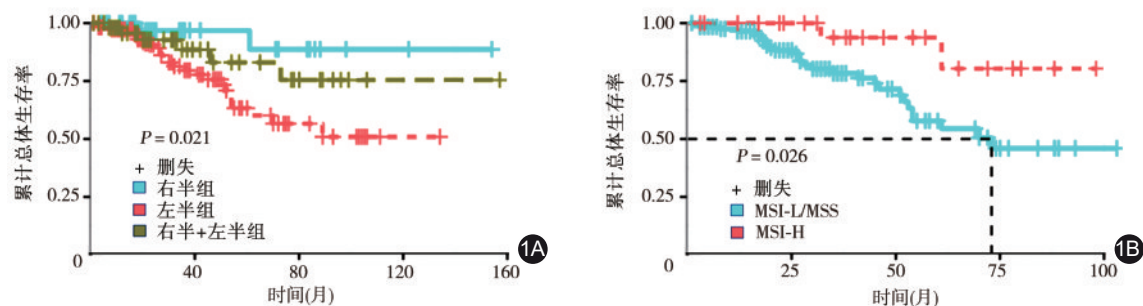


图1 散发性同时性多原发结直肠癌患者不同分组的生存曲线比较 1A. 不同癌灶相对位置分组; 1B. 不同微卫星状态分组[将错配修复缺陷(MMR)判定为 MSI-H; 将错配修复完整(pMMR)判定为 MSI-L+MSS]

化疗或靶向治疗。目前来说,MPCC 的确切发病因素尚不明了,但有研究表明,其与遗传因素密切相关^[31-32]。

综上,SSCRC 已呈现出逐年增高的趋势,其独特的生物学特点值得单细胞测序等基础研究进一步明确发病机制,以更好地制定临床治疗方案,提高患者生存预后。此外,本研究为单中心回顾性研究,入组患者相对较少,且由于工作量等原因导致同一患者的多个癌灶未能分别行免疫组化,故不同癌灶之间的异质性仍需进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 秦兆甫负责数据收集、统计分析、文稿撰写和患者随访;郑棚文和徐国徽负责数据收集、统计分析;周诗琪负责数据收集、患者随访;朱玉萍、鞠海星和李德川负责数据审核及提供行政支持;马德宁负责设计文章思路、文章最终审阅、修订文稿及提供基金及行政支持

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021,71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J National Cancer Center*, 2022, 2(1): 1-9. DOI: org/10.1016/j.jncc.2022.02.002
- [3] 王娜, 刘洁, 李晓东, 等. 中国 1990 ~ 2019 年结直肠癌疾病负担分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(5): 520-524. DOI: 10.7507/1672-2531.202012006.
- [4] 王松, 刘正, 王贵玉, 等. 多原发癌的研究现状[J]. *肿瘤研究与临床*, 2018, 30(9): 645-648. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2018.09.019.
- [5] 胥子玮, 封益飞, 王勇, 等. 多原发结直肠癌的临床特征和预后[J]. *肿瘤研究与临床*, 2020, 32(3): 154-156. DOI: 10.3760/cma.j.cn115355-20190718-00314.
- [6] Huang CS, Yang SH, Lin CC, et al. Synchronous and metachronous colorectal cancers: Distinct disease entities or different disease courses? [J]. *Hepatogastroenterology*, 2015,62(140):838-842.
- [7] Zhang C, Cui M, Xing J, et al. Clinicopathologic features and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary colorectal cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021,23(2):335-343. DOI: 10.1007/s12094-020-02426-3.
- [8] 方萍, 钱锋, 吴金忠. 多原发同时结直肠癌 39 例临床病理分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2007, 10(6): 535-539. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2007.06.011.
- [9] 申占龙, 叶颖江, 王杉. 多原发结直肠癌的临床病理特点[J]. *中华消化外科杂志*, 2011, 10(1): 53-56. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2011.01.015.
- [10] Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(4): 1043-1048. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.4.1043.
- [11] Beamer LC, Grant ML, Espenschied CR, et al. Reflex immunohistochemistry and microsatellite instability testing of colorectal tumors for Lynch syndrome among US cancer programs and follow-up of abnormal results[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10): 1058-1063. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4719.
- [12] Lam AK, Chan SS, Leung M. Synchronous colorectal cancer: clinical, pathological and molecular implications [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(22): 6815-6820. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6815.
- [13] 蔡宏, 董锐增, 吴江宏, 等. 多原发结直肠癌 168 例临床分析[J]. *中华外科杂志*, 2008, 46(5): 370-374. DOI: 10.3321/j.issn.0529-5815.2008.05.015.
- [14] 罗运生, 夏涛, 李威. 多原发大肠癌临床分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18(10): 1086-1088.
- [15] Zhang Y, Song J, Zhao Z, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals tumor immune microenvironment heterogeneity and granulocytes enrichment in colorectal cancer liver metastases[J]. *Cancer Lett*, 2020, 470: 84-94. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.10.016.
- [16] Lin A, Zhang J, Luo P. Crosstalk Between the MSI status and tumor microenvironment in colorectal cancer[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2039. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02039.
- [17] Mei Y, Xiao W, Hu H, et al. Single-cell analyses reveal suppressive tumor microenvironment of human colorectal cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(6): e422. DOI: 10.1002/ctm2.422.
- [18] Xie S, Cai Y, Chen D, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals heterogeneity and convergence of the tumor microenvironment in colorectal cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1003419. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1003419.
- [19] Luo C, Cen S, Ding G, et al. Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 13. DOI: 10.1186/s40880-019-0361-0.
- [20] 孙艳武, 池畔, 林惠铭, 等. 新辅助放化疗联合手术治疗直结肠黏液腺癌的疗效分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(1): 77-82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.01.015.
- [21] Karahan B, Argon A, Yildirim M, et al. Relationship between MLH-1, MSH-2, PMS-2, MSH-6 expression and clinicopathological features in colorectal cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4): 4044-4053.
- [22] 何建军. 多原发性大肠癌 14 例报告[J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14(1): 51-53. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6947.2005.01.016.
- [23] Latournerie M, Jooste V, Cottet V, et al. Epidemiology and prognosis of synchronous colorectal cancers[J]. *Br J Surg*, 2008, 95(12): 1528-1533. DOI: 10.1002/bjs.6382.
- [24] 何建军. 中国人 2025 例多原发结直肠癌荟萃分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2006, 9(3): 225-229. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2006.03.011.
- [25] 孟文建, 孙晓峰, 田超, 等. 微卫星不稳定状态对散发性直肠癌预后的影响[J]. *中华消化外科杂志*, 2008, 7(1): 59-62. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2008.01.019.
- [26] Hu H, Chang DT, Nikiforova MN, et al. Clinicopathologic features of synchronous colorectal carcinoma: a distinct subset arising from multiple sessile serrated adenomas and associated with high levels of microsatellite instability and favorable prognosis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(11): 1660-1670. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31829623b8.
- [27] Norrie MW, Hawkins NJ, Todd AV, et al. The role of hMLH1

- methylation in the development of synchronous sporadic colorectal carcinomas[J]. *Dis Colon Rectum*, 2002, 45(5): 674-680. DOI: 10.1007/s10350-004-6266-1.
- [28] 黎琪, 张标, 牛丰南, 等. 合并结直肠癌双原发癌患者的临床病理特征、MSI 及 K-ras 基因突变分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(4): 301-306. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.04.012.
- [29] Weekes J, Lam AK, Sebesan S, et al. Irinotecan therapy and molecular targets in colorectal cancer: a systemic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(29): 3597-3602. DOI: 10.3748/wjg.15.3597.
- [30] Nosho K, Kure S, Irahara N, et al. A prospective cohort study shows unique epigenetic, genetic, and prognostic features of synchronous colorectal cancers[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1609-1620. e1-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.002.
- [31] Bae JM, Cho NY, Kim TY, et al. Clinicopathologic and molecular characteristics of synchronous colorectal cancers: heterogeneity of clinical outcome depending on microsatellite instability status of individual tumors[J]. *Dis Colon Rectum*, 2012, 55(2): 181-190. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31823c46ce.
- [32] Oya M, Takahashi S, Okuyama T, et al. Synchronous colorectal carcinoma: clinico-pathological features and prognosis[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2003, 33(1): 38-43. DOI: 10.1093/jjco/hyg010.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

在本刊发表的论文中可直接使用的英文缩写名词

- | | |
|-------------------|-------------------|
| AEG(食管胃结合部腺癌) | NOTES(经自然腔道内镜手术) |
| AJCC(美国癌症联合委员会) | MRI(磁共振成像) |
| ASA(美国麻醉医师协会) | MDT(多学科综合治疗协作组) |
| ASCO(美国临床肿瘤协会) | NCCN(美国国立综合癌症网络) |
| BMI(体质指数) | NIH(美国国立卫生院) |
| CEA(癌胚抗原) | NK细胞(自然杀伤细胞) |
| CI(置信区间) | OS(总体生存率) |
| CSCO(中国临床肿瘤学会) | OR(比值比) |
| DFS(无病生存率) | PET(正电子发射断层显像术) |
| DNA(脱氧核糖核酸) | PFS(无进展生存率) |
| EMR(内镜黏膜切除术) | PPH(吻合器痔上黏膜环切钉合术) |
| ERAS(加速康复外科) | RCT(随机对照试验) |
| ESD(内镜黏膜下剥离术) | RNA(核糖核酸) |
| ESMO(欧洲肿瘤内科学会) | ROC曲线(受试者工作特征曲线) |
| EUS(内镜超声检查术) | RR(相对危险度) |
| FDA(美国食品药品监督管理局) | PCR(聚合酶链反应) |
| GIST(胃肠间质瘤) | taTME(经肛全直肠系膜切除术) |
| HR(风险比) | TME(全直肠系膜切除术) |
| ICU(重症监护病房) | TNF(肿瘤坏死因子) |
| Ig(免疫球蛋白) | UICC(国际抗癌联盟) |
| IL(白细胞介素) | VEGF(血管内皮生长因子) |
| ISR(经括约肌间切除术) | WHO(世界卫生组织) |
| NOSES(经自然腔道取标本手术) | |