

伴结直肠癌的MPC患者的临床特征及MSI状态分析

项灵云^{1,2}, 方静², 李敏², 陈辉², 邓子祥^{1,2}, 冯觉平^{*2}

(1. 江汉大学 医学院, 湖北 武汉 430056;

2. 华中科技大学 同济医学院附属普爱医院肿瘤科, 湖北 武汉 430034)

摘要:目的 分析伴结直肠癌的MPC患者的临床特征,探讨结直肠癌MSI状态与MPC之间的相关性。**方法** 回顾性分析武汉市第四医院古田院区2015年01月01日—2018年12月31日224例经病检确诊的结直肠癌患者的临床资料,并用免疫组化法检测每一位结直肠癌患者肿瘤组织中的MSI状态。**结果** 伴结直肠癌的MPC患者占224例结直肠癌患者的18.3%(41/224)。伴结直肠癌的MPC患者性别、年龄、结直肠癌发病部位、TNM分期等构成比与单发结直肠癌患者差异无统计学意义。伴结直肠癌的MPC患者与同期单发结直肠癌患者发病年龄均以50岁以上居多,分别为87.8%(36/41)和87.9%(161/183)。两者结直肠癌发病部位均以直肠多见,分别为46.3%(19/41)和42.6%(78/183)。伴结直肠癌的MPC患者的结直肠癌以I~II期多见,占65.9%(27/41)。伴结直肠癌的MPC患者MSI-H比例明显高于单发结直肠癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。41例伴结直肠癌的MPC患者中,男女之比约为1:1,年龄28~86岁,平均年龄为61岁。结直肠癌外的肿瘤以消化道肿瘤最常见,占29.3%(12/41),最常见器官为胃,占22.0%(9/41)。同时性多原发癌8例,异时性多原发癌33例,同时性多原发癌以右半结肠居多,异时性多原发癌以直肠癌居多。**结论** 单发结直肠癌患者以直肠发病率高,伴结直肠癌的MPC患者结直肠外发病器官以胃最为常见,MSI-H的结直肠癌患者具有更容易发展成为MPC患者的风险。

关键词: 结直肠癌;多原发癌;微卫星不稳定;同时性多原发癌;异时性多原发癌

中图分类号:R735.3

文献标志码:A

文章编号:1673-0143(2021)05-0053-06

DOI:10.16389/j.cnki.cn42-1737/n.2021.05.008

Clinical Characteristics and MSI of MPC Patients with Colorectal Cancer

XIANG Lingyun^{1,2}, FANG Jing², LI Min², CHEN Hui²,

DENG Zixiang^{1,2}, FENG Jueping^{*2}

(1. School of Medicine, Jianghan University, Wuhan 430056, Hubei, China; 2. Department of Oncology, Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430034, Hubei, China)

Abstract: *Objective* To analyze the clinical characteristics and microsatellite instability (MSI) of multiple primary cancer (MPC) with colorectal cancer (CRC). *Methods* Clinical data of

收稿日期:2020-12-07

作者简介:项灵云(1994—),女,硕士生,研究方向:结直肠癌与多原发癌。

*通信作者:冯觉平(1962—),女,主任医师,博士,研究方向:结直肠癌及其合并糖尿病的临床及机制。E-mail: fengjueping@163.com

224 CRC patients who had been diagnosed with pathology in the Fourth Hospital of Wuhan on the Gutian Road were retrospectively analyzed from January 1, 2015 to December 31, 2018, and the MSI of each CRC patient was detected by immunohistochemical method.

Results Of all patients with CRC, 18.3% (41/224) were MPC. The difference was not statistically significant in the sex, age, colorectal cancer site, and TNM stage of MPC patients with CRC and single CRC patients. Most patients were more than 50 years old in both MPC patients with CRC and single CRC patients, each took 87.8% (36/41) and 87.9% (161/183). The most common location was the rectum in both of them, each took 46.3% (19/41) and 42.6% (78/183). I~II stage was more common in MPC patients with CRC, which took 65.9% (27/41). The MSI-H took more percentage in MPC patients with CRC than patients with single CRC, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Among 41 MPC patients with CRC, the ratio of men to women is approximately 1:1, and they were 28 to 86 years old, with an average age of 61. In extracolonic organ, digestive system [29.3% (12/41)] was the most commonly occurring system and stomach [22.0% (9/41)] was the most common lesion. There were 8 cases with synchronous carcinoma (SC) and 33 cases with metachronous carcinoma (MC). The majority of SC was the right colon, and the rectum was the majority of MC.

