

基于胃癌患者术前炎性指标和临床病理特征的胃癌错配修复 预测模型的构建

魏秀珍^{1,2,3}, 董亚玲^{1,2}, 朱志博^{1,2}, 张政杰^{1,3}, 谈元郡², 白洁^{1,2}, 苏夏艺², 张百红²

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇
医院肿瘤科, 甘肃 兰州 730050; 3. 甘肃省武威市凉州医院消化内科, 甘肃 武威 733000)

[摘要] **目的:** 探讨错配修复 (MMR) 与胃癌患者术前炎性指标和临床病理特征的关联, 构建以胃癌患者术前炎性指标和临床病理特征为基础的胃癌 MMR 预测模型, 为胃癌 MMR 状态评估提供新思路。**方法:** 纳入 2020 年 9 月—2023 年 10 月行手术治疗的 254 例胃癌患者, 依据 MMR 蛋白表达情况将患者分为 MMR 表达正常 [MMR 稳定 (pMMR)] 组和 MMR 表达缺陷 (dMMR) 组, 收集 2 组胃癌患者的术前炎性指标和临床病理特征资料。采用 χ^2 检验分析 2 组胃癌患者炎性指标和临床病理特征与 MMR 的关联性; 筛选 dMMR 的独立预测因子, 构建列线图; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线和校准曲线评价模型的性能, 采用临床决策曲线评价预测模型的临床实用性。**结果:** 研究共纳入 254 例胃癌患者, 其中 pMMR 组患者 221 例 (87%), dMMR 组患者 33 例 (13%)。2 组胃癌患者年龄、肿瘤发病部位、肿瘤分化程度、肿瘤最大径、血小板/淋巴细胞比值 (PLR)、碱性磷酸酶 (AKP)、AKP/白蛋白 (AL) 比值 (AAR)、纤维蛋白原 (FB)/淋巴细胞比值 (FLR)、FB/AL 比值 (FAR)、D-二聚体 (D-D) 和 FB 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。单因素和多因素 Logistic 回归分析, 肿瘤最大径 [比值比 (OR) = 2.958, 95% 置信区间 (CI): 1.196~7.314, $P = 0.019$]、肿瘤发病部位 (OR = 4.013, 95% CI: 1.596~10.089, $P = 0.003$)、肿瘤分化程度 (OR = 3.006, 95% CI: 1.250~7.230, $P = 0.014$)、FAR (OR = 2.793, 95% CI: 1.179~6.616, $P = 0.020$) 和糖类抗原 199 (CA199) (OR = 0.279, 95% CI: 0.084~0.929, $P = 0.038$) 是 dMMR 的独立预测因子。基于炎性指标和临床病理特征构建的胃癌 MMR 预测模型 ROC 曲线下面积 (AUC) 值为 0.800, 灵敏度为 0.851, 特异度为 0.606, $P < 0.01$ 。验证列线图的校准曲线能够很好地拟合到理想曲线上, 且 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 $P = 0.412$; 临床决策曲线显示模型具有良好的净收益。**结论:** 胃癌患者术前炎性指标和临床病理特征与胃癌 MMR 状态存在关联, 肿瘤最大径、肿瘤发病部位、肿瘤分化程度、CA199 和 FAR 是 dMMR 胃癌的独立预测因子, 基于上述独立预测因子构建的胃癌患者 MMR 预测模型, 可高效预测 dMMR 胃癌患者 MMR 状态。

[关键词] 胃肿瘤; 错配修复缺陷; 微卫星不稳定; 炎性指标; 预测模型

[中图分类号] R735.2 **[文献标志码]** A

[收稿日期] 2024-02-01 **[录用日期]** 2024-04-14

[基金项目] 甘肃省科技厅自然科学基金项目 (22JR5RA007); 甘肃省武威市科技局市级科技计划项目 (WW24B01SF087)

[作者简介] 魏秀珍 (1987—), 女, 甘肃省白银市人, 主治医师, 在读硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤的基础与临床方面的研究。

[通信作者] 张百红, 教授, 副主任医师, 硕士研究生导师 (E-mail: bhzhang@126.com)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

Construction of prediction model for gastric cancer mismatch repair based on preoperative inflammatory indicators and clinicopathