

本文引文格式:何杨,王俊峰,谢发琴,等. I~III期左右半结肠癌错配修复蛋白缺失表达差异和临床病理特征的相关性[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(4): 509-514, 549.

【论著与临床报道】

I~III期左右半结肠癌错配修复蛋白缺失 表达差异和临床病理特征的相关性

何杨¹, 王俊峰², 谢发琴¹, 徐萍¹, 张帆³, 朱益平¹

1. 皖南医学院第一附属医院肿瘤内科, 安徽 芜湖 241001;
2. 皖南医学院第一附属医院胃肠外科, 安徽 芜湖 241001;
3. 皖南医学院第一附属医院病理科, 安徽 芜湖 241001)

摘要:目的 分析 I~III 期左、右半结肠癌中错配修复蛋白 MLH1, MSH2, MSH6 和 PMS2 缺失表达差异和临床病理特征的关系。方法 回顾性收集 2018 年 3 月—2020 年 12 月在本院经免疫组化检测判定为错配修复缺陷(dMMR)的 I~III 期结肠癌根治术标本 82 例, 从多项临床病理特征对比 I~III 期 dMMR 左、右半结肠癌错配修复蛋白表达缺失差异, 以及左右半结肠癌中 4 种蛋白表达的相关性。结果 右半结肠癌中的 >60 岁、隆起型、有肿瘤家族史和伴有第二原发肿瘤的 dMMR 人数均高于左半结肠癌组 ($P < 0.05$); 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)均数高于左半结肠癌组 ($P < 0.001$); MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2 在左右半结肠癌中的表达缺乏差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。分层分析显示右半结肠癌女性 MLH1 表达缺失多于左半结肠癌 ($P < 0.05$), 组间分析发现 MSH6 缺失表达在左右半结肠癌的中、低分化组间对比和 I 期、II 期之间对比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), PMS2 在右半结肠癌 >60 岁中表达缺失多于左半结肠癌 ($P < 0.001$)。MLH1 和 PMS2 在 82 例结肠直肠癌中的整体表达具有正相关性, 在左、右半结肠癌中的表达也分别呈正相关; MSH2 和 MSH6 的整体表达也为正相关, 在右半结肠癌中表达也呈正相关。结论 左、右半结肠癌中错配修复蛋白在部分的临床病理亚组表达缺失率不同, MSH2 和 MSH6 在左半结肠直肠癌中的表达无相关性, 以上差异可以为临床制定个体化精准治疗方案提供进一步参考依据。

关键词:结肠肿瘤; 错配修复蛋白; 临床病理特征

中图分类号: R735.35 文献标识码: A 文章编号: 1001-5817(2022)04-0509-07
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.04.007

Correlation between difference in the expression of loss of mismatch repair protein and clinicopathological characteristics in left-sided and right-sided colon cancer at stage I~III

He Yang¹, Wang Junfeng², Xie Faqin¹, Xu Ping¹, Zhang Fan³, Zhu Yiping¹

1. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui, China;
2. Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui, China;
3. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui, China)

基金项目:安徽省自然科学基金(2108085MH290);皖南医学院校重点项目科研基金(WK2021ZF10, WK2020ZF12)

第一作者简介:何杨(1976—),女,硕士,副主任医师,研究方向:恶性肿瘤的综合治疗, E-mail: hy030122@163.com

通讯作者简介:朱益平(1980—),男,博士,副教授,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:消化道肿瘤的发生机制, E-mail: zhuyiping@wnmc.edu.cn

Abstract: **Objective** To analyze the relation between difference in the expression of loss of mismatch repair proteins MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 and clinicopathological characteristics in left-sided and right-sided colon cancer at stage I ~ III. **Methods** A retrospective study was performed on 82 patients who were diagnosed with stage I ~ III dMMR (deficient mismatch repair) colon cancer by immunohistochemical detection in The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College from March 2018 to December 2020. This study moved on to compare the differences in the expression of loss of mismatch repair protein in left-sided and right-sided dMMR colon cancer at stage I ~ III in terms of multiple clinicopathological features, and analyzed the correlation between the expressions of four proteins in left-sided and right-sided colon cancer. **Results** The number of patients with dMMR in right-sided colon cancer group who were >60 years old, uplift type, having a family history of cancer and having a second primary tumor, were higher than those in left-sided colon cancer group ($P < 0.05$). The mean neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) of patients with right-sided colon cancer was higher than that of patients with left-sided colon cancer ($P < 0.001$). There was no significant difference in the expressions of MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 between left-sided and right-sided colon cancer ($P > 0.05$). Stratified analysis showed that the expression of loss of MLH1 in right-sided colon cancer in women was greater than that in left-sided colon cancer ($P < 0.05$). Inter-group analysis showed that there were significant statistical differences in the expression of MSH6 loss between the middle- and low-differentiated groups as well as between stage I and II colon cancer ($P < 0.05$). The expression of PMS2 loss in right-sided colon cancer patients >60 years old was higher than that of the left-sided colon cancer ($P < 0.001$). The overall expressions of MLH1 and PMS2 were positively correlated in all the 82 cases of colorectal cancer, and also positively correlated in left-sided and right-sided colon cancer. The overall expressions of MSH2 and MSH6 were positively correlated, and the expressions of MSH2 and MSH6 were positively correlated in right-sided colon cancer. **Conclusion** The loss rates of mismatch repair protein expression in some clinicopathological subgroups are different in left-sided and right-sided colon cancer. And there is no correlation between the expressions of MSH2 and MSH6 in left colorectal cancer. The above differences can provide further reference for clinical development of individualized precision treatment.

Key words: colon tumor; mismatch repair protein; clinicopathological characteristics

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种多基因遗传特征性的异质性疾病,一般以结肠脾曲为界分为左(包括直肠)、右半结肠。2017年NCCN等指南指出^[1]:因左、右半结肠癌的胚胎起源不同,两者的流行病学、表观遗传性、疗效和预后各不相同。结直肠癌(CRC)的发展是一个复杂的多步骤过程,涉及多种癌基因和抑制基因突变的作用。左右半结直肠癌发病的主要分子生物学通路存在明显差异,根据识别其分子遗传特征有助于更好地帮助我们筛查、诊断、归类和治疗^[2]。错配修复(deficient mismatch, MMR)系统包括MLH1、MSH2、MSH6和PMS2等蛋白,具有维持DNA复制的基因组稳定性和降低自发突变的功能。DNA在复制过程中偶尔出现的错配,可以被以上修复蛋白识别剪切后重新修复正常。以上4种修复蛋白表达如果出现任一缺失即会引起MMR缺陷(dMMR),无法发现和修复DNA的复制错误,也称之为高度微卫星不稳定(microsatellite instability-High, MSI-H)状态^[3]。近年来,研究发现MSI的表达状态和CRC表观特征、诊疗指导密切相关^[4],对林奇综合征的筛

查、II期CRC辅助治疗方案的选择及预后、晚期CRC的免疫治疗都具有确切的指导意义^[5],国内外各大指南已推荐MMR作为大肠癌常规检测项目。本研究回顾性归纳了2018年3月—2020年12月在本院经免疫组化检测错配修复蛋白(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)判定为dMMR的结直肠癌根治术标本82例,总结和分析左右半结直肠癌错配修复蛋白缺失表达状态差异及临床病理特征之间的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2018年3月—2020年12月在本院结直肠癌根治手术标本并经免疫组化方法检测错配修复蛋白确定为MMR缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)82例,其中右半结肠癌54例,左半结肠癌28例。

1.2 检测方法 标本经10%中性福尔马林固定8~24h,常规脱水,石蜡包埋切片、染色、封片。免疫组织化学采用EnVision两步法,所用一抗MLH1、MSH2、MSH6、PMS2购自福州迈新生物技术开发公司。

1.3 结果判定 检测结果由病理医师三审读片判定:

肿瘤细胞核见棕黄色或黄色着色,无背景着色,定为阳性;肿瘤细胞核无棕黄色或黄色着色,定为阴性。每次试验均设有阳性和阴性对照。4 种蛋白均有表达可判为错配修复正常(proficient mismatch repair, pMMR),规同为低度不稳定(MSI-L)或微卫星稳定(MSS);有 1 种或以上蛋白表达阴性判为错配修复缺陷(dMMR),视为微卫星高度不稳定(MSI-H)^[3]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件检验,计数资料用 χ^2 检验及 Fisher 精确概率法;计量资料用 t 检验;相关性分析采用列联系数检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 dMMR 左、右半结直肠癌的临床病理特征对比 右半结肠癌中 >60 岁的人数、隆起型具有肿瘤家族史和伴有第二原发肿瘤的人数均高于左半结肠癌组 ($P < 0.05$);右半结肠癌组的中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)高于左半结直肠癌组 ($P < 0.001$)。其他临床病理特无明显差异,见表 1。

表 1 dMMR 左、右半结直肠癌临床病理特征对比

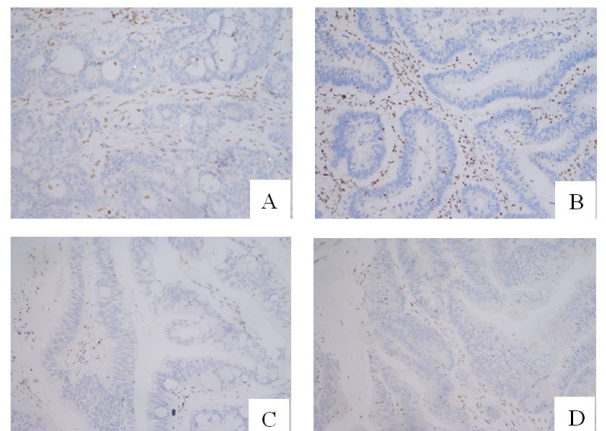
分组	右半结肠癌 (n=54)	左半结肠+直 肠癌(n=28)	χ^2/t	P
年龄/岁			11.642	0.001
≤60	21	22		
>60	33	6		
性别			0.229	0.632
男	24	14		
女	30	14		
病理类型			4.142	0.042
溃疡型	40	26		
隆起型	14	2		
分化程度			5.252	0.154
高一中分化腺癌	1	1		
中分化腺癌	43	18		
中-低分化腺癌	9	5		
低分化腺癌	1	4		
病理分期			0.707	0.702
I 期	6	5		
II 期	36	17		
III 期	12	6		
脉管侵犯			0.000	1.000 ^a
有	7	4		
无	47	24		
神经侵犯			0.935	0.334 ^a
有	7	1		
无	47	27		
脉管神经共侵犯			—	0.545 ^b
有	2	0		
无	52	28		
血吸虫			0.002	0.969 ^a
有	8	5		
无	46	23		

表 1(续) dMMR 左、右半结直肠癌临床病理特征对比

分组	右半结肠癌 (n=54)	左半结肠+直 肠癌(n=28)	χ^2/t	P
腺瘤			0.000	1.000 ^a
有	7	3		
无	47	25		
肿瘤家族史			4.210	0.040
有	24	6		
无	30	22		
第二原发肿瘤			4.303	0.038 ^a
有	10	0		
无	44	28		
术前 CEA			0.170	0.680
正常	39	19		
升高	15	9		
术前 CA199			0.074	0.786
正常	37	20		
升高	17	8		
NLR	4.06±1.06	3.02±0.97	4.325	<0.001

注:①表内计数资料数据用(n)表示,计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②a表示采用连续校正 χ^2 检验,b表示采用 Fisher 的精确检验。

2.2 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2 在 dMMR 左、右半结直肠癌中的表达缺失情况 82 例中有 38 例 MLH1 缺失表达(右半 27 例、左半 11 例),15 例 MSH2 缺失表达(右半 9 例、左半 6 例),18 例 MSH6 缺失表达(右半 10 例、左半 8 例),60 例 PMS2 缺失表达(右半 41 例、左半 19 例);其中 MLH1+PMS2 联合缺失表达有 35 例(右半 26 例、左半 9 例),MSH2+MSH6 联合缺失表达有 8 例(右半 5 例、左半 3 例),MLH1+MSH2+PMS2 联合缺失表达有 2 例(右半 1 例、左半 1 例),MLH1+MSH6+PMS2 联合缺失表达有 1 例(右半 0 例、左半 1 例)。以上缺失表达在左右半结直肠癌中差异均无统计学意义($P > 0.05$),见图 1、表 2。