Conclusion The rectum is the most common lesion site in single CRC patients. The stomach is the most common extracolonic organ of MPC patients with CRC. MSI-H colorectal cancer patients have a higher risk of developing into MPC patients.

Key words: colorectal cancer; multiple primary cancer; microsatellite instability; synchronous carcinoma; metachronous carcinoma

多原发癌(multiple primary cancer, MPC)是指同一个体的单个或多个器官同时或先后发生2个或2个以上相互独立的原发性恶性肿瘤^[1]。国外报道多原发癌的发病率为2.7%~10.6%,国内文献多原发性癌的总发病率在2.4%~17%之间^[2]。目前的研究^[3]显示,恶性肿瘤患者发生第二次癌的几率高于正常人的6倍,甚至12倍,其中消化道系统的MPC最为多见。结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的消化道恶性肿瘤,在我国其发病率居全部恶性肿瘤的第4~6位,居消化道恶性肿瘤的第2~3位^[4];在欧美国家,该病居恶性肿瘤死因的第3位^[5-6]。随着结直肠癌患者发病年龄的年轻化以及恶性肿瘤相关诊疗技术的提高,结直肠癌患者的生存期较之前明显延长,伴结直肠癌的MPC患者在临床上的发病率也相对上升,而对于此类患者的临床治疗及预后判断尚有待进一步研究。本研究通过分析伴结直肠癌的MPC患者的临床特征,探讨微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)表达状态与MPC之间的联系,以期为该类患者的临床治疗及预后判断提供参考。

1 临床资料

1.1 研究对象

武汉市第四医院古田院区2015年01月01日—2018年12月31日224例经病检确诊的结直肠癌患者。全部患者均有明确病检资料。病理分期按照2014年NCCN指南TNM分期标准。

1.2 诊断标准

多原发癌的诊断标准参考 Warren 和 Gates 制定的标准:①每一种肿瘤必须经病理证实为恶性肿瘤;②每一种恶性肿瘤必须具有各自不同的病理学形态特征;③必须排除第一种肿瘤转移或复发的情况^[7]。根据癌肿是否同时发生又将多原发癌分为同时性多原发癌(synchronous carcinoma, SC)和异时性多原发癌(metachronous carcinoma, MC)两种。同时性多原发癌是第二种原发癌发生于第一种原发癌小于6个月。异时性多原发癌的发生,必须间隔半年以上^[8]。

1.3 MSI状态检测

免疫组化方法(IHC):大量实验证实,MMR免疫组化检测结果与MS的PCR检测结果有高度关联性,灵敏度92%,常见的方法为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。任何一项错配修复基因表达缺失即被定义为微卫星不稳定(MSI),否则即为微卫星稳定(MSS)。其中,一个蛋白表达缺失称为低度微卫星不稳定(MSI-L),2个或2个以上蛋白表达缺失为高度微卫星不稳定(MSI-H)。

1.4 统计学处理

计数资料用例(%)表示,采用SPSS20.0统计学软件分析数据,采用 χ^2 检验或Fisher精确检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 伴结直肠癌的MPC患者与单发结直肠癌患者的临床特点分析

所有经病检确诊且分期明确的结直肠癌患者共224例,其中伴结直肠癌的MPC患者41例,发病率为18.3%。单发结直肠癌患者与伴结直肠癌的MPC患者在性别方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。在年龄方面,单发结直肠癌患者与伴结直肠癌的MPC患者均以50岁以上居多。在发病部位方面,两者均以直肠癌多见,分别为78例(42.6%)和19例(46.3%)。TNM分期方面,单发结直肠癌和伴结直肠癌的MPC患者均是I~II期多见,分别为108例(59.0%)和27例(65.9%),见表1。

表1 单发结直肠癌及伴结直肠癌的MPC患者的临床特征

项目	伴结直肠癌的MPC (n = 41)	单发结直肠癌 (n = 183)	P值
性别			0.388
男	18(43.9)	94(51.4)	
女	23(56.1)	89(48.6)	
年龄/岁			0.975
< 50	5(12.2)	22(12.0)	
≥ 50	36(87.8)	161(87.9)	
结直肠癌发病部位			0.318
左半结肠	3(7.3)	21(11.5)	
右半结肠	14(34.1)	44(24.0)	
乙状结肠	5(11.6)	40(21.9)	
直肠	19(46.3)	78(42.6)	
TNM分期			0.419
I~II期	27(65.9)	108(59.0)	
III~IV期	14(34.1)	75(41.0)	

2.2 伴结直肠癌的MPC患者的临床特征

41例多原发癌患者中,同时性多原发癌有8例,异时性多原发癌有33例,其中有1例为三原发癌。在性别、年龄方面,SC和MC差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结直肠癌以外的原发癌以消化道肿瘤最常见,占29.3%(12/41),其中以胃癌最常见,占22.0%(9/41),其他发病率较高的器官依次为肺癌、乳腺癌,分别占19.5%(8/41)、14.6%(6/41)。无论是结直肠癌还是结直肠癌以外的恶性肿瘤,分期均以I~II期多见,分别占65.9%(27/41)和68.3%(28/41)。而同时性多原发癌以右半结肠居多,异时性多原发癌以直肠居多,见表2。

表2 41例伴结直肠癌的MPC患者的临床特征

Tab. 2 Clinical Characteristics of 41 MPC patients with CRC

/n(%)

项目	同时性多原发癌 (n = 8)	异时性多原发癌 (n = 33)	P值
性别			0.992
男	3(37.5)	15(45.6)	
女	5(62.5)	18(54.4)	
年龄			0.567
< 50	0(0.0)	5(15.2)	
≥ 50	8(100.0)	28(84.8)	
结直肠癌发病部位			0.160
左半结肠	1(12.5)	2(6.0)	
右半结肠	5(62.5)	9(27.2)	
乙状结肠	1(12.5)	4(12.1)	
直肠	1(12.5)	18(54.7)	
结直肠癌 TNM 分期			0.523
I ~ II 期	4(50.0)	23(70.0)	
III ~ IV 期	4(50.0)	10(30.0)	
非结直肠癌发病部位			0.084
胃	3(37.5)	6(18.2)	
乳腺	0(0.0)	6(18.2)	
肺	3(37.5)	5(48.5)	
其他	2(25.0)	16(15.1)	
结直肠外癌灶 TNM 分期			0.694
I ~ II 期	5(62.5)	23(69.7)	
III ~ IV 期	3(37.5)	10(30.3)	

2.3 MSI 状态

224例结直肠癌患者均进行了MSI的免疫组化检测,43例伴结直肠癌的MPC患者中,MSI-L及MSS共36例,占82.9%;MSI-H有5例,占17.1%。单发结直肠癌患者与伴结直肠癌的MPC患者的MSI状态差异有显著统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 单发结直肠癌与伴结直肠癌的MPC患者MSI状态分析

Tab. 3 MSI of MPC patients with CRC and single CRC patients

/n(%)

项目	伴结直肠癌的MPC (n = 41)	单发结直肠癌 (n = 183)	P值
MSS及MSI-L	36(82.9)	181(98.9)	0.001
MSI-H	5(17.1)	2(1.1)	

3 讨论

随着肿瘤综合治疗手段如放疗、化疗、靶向及免疫治疗的进步,恶性肿瘤患者生存期较以前明显延长,因而对于第二原发癌的发现率也较前明显上升。本研究的伴结直肠癌的MPC患者占同期单发结直肠癌患者的18.3%,相比文献报道的比例稍高,可能与本院的地域性有关。本研究发现,单发结直肠癌与伴结直肠癌的MPC患者发病年龄均以50岁以上居多,与国内结直肠癌筛查的年龄基本相符,提示50岁以上人群参加大肠癌筛查的必要性。Kato等^[9]的研究显示日本多原发癌的发生率随着结直肠癌病理分期的增加而下降,本研究与其结果相符,且本研究发现单发结直肠癌患者及伴结直肠癌的MPC患者均以直肠癌多见,提示早期直肠癌患者定期随访的重要性。

