

## 微卫星不稳定性判断结直肠癌预后和预测化疗疗效相关研究进展

刘锐<sup>①</sup> 寿涛<sup>①</sup> 周礼鲲<sup>②</sup> 综述 沈丽达<sup>③</sup> 审校

**摘要** 结直肠癌是一种常见恶性肿瘤,近年来,微卫星不稳定性与结直肠癌的关系成为判断结直肠癌预后和预测化疗疗效方面研究的一个热点。微卫星不稳定性在判断结直肠癌的预后及指导结直肠癌的化疗方面有着重要作用。本文从微卫星不稳定性的概念,与结直肠癌预后相关性,与各期结直肠癌氟尿嘧啶类药物疗效间相关性等方面对微卫星不稳定性在结直肠癌中的相关进展进行综述,旨在为临床上应用微卫星不稳定性指导结直肠癌治疗方面提供相关依据。

**关键词** 结直肠癌 微卫星不稳定性 预后 化疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.04.015

### Research progress of microsatellite instability's judging prognosis and response to chemotherapy in colorectal cancer

Rui LIU<sup>1</sup>, Tao SHOU<sup>1</sup>, Likun ZHOU<sup>2</sup>, Lida SHEN<sup>3</sup>

Correspondence to: Lida SHEN; E-mail: ShenLida2560@qq.com

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, First People's Hospital of Yunnan, Kunming 650032, China

<sup>2</sup>Department of Digestive Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

<sup>3</sup>No.1 Department of Medical Oncology, The Third Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650118, China

**Abstract** Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers worldwide. Microsatellite instability (MSI) is an important factor of prognosis that is essential in guiding CRC chemotherapy. Remarkable progress has been achieved in the management of CRC in recent years. Prognosis is better for patients with high-MSI (MSI-H) CRCs. The relationship between MSI status and response to chemotherapy is controversial. Many studies indicate that the good prognosis of MSI-H colorectal cancer is weakened by fluorouracil.

**Keywords:** colorectal cancer, microsatellite instability, prognosis, chemotherapy

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种常见恶性肿瘤,世界范围内的发病率位居恶性肿瘤发病率第4,癌症相关死亡率居第2位<sup>[1]</sup>。我国2005年CRC的发病率为26.89/10万,位居恶性肿瘤发病率第4,死亡率为12.83/10万,位居第5位<sup>[2]</sup>。严重威胁着人们的健康。结直肠癌的许多特性与某些遗传学改变相关,为了使更多结肠癌患者得到更科学合理的治疗,在不断的探索相关遗传指标来判断患者的预后和化疗疗效、指导患者的个体化治疗。近20年来相关分子技术的飞速发展,也为相关指标的检测提供了可能性。近年来,微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)的相关临床和基础方面研究的文献呈逐渐上升趋势。高度微卫星不稳定的结直肠癌患者较低度微卫星不稳定和微卫星稳定的患者具有更好的预后;而微卫星不稳定性与结直肠癌患者化疗疗效相关性的研究结果和结论不尽相同,多认为高度微

卫星不稳定的结直肠癌患者的良好预后会被氟尿嘧啶药物弱化。

#### 1 DNA错配修复系统和微卫星不稳定性

DNA错配修复(mismatch repair, MMR)系统广泛存在于生物体中,是细胞复制后的一种修复机制,起维持DNA复制保真度,控制基因变异的作用。MMR系统由MMR基因编码的一系列MMR蛋白组成。MMR基因的突变或者修饰(如甲基化)可以导致MMR蛋白的缺乏<sup>[3]</sup>。微卫星(microsatellite, MS)是指基因组中<10个核苷酸的简单重复序列,以两个核苷酸组成的重复序列最为丰富,重复次数为10~50次,主要包括在基因的非编码区,其序列短,多数<200 bp,其重复单位数量的改变可以引起相当高的多态性。简单重复序列的增加或丢失即被称为MSI。MMR相关基因异常导致的MMR蛋白缺乏,从而不能纠正DNA复制错误,由此产生MSI。因此,MMR蛋白