A. MLH1; B. MSH2; C. MSH6; D. PMS2,

200 倍,EnVision 法。

图 1 结直肠癌组织中 MMR 蛋白的表达缺失

表 2 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2 在左、右半结肠直肠癌中的缺失表达对比

表达缺失	右半结肠癌 (n=54)	左半结肠+直 肠癌(n=28)	χ^2	P
MLH1+PMS2	26	9	1.931	0.165
MSH2+MSH6	5	3	0.000	1.000 ^a
MLH1+MSH2+PMS2	1	1	0.000	1.000 ^a
MLH1+MSH6+PMS2	0	1	—	0.341 ^b
MSH2	3	2	0.000	1.000 ^a
MSH6	5	4	0.101	0.750
PMS2	14	8	0.066	0.798
MLH1(合计)	27	11	0.851	0.356
MSH2(合计)	9	6	0.052	0.820
MSH6(合计)	10	8	1.088	0.297
PMS2(合计)	41	19	0.612	0.434

注:①表内计数资料数据用以(n)表示;②a表示采用连续校正 χ^2 检验,b表示采用 Fisher 的精确检验。

2.3 左、右半结肠癌中 MLH1、MSH2、MSH6 和

PMS2 表达缺失的亚组分析 MLH1 缺失在右半结肠癌中女性患者更为多见($P < 0.05$)。MSH6 缺失表达在左、右半结肠癌细胞分化程度上有所差异($P < 0.05$),经过组间对比分析发现两组中分化组和低分化组差异存在统计学意义($P = 0.044$);MSH6 缺失表达在左、右半结肠癌 pTNM 分期也上有所差异($P = 0.025$),进一步组间对比分析发现差别存在于 I 期和 II 期间($P = 0.044$),PMS2 在 >60 岁右半结肠癌中表达缺失多于左半结肠癌($P < 0.001$),见表 3。

2.5 MLH1、MSH2 和 MSH6、PMS2 在 dMMR 结直肠癌中表达的相关性 82 例 dMMR 结直肠癌中 MLH1 和 PMS2 的表达具有正相关性,在左、右半结肠癌中的表达也分别具有相关性。dMMR 结直肠癌中 MSH2 和 MSH6 的表达呈正相关,在右半结肠癌中表达也呈正相关,见表 4~表 9。

表 3 左、右半结肠癌中 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2 表达缺失的亚组分析

	MLH1		χ^2	P	MSH2		χ^2	P	MSH6		χ^2	P	PMS2		χ^2	P
	右	左			右	左			右	左			右	左		
年龄/岁			3.442	0.064 ^a			0.000	1.000 ^a			0.028	0.867 ^a			12.947	<0.001
≤60	9	8			7	5			6	6			12	15		
>60	18	3			2	1			4	2			29	4		
性别			4.319	0.038 ^a			0.547	0.460 ^a			1.826	0.177 ^a			2.401	0.121
男	8	8			6	2			8	3			15	11		
女	19	3			3	4			2	5			26	8		
病理类型			0.054	0.816 ^a			0.313	0.576 ^a			1.378	0.240 ^a			1.101	0.294 ^a
溃疡型	22	10			5	5			5	7			33	18		
隆起型	5	1			4	1			5	1			8	1		
分化程度			0.643	0.725			0.000	1.000 ^a			8.462	0.037			1.646	0.439
高一中分化	0	0			1	1			1	1			0	0		
中分化	16	7			8	5			9	3			30	13		
中-低分化	10	3			0	0			0	1			10	4		
低分化	1	1			0	0			0	3			1	2		
pTNM 分期			1.181	0.554			4.234	0.120			7.415	0.025			0.966	0.617
I 期	1	1			1	3			0	3			5	1		
II 期	17	8			6	3			9	3			26	14		
III 期	9	2			2	0			1	2			10	4		

注:①表内计数资料数据用以(n)表示;②a表示采用连续校正 χ^2 检验。

表 4 MLH1 和 PMS2 在 82 例 dMMR 结直肠癌中表达的相关性

PMS2	MLH1		r_s	P
	+	-		
+	22	0	0.490	<0.001
-	22	38		

表 5 MLH1 和 PMS2 在 dMMR 左半结肠癌中表达的相关性

PMS2	MLH1		r_s	P
	+	-		
+	9	0	0.484	0.003
-	8	11		

表 6 MLH1 和 PMS2 在 dMMR 右半结肠癌中表达的相关性

PMS2	MLH1		r_s	P
	+	-		
+	13	0	0.491	<0.001
-	14	27		

表 7 MSH2 和 MSH6 在 82 例 dMMR 结直肠癌中表达的相关性

MSH6	MSH2		r_s	P
	+	-		
+	57	7	0.338	0.001
-	10	8		

表 8 MSH2 和 MSH6 在 dMMR 左半结肠癌中表达的相关性

MSH6	MSH2		r_s	P
	+	-		
+	17	3	0.240	0.190
-	5	3		

表 9 MSH2 和 MSH6 在 dMMR 右半结肠癌中表达的相关性

MSH6	MSH2		r_s	P
	+	-		
+	40	4	0.392	0.002
-	5	5		

3 讨论

本研究通过总结皖南医学院第一附属医院自经免疫组化方法检测判为 dMMR 的 82 例 I~III 期结直肠癌根治标本,发现 dMMR 左半结肠癌中 >60 岁的人数明显少于右半结肠癌,中国结直肠癌数据分析显示^[6]:左半结肠及直肠癌发病率以年轻人居多,>60 岁的老年患者本身基数较低,故发生 dMMR 的几率也相对较低。右半结肠癌的病理类型中隆起型多于左半结肠,而右半结肠癌与 MUYTH-1 相关性息肉病关系密切,该疾病常表现为多发息肉,故隆起型较多可能与此相关。右半结肠癌中具有肿瘤家族史和伴有第二原发肿瘤的人数均高于左半结肠癌组,具有以上特征可能是由于 CRC 是林奇综合征(Lynch syndrome, LS)的最常见肿瘤之一,MLH1 和 MSH2 的胚系突变占 LS 的 60%~80%^[7],LS 好发于右半结肠,并具有家族遗传,同时易发生多原发肿瘤,54%~61% 的患者会发生胃癌、子宫内膜癌等第二种原发肿瘤^[8],故右半结肠癌组具有肿瘤家族史和伴有第二原发肿瘤的患者较多。中性粒细胞可以通过分泌炎症介质来促进肿瘤细胞的增殖及侵袭转移,而淋巴细胞减少常伴有白细胞和血

小板增多,从而有助于肿瘤细胞发生免疫逃逸,因此 NLR 升高预示着预后相对较差^[9]。ASHIZAWA N 等^[10]研究也发现:结直肠癌中术前高 NLR 组的 DFS 和 OS 均短于低 NLR 组,卢文超等^[11]也发现胃癌患者化疗前高 NLR 组的预后较差,经过多变量分析,NLR 也是独立的预后因素。本研究中 dMMR 右半结肠癌组的中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)高于左半结肠癌组,也佐证了右半结肠癌预后较差。

全部病例中有 38 例(46.34%)MLH1 缺失表达,15 例(18.20%)MSH2 缺失表达(18.3%),18 例(21.95%)MSH6 缺失表达,60 例(73.17%)PMS2 缺失表达;MLH1+PMS2 联合缺失表达有 35 例(42.68%),MSH2+MSH6 联合缺失表达有 8 例(9.76%),MLH1+MSH2+PMS2 联合缺失表达有 2 例(2.44%),MLH1+MSH6+PMS2 联合缺失表达有 1 例(1.22%)。本研究统计结果略低于 CHEN L 等^[12]的研究结果,这可能也是其研究多纳入了一部分 IV 期 CRC 患者^[13]。既往有报道 PMS2 表达缺失多见于右半结肠癌^[14],本研究中以上 4 种蛋白缺失表达在左右半结直肠癌中无明显差异,PMS2 在右半结肠癌中的缺失表达率虽然高于左半结肠癌,但并无统计学差异,可能还是与标本量不足有关。

LEE CT 等^[15]检测了 116 例 dMMR CRC 中的 4 种常见 dMMR IHC 模式,发现 dMMR1 型(MLH1-/PMS2-)CRC 最为常见,BRAF V600E 突变几乎只在 dMMR 1 型和 dMMR 2 型(仅 PMS)CRC 中观察到。而散发性结直肠癌(sporadic colorectal cancer, CRCs)常由 MLH1 启动子发生体细胞甲基化后表现遗传失活引起,并和 BRAF V600E 突变有关^[16]。具有 MLH1 启动子甲基化的散发性 MSI-H 结直肠癌(称 MM)的临床病理特征与具有种系突变(Lynch 综合征/LS 相关)或错配修复中的体细胞、Lynch 样突变的结直肠癌患者的临床病理特征差异较大^[17]。本研究数据显示右半结肠癌中 >60 岁的病例中 PMS2 多于左半结肠癌,右半结肠癌中女性 MLH1 高于左半结肠癌,既往研究均表明 LS 相关 dMMR 型 CRC 的发病年龄较早,在结直肠癌的平均发病年龄为 45 岁^[18],而 MSI 型 CRCs 好发于右半结肠,多见于年纪较大和女性患者,故提示本研究中纳入的右半结肠癌中 CRCs 型比例可能较左半结直肠癌更高,必要时可行 BRAF V600E 及甲基化检测来进一步甄别。也可能与 LS 的特殊表型相关,此表型 PMS2 缺失表达患者的发病年龄较大^[19]。

本研究中 MSH6 缺失表达在 82 例 dMMR 结直肠癌中占 22.0%,SALEM M E 等^[20]检测了 1 057 例 MSI-H 实体瘤,MSH6 缺失占 25.7%,与本研究数据

近似。MSH6 缺失表达在左、右半结肠癌细胞分化程度上有所差异,经过组间对比分析发现两组中分化组和低分化组存在统计学差别;MSH6 缺失表达在左、右半结肠癌 pTNM 分期上也上有所差异,进一步组间对比分析发现差别存在于 I 期和 II 期间。目前国内外研究结果不一,MSH6 缺失表达在左、右半结肠癌 TNM 分期中是否有差异并无定论^[21-22]。本研究受样本数量的局限性,有关具体结论尚待扩大病例数分析。

MMR 中 MLH1 与 MSH2 是主导蛋白,常分别与 PMS2 和 MSH6 配对形成二聚体产生作用。故 MLH1 启动子发生胚系突变或体细胞甲基化时,常出现 MLH1 和 PMS2 表达缺失;MSH2 发生胚系突变时,会出现 MSH2 和 MSH6 缺失^[23]。本研究中 82 例 dMMR 结直肠癌中 MLH1 和 PMS2 的表达具有正相关性,MSH2 和 MSH6 的表达也呈正相关,符合上述 4 种蛋白 MLH1 与 PMS2、MSH2 与 MSH6 同源性理论。分层分析发现 MSH2 和 MSH6 在左半结肠癌中表达无相关,CHEN W 等^[24]检测了 829 例 CRC 中有 80 例显示 dMMR,其中 4 例显示所有 4 种错配修复蛋白表达均缺失,这些病例显示与 BRAF 突变和 MLH1 启动子甲基化相关的弥漫性 MLH1 缺失与散发性 dMMR 一致,推测 MSH2 和 MSH6 表达不一致时存在额外的双突变。研究认为^[25]:MLH1 和 MSH2 表达缺失相互排斥,只能有一种蛋白表达缺失。但本研究中左、右半结肠各有 1 例出现 MLH1、MSH2 和 PMS2 共同表达缺失,除了检测结果出现假阴性的可能,提示是否存在 MLH1 和 MSH2 表达共缺失的 MMR 罕见亚型。而本研究中左、右半结肠癌中 MSH2、MSH6、PMS2 都有单独表达缺失病例,提示除了常规主导蛋白和配对蛋白结合会导致两种蛋白协同缺失,还可能出现自身罕见胚系突变导致单独表达缺失^[26-28]。