41例伴结直肠癌的MPC患者中,SC有8例,MC有33例,两者结直肠癌以外的癌肿发病器官均以胃最高发。国内有学者研究显示胃癌患者患结直肠癌的风险显著增加^[10],因此常规结肠镜检查对胃癌患者是非常有必要的,因为他们患结直肠癌的风险很高,本研究与其结论一致。本研究还发现结直肠癌以外的恶性肿瘤除胃癌外,以肺癌及乳腺癌发病率较高,提示结直肠癌女性患者乳腺方面的相关检查的不可忽略性。相关文献的Meta分析表明,SC的发病部位以直肠最多,约为30.9%^[11],本研究与其结论不相符,可能与样本量、地域性或诊断方法有关。最新文献报道,多原发癌的10年生存率约为60%~69%^[12],同时性和异时性多原发癌的生存期存在显著差异,MC两种肿瘤发生的时间间隔越长,预后越好。MPC若能早期发现,其预后明显优于单原发癌的复发或转移^[13]。本研究发现SC的I~II期患者与III~IV期患者比例相同,而MC的I~II期患者人数占比明显高于III~IV期,为SC及MC患者预后的判断提供一定的参考价值。

本研究中41例伴结直肠癌的MPC患者中MSI-H有5例,占17.1%(5/41),而单发结直肠癌中MSI-H仅有2例,占1.1%(2/183),两者差异有统计学意义($P < 0.05$),提示MSI-H的结直肠癌患者具有更容易发展成为MPC患者的风险。

综上所述,结直肠癌以直肠发病部位多见,结直肠癌患者发生结直肠癌以外的二次原发癌以胃最常见,而MSI-H的结直肠癌患者具有更容易发展成为MPC患者风险。因此,对于结直肠癌患者尤其是直肠癌患者应更加注重肿瘤治疗结束后的定期复查,对于伴结直肠癌的MPC患者应做MSI状态的检测,以期为其提供更好的个体化治疗。

参考文献(References)

- [1] SHIMATANI A, HOSHI M, OEBISU N, et al. Investigation of multiple primary cancers in patients with bone and soft tissue primary malignancies: a retrospective, institution-based study [J]. Mol Clin Oncol,

- 2020, 13(3): 17.
- [2] COPUR M S, MANAPURAM S. Multiple primary tumors over a lifetime [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2019, 33(7): 629384.
- [3] 郑希希. 含乳腺癌双原发癌的临床病理学特征及预后分析[D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [4] 查汉益. PODXL、p53及Ki-67在结直肠癌组织的表达及其临床意义[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [5] 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.
- [6] 冯雅靖, 王宁, 方利文, 等. 1990年与2013年中国人群结直肠癌疾病负担分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(6): 768-772.
- [7] 陈双双, 马锐. 多原发癌的研究进展[J]. *癌症进展*, 2019, 17(8): 883-886.
- [8] ZHANG W L, ZHU Z L, HUANG M C, et al. Susceptibility of multiple primary cancers in patients with head and neck cancer: nature or nurture? [J]. *Frontiers in Oncology*, 2019, 9: 1275.
- [9] KATO T, SUZUKI K, MUTO Y, et al. Multiple primary malignancies involving primary sporadic colorectal cancer in Japan: incidence of gastric cancer with colorectal cancer patients may be higher than previously recognized [J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 23.
- [10] 李麦冬, 胡长路. 多原发癌176例临床分析[J]. *安徽医药*, 2017, 21(12): 2222-2224.
- [11] 郭春梅, 吴静, 刘红, 等. 多原发大肠癌临床病理特点及诊治分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2019(10): 731-736
- [12] JOUNG J Y, KWON W A, LIM J, et al. Second primary cancer risk among kidney cancer patients in Korea: a population-based cohort study [J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(1): 293-301.
- [13] KIM B K, OH S J, SONG J Y, et al. Clinical characteristics and prognosis associated with multiple primary cancers in breast cancer patients [J]. *J Breast Cancer*, 2018, 21(1): 62-69.

(责任编辑: 范建凤)