作者单位:①云南省第一人民医院肿瘤综合治疗中心内科(昆明市061001);②天津医科大学附属肿瘤医院消化肿瘤内科;③昆明医科大学第三附属医院肿瘤内一科

通信作者:沈丽达 ShenLida2560@qq.com

缺乏是 MSI 的标志之一。1997 年美国国家癌症研究所工作组 (National Cancer Institute, NCI) 推荐通过检测基因组上的 5 个微卫星位点 (BAT-25, BAT-26, D5S346, D2S123, D17S250)<sup>[4]</sup> 的不稳定性来判断微卫星不稳定性程度。2 个或 2 个以上位点的不稳定定为微卫星高度不稳定 (microsatellite high instability, MSI-H); 1 个位点不稳定定为微卫星低度不稳定 (microsatellite low instability, MSI-L); 无位点出现不稳定定为微卫星稳定 (microsatellite stability, MSS)。如检测的微卫星位点超过 5 个, 则将 MSI-H 定义为检测到的不稳定性序列  $\geq 30\%$ 。亦可通过免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 检测 MMR 蛋白是否存在 (pMMR 即具有 MMR 蛋白; dMMR 即 MMR 蛋白缺失) 将 MS 分为非 MSI-H 与 MSI-H。目前尚未发现 MSI-L 和 MSS 特征的 CRC 肿瘤组织标本在分子学和临床病理学间的不同, 所以在很多研究中将 MSI-H 等同于 MSI<sup>[5]</sup>。

## 2 MSI 与 CRC 的预后

各国学者研究 MSI 与 CRC 患者预后相关性已有十余年。对 MSI 与 CRC 预后相关性得出了不一致的结论, 可能与各研究对 MSI-H、MSI-L、MSS 的定义方法不一致和样本量不同有关。2000 年 Gryfe 等<sup>[6]</sup> 使用 NCI 推荐的 MSI 定义对 607 例 CRC 的预后进行分析, 发现 I ~ IV 期的 MSI-H 结直肠癌患者对比 MSS 者均具有显著的生存优势, (HR:0.42, 95%CI:0.27 ~ 0.67,  $P < 0.001$ ); MSI-H 者其肿瘤生物学行为具有较低的区域淋巴结转移率 (HR:0.33,  $P < 0.001$ ) 和远处器官转移率 (HR:0.49,  $P = 0.02$ ) 的特点, 该研究首次提示 MSI 是 CRC 患者的独立预后判断指标。同样, Benatti 等<sup>[7]</sup> 对 I ~ IV 期的结直肠癌患者进行研究 (II 期患者 491 例, III 期 461 例, I 期 126 例, IV 期 184 例), 发现 II、III 期的 MSI-H 结直肠癌预后较 MSS 者好, 而在 I 期 ( $P = 0.363$ ) 和 IV 期 ( $P = 0.66$ ) 肿瘤则未得出同样的结论, 可能是由于入组的 I、IV 期患者较少。在 2009 年 ASCO 年会上 Roth 等<sup>[8]</sup> 报道了将 PETACC3 试验进行分析的结果, 共 420 例 II 期和 984 例 III 期结肠癌。研究显示 MSI 对 II 期结肠癌的判断预后作用较 III 期结肠癌更显著 ( $P = 0.04$ )。2012 年, Merokl 等<sup>[9]</sup> 研究提示 MSI 对不同分期的结直肠癌提示预后意义是不同的, 研究纳入 613 例行 R0 切除的患者 (其中 I 期患者 117 例, II 期 291 例, III 期 188 例, IV 期 17 例), 结果显示, MSI 的 II 期结直肠癌患者较 MSS 患者 5 年 RFS 长 ( $P = 0.01$ ), 而在 III 期患者未得出同样的结论 ( $P = 0.686$ ), I 期和 IV 期患者因入组数目较少未得出结论。目前研究发现晚期 CRC 的 MSI-H 检出比例远低于早期 CRC (早期 CRC 的 MSI-H 比例可达 10% ~ 20%),

Koopman 等<sup>[10]</sup> 对 820 例晚期 CRC 患者进行研究, 提示在可评估 MMR 蛋白状态的 515 例患者中, 仅有 3.5% 的患者为 dMMR; Braun 等<sup>[11]</sup> 评估晚期 931 例 CRC 患者的 MSI 状态, 仅有 40 例 (4%) 为 MSI-H, 结果提示 dMMR 的 CRC 患者可能疾病进展较缓慢。Popat 等<sup>[12]</sup> 将 32 项研究共 7 000 多例患者进行了荟萃分析, 其中约 1 277 例具有 MSI-H 特征, 该研究提示无论 II、III 期还是 IV 期 CRC, MSI-H 的患者死亡风险较 MSS 低 (II ~ III 期: HR=0.67, 95%CI:0.58 ~ 0.78; IV 期: HR=0.64, 95%CI:0.46 ~ 0.89)。总之目前多数证据表明 MSI-H 的结直肠癌患者预后较 MSS 患者好。

## 3 MSI 与 II、III 期 CRC 的术后辅助化疗

氟尿嘧啶是肠癌术后辅助化疗的重要药物。目前已经有较多研究证实 MSI-H 的 CRC 预后相对 MSS 肿瘤佳, 也有研究提示 5-FU 会弱化这一优势<sup>[13-18]</sup>。然而该结论还有待进一步研究证实。原因之一是目前进行的试验多数为回顾性研究, 需要大规模的前瞻性随机对照试验进一步验证。1999 年 Carethers 等<sup>[19]</sup> 研究了体外 dMMR 和 pMMR 结肠癌肿瘤细胞株对 5-FU 药物的反应。发现 dMMR 的结肠癌细胞较 pMMR 结肠癌细胞在 5-FU 干扰情况下生长加快, 提示 MMR 蛋白缺乏可能是结肠癌肿瘤组织对抗 5-FU 药物的机制之一。从此许多学者开始研究 MSI (MMR 蛋白) 状态和结直肠癌化疗敏感性的相关性。自 2003 年 Ribic 等<sup>[13]</sup> 研究开始, 几项大的随机研究<sup>[13-18]</sup> 以及一项荟萃分析<sup>[20]</sup> 均提示 MSI-H (dMMR) 的 II、III 期 CRC 患者较 MSS (pMMR) 者对 5-FU 的辅助化疗反应差。其中 Sargent 等<sup>[17]</sup> 的研究分别对 dMMR 的 II、III 期 CRC 进行了数据分析, 结果提示对比单独手术组, II 期 CRC 患者行以 5-FU 为主的化疗后生存率降低 (HR=2.95, 95%CI:1.02 ~ 8.54;  $P = 0.04$ )。基于以上试验结论, 2012 版 NCCN 指南根据高危因素 (组织分化) 判断 II 期 CRC 是否需要 5-FU 辅助化疗, 应除外 MSI-H (dMMR) 群体。目前 III 期 CRC 标准术后辅助化疗方案是 FOLFOX<sup>[21]</sup>, 奥沙利铂是第 3 代铂类, 通过在产生烷化结合物作用于 DNA 从而产生细胞毒作用。由于产生的烷化物不被 MMR 蛋白识别, 所以 dMMR 的肿瘤细胞不对奥沙利铂耐药<sup>[22]</sup>。而 MSI 是否能预测 CRC 患者接受 FOLFOX 方案化疗的疗效尚不清楚, 目前相关研究也较少。Zaanan 等<sup>[23]</sup> 对 233 例分别接受 FL ( $n = 124$ ) 和 FOLFOX ( $n = 109$ ) 辅助化疗的 III 期结肠癌患者进行了回顾性的分析研究, 结果提示加入在 5-FU 化疗方案基础上加入奥沙利铂可以显著延长具有 MSI-H 特征患者的 DFS (HR=0.17, 95%CI:0.04 ~ 0.68,  $P = 0.01$ )。但 Kim 等<sup>[24]</sup> 通过对 135 例 R0 切除后接受 FOLFOX 方案化疗的结肠腺癌患者进行分析,