左右半结直肠癌从疾病的发展和治疗效果差异较大,根本原因之一在于分子分型的区别:右半结肠癌主要存在 MSI、甲基化(CIMP)、BRAF 突变等;左半结肠癌多存在染色体不稳定(CIN)、EGF、Wnt 信号传导异常、HER1 和 HER2 扩增等。本研究通过对比 I ~ III 期左右半结肠癌错配修复蛋白缺失表达状态和临床病理特征的相关性分析,旨在探索出以分子标志物为导向精准治疗手段的理论基础。

参考文献:

[1] BENSON A B 3RD, VENOOK A P, CEDERQUIST L, et al. Colon cancer, version 1, 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(3):370-398.

[2] LEE M S, MENTER D G, KOPETZ S. Right versus left colon cancer biology: integrating the consensus molecular subtypes [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(3):411-419.

[3] MCCARTHY A J, CAPO-CHICHI J M, SPENCE T, et al. Heterogenous loss of mismatch repair (MMR) protein expression; a challenge for immunohistochemical interpretation and microsatellite instability (MSI) evaluation [J]. J Pathol Clin Res, 2019, 5(2):115-129.

[4] GUPTA R, SINHA S, PAUL R N. The impact of microsatellites instability status in colorectal cancer [J]. Curr Probl Cancer, 2018, 42(6):548-559.

[5] REILLY N M, NOVARA L, DI NICOLANTONIO F, et al. Exploiting DNA repair defects in colorectal cancer [J]. Mol Oncol, 2019, 13(4):681-700.

[6] HUANG W, LI H, SHI X L, et al. Characterization of genomic alterations in Chinese colorectal cancer patients [J]. Jpn J Clin Oncol, 2021, 51(1):120-129.

[7] PERROD G, RAHMI G, CELLIER C. Colorectal cancer screening in Lynch syndrome: Indication, techniques and future perspectives [J]. Dig Endosc, 2021, 33(4):520-528.

[8] BILLER L H, SYNGAL S, YURGELUN M B. Recent advances in lynch syndrome [J]. Fam Cancer, 2019, 18(2):211-219.

[9] GÜLBEN K, BERBEROĞLU U, ÖNDEŞ B, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive factor for survival in nonmetastatic colorectal cancer [J]. J Cancer Res Ther, 2020, 16(Supplement):S189-S193.

[10] ASHIZAWA N, FURUYA S, KATSUTOSHI S, et al. Clinical significance of dynamic neutrophil-lymphocyte ratio changes in patients with colorectal cancer [J]. Anti-cancer Res, 2020, 40(4):2311-2317.

[11] 卢文超, 陈妍, 刘茜茜, 等. 中性粒细胞-淋巴细胞比与晚期胃癌预后的关系 [J]. 右江民族医学院学报, 2020, 42(6):735-741.

[12] CHEN L Z, CHEN G, ZHENG X W, et al. Expression status of four mismatch repair proteins in patients with colorectal cancer: clinical significance in 1238 cases [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(10):3685-3699.

[13] ISHIBASHI K, CHIKA N, SUZUKI O, et al. Characteristics and outcomes of treatment in patients with stage iv colorectal cancer with mismatch repair deficiency [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2016, 43(12):1711-1714.

[14] IMPERIAL R, AHMED Z, TOOR O M, et al. Comparative proteogenomic analysis of right-sided colon cancer, left-sided colon cancer and rectal cancer reveals distinct mutational profiles [J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):177.

- [J]. *Hepato-gastroenterology*, 2013, 60(125): 1136-1141.
- [10] ALLEMANI C, K WEIR H, CARREIRA H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009; analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)[J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 977-1010.
- [11] 江德全, 冯华国, 代国华, 等. 超声刀联合双极电凝在腹腔镜肝切除术中的治疗效果[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(8): 1142-1144.
- [12] 肖玲, 何坤, 杨玉宇, 等. 肝胆手术后并发胆漏的诊断和治疗效果研究[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(7): 66-67, 70.
- [13] 王毅, 刘杰, 喻亚群, 等. 单极电凝、双极电凝和氩气刀在肝细胞癌患者肝切除术中行肝创面局部止血的效果比较[J]. *广西医学*, 2021, 43(17): 2033-2036.
- [14] GUO Y X, TAN E K, L SYN N, et al. Repeat liver resec-
- tion versus salvage liver transplant for recurrent hepatocellular carcinoma: a propensity score-adjusted and -matched comparison analysis[J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2019, 23(4): 305-312.
- [15] YAMAGUCHI T, KOKUDO T, AKAMATSU N, et al. Liver regeneration is preserved after at least four repeated liver resections for hepatocellular carcinoma [J]. *World J Surg*, 2018, 42(12): 4070-4080.
- [16] 冯许刚. 腹腔镜肝切除术与开腹肝切除术治疗肝内胆管细胞癌效果分析[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2017, 9(2): 137-140.
- [17] 曾丽萍. 超声刀止血和双极电凝止血应用于卵巢囊肿手术中的效果对比[J]. *中国医疗器械信息*, 2021, 27(16): 147-148.

收稿日期: 2022-01-12; 修回日期: 2022-03-20

(上接第 514 页)

- [15] LEE C T, CHOW N H, CHEN Y L, et al. Clinicopathological features of mismatch repair protein expression patterns in colorectal cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 217: 153288.
- [16] FISCHER J, WALKER L C, ROBINSON B A, et al. Clinical implications of the genetics of sporadic colorectal cancer[J]. *ANZ J Surg*, 2019, 89(10): 1224-1229.
- [17] SATO K, KAWAZU M, YAMAMOTO Y, et al. Fusion kinases identified by genomic analyses of sporadic microsatellite instability-high colorectal cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 378-389.
- [18] CERRETELLI G, AGER A, ARENDS M J, et al. Molecular pathology of lynch syndrome[J]. *J Pathol*, 2020, 250(5): 518-531.
- [19] HERNÂNI-EUSÉBIO J, BARBOSA E. Phenotypic Heterogeneity by germline mismatch repair gene defect in lynch syndrome patients [J]. *Acta Med Port*, 2016, 29(10): 587-596.
- [20] SALEM M E, BODOR J N, PUCCINI A, et al. Relationship between MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6 gene-specific alterations and tumor mutational burden in 1057 microsatellite instability-high solid tumors [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(10): 2948-2956.
- [21] BAO F, PANARELLI N C, RENNERT H, et al. Neoadjuvant therapy induces loss of MSH6 expression in colorectal carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(12): 1798-1804.
- [22] KALANTZIS I, NONNI A, PAVLAKIS K, et al. Clinicopathological differences and correlations between right and left colon cancer[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(8): 1424-1443.
- [23] SAMEER A S, NISSAR S, FATIMA K. Mismatch repair pathway: molecules, functions, and role in colorectal carcinogenesis[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2014, 23(4): 246-257.
- [24] CHEN W, PEARLMAN R, HAMPEL H, et al. MSH6 immunohistochemical heterogeneity in colorectal cancer: comparative sequencing from different tumor areas [J]. *Hum Pathol*, 2020, 96: 104-111.
- [25] MOUFID F Z, BOUGUENOUCHE L, EL BOUCHIKHI I, et al. The first molecular screening of mlh1 and msh2 genes in moroccan colorectal cancer patients shows a relatively high mutational prevalence[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2018, 22(8): 492-497.
- [26] TARANCÓN-DIEZ M, BÜTTNER R, FRIEDRICH S N. Enhanced tumoral MLH1-Expression in MLH1-/PMS2-Deficient colon cancer is indicative of sporadic colon cancer and not HNPCC[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3): 1435-1439.
- [27] THIRUMAL KUMAR D, SUSMITA B, JUDITH E, et al. Elucidating the role of interacting residues of the MSH2-MSH6 complex in DNA repair mechanism: a computational approach [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2019, 115: 325-350.
- [28] LAMBA M, WAKEMAN C, EBEL R, et al. Associations between mutations in MSH6 and PMS2 and risk of surveillance-detected colorectal cancer [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(12): 2768-2774.

收稿日期: 2022-02-10; 修回日期: 2022-03-25