(Ⅱ期为13例;Ⅲ期为108例;Ⅳ期为14例只有肝转移且肝转移病灶行R0切除)发现MMR蛋白状态与化疗后患者的无病生存(disease-free survival, DFS)和OS不相关( $P$ 分别为0.11和0.94)。因此,MSI在Ⅲ期结肠癌采用FOLFOX方案化疗时的意义还有待大规模的随机对照研究行进一步验证。

#### 4 MSI与Ⅳ期CRC的化疗相关性

化疗可以延长Ⅳ期CRC患者的生存。目前MSI与Ⅳ期CRC化疗疗效间相关性研究有限,MSI-H和MSS的CRC患者接受以5-FU为主的联合化疗是否存在疗效差别尚无一致的结论。Brueckl等<sup>[25]</sup>研究了43例Ⅳ期CRC患者,一线化疗每周接受高剂量5-FU持续静脉滴注联合亚叶酸化疗,结果提示对比MSS患者,MSI-H患者对化疗具有较好的反应率(72% vs. 41%,  $P=0.072$ ),化疗亦明显延长了MSI-H肿瘤患者的中位生存期(33个月 vs. 19个月,  $P=0.021$ )。同样, Liang等<sup>[26]</sup>收集了共244例接受姑息性肠切除术后Ⅳ期CRC患者的资料,其中化疗组接受高剂量的5-FU加亚叶酸(5-FU 2 600 mg/m<sup>2</sup>,亚叶酸300 mg~500 mg/m<sup>2</sup>)化疗。结果提示接受化疗的MSI-H组较接受化疗的MSS组显著生存获益,中位生存期分别为24个月(95% CI:20.2~27.9)和13个月(95% CI:11.6~14.4,  $P=0.0001$ )。而Muller等<sup>[27]</sup>和Koopman等<sup>[28]</sup>研究则提示对比MSS结直肠癌患者,5-FU(或联合奥沙利铂)方案并不能使MSI-H的患者生存获益。其中Des等<sup>[29]</sup>的试验对40例转移性CRC患者进行研究,其中9例(22%)是MSI-H特征,31例(78%)为MSS特征,发现MSI-H和MSS患者的中位PFS(8.6个月 vs. 8.3个月)和中位OS(16个月 vs. 22.5个月,  $P=0.16$ )均无显著性差异。以上研究结论不一,多数来自于小范围的回顾性研究,MSI是否是转移性结直肠癌5-FU药物化疗疗效的良好预测指标有待大规模的随机对照试验来证实。

#### 5 展望

MSI是CRC预后判断的一个较好指标,在指导CRC患者的个体化治疗中亦有重要作用。Ⅱ期肠癌术后采用FOLFOX4方案化疗较FL方案6年OS无差别。基于MMR蛋白不能识别奥沙利铂的烷化物这一特点,应对高危的MSI-H的Ⅱ期CRC患者采用FOLFOX方案化疗是否获益进行进一步研究。

#### 参考文献

- Goldberg RM, Meropol NJ, Tabernero J, et al. Accomplishments in 2008 in the treatment of advanced metastatic colorectal cancer [J]. *Gastrointest Cancer Res*, 2009, 3(Suppl 2):S23-S27.
- 张思维,雷正龙,李光琳,等.中国肿瘤登记地区2005年发病死亡资料分析[J].*中国肿瘤*,2009,18(12):973-979.

- Markowitz SD, Bertagnoli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(25):2449-2460.
- Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(22):5248-5257.
- Pino MS, Chung DC. Microsatellite instability in the management of colorectal cancer[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 5(3):385-399.
- Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(2):69-77.
- Benatti P, Gafà R, Barana D, et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(23):8332-8340.
- Roth AO, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Stage-specific prognostic value of molecular markers in colon cancer: Results of the translational study on the PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60-00 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3):446-474.
- Merokl MA, Ahlquist TE, Røyrvik EC, et al. Microsatellite instability has a positive prognostic impact on stage II colorectal cancer after complete resection: results from a large, consecutive Norwegian series[J]. *Annals of Oncology*, 2012, 12,[Epub ahead of print].
- Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(2):266-273.
- Braun MS, Richman SD, Quirke P, et al. Predictive biomarkers of chemotherapy efficacy in colorectal cancer: results from the UK MRC FOCUS trial[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(16):2690-2698.
- Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(3):609-618.
- Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(3):247-257.
- Storojeva I, Boulay JL, Heinemann K, et al. Prognostic and predictive relevance of microsatellite instability in colorectal cancer[J]. *Oncol Rep*, 2005, 14(1):241-249.
- Lanza G, Gafà R, Santini A, et al. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(15):2359-2367.
- Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(7):767-772.
- Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20):3219-3226.
- Hong SP, Min BS, Kim TI, et al. The differential impact of microsatellite instability as a marker of prognosis and tumour response between colon cancer and rectal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(8):1235-1243.



- 19 Carethers JM, Chauhan DP, Fink D, et al. Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil[J]. *Gastroenterology*, 1999, 117(1):123-131.
- 20 Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, et al. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(10):1890-1896.
- 21 Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*[J]. 2010, 20(1):CD007046.
- 22 Capdevila J, Elez E, Peralta S, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy in the management of colorectal cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8(8):1223-1236.
- 23 Zaanani A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A, et al. Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(4):772-780.
- 24 Kim ST, Lee J, Park SH, et al. Clinical impact of microsatellite instability in colon cancer following adjuvant FOLFOX therapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(4):659-667.
- 25 Brueckl WM, Moesch C, Brabletz T, et al. Relationship between microsatellite instability, response and survival in palliative patients with colorectal cancer undergoing first-line chemotherapy[J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(2C):1773-1777.
- 26 Liang JT, Huang KC, Lai HS, et al. High-frequency microsatellite instability predicts better chemosensitivity to high-dose 5-fluorouracil plus leucovorin chemotherapy for stage IV sporadic colorectal cancer after palliative bowel resection. *Int J Cancer*, 2002, 101(6):519-525.
- 27 Muller CI, Schulmann K, Reinacher-Schick A, et al. Predictive and prognostic value of microsatellite instability in patients with advanced colorectal cancer treated with a fluoropyrimidine and oxaliplatin containing first-line chemotherapy. A report of the AIO Colorectal Study Group[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2008, 23(11):1033-1039.
- 28 Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(2):266-273.
- 29 Des Guetz G, Mariani P, Cucheroussetto J, et al. Microsatellite instability and sensitivity to FOLFOX treatment in metastatic colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(4C):2715-2719.

(2012-03-17 收稿)

(2012-08-24 修回)

(本文编辑:杨红欣)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

### “新药临床研究”栏目介绍

《中国肿瘤临床》在“求精、求实、求快”办刊原则的指导下,重点建设具有临床特色与实用性的栏目,不断增强期刊学术影响力与吸引力。“新药临床研究”是本刊特色栏目之一,重点跟踪报道抗肿瘤新药的临床研究成果,以促进抗肿瘤药物临床评价规范化,推动肿瘤治疗新方案的临床应用。

本栏目欢迎临床肿瘤学科、药物临床试验和新药研发相关专业人员踊跃投稿,报道对现有标准(或最佳)治疗方法具有一定改善前景,或对临床实践有指导意义的研究内容。试验方案应符合《赫尔辛基宣言》的要求并获得相关医学伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书;临床试验样本量应符合统计学要求;注册临床试验样本量符合《新药注册管理办法》。要求文章以论著格式撰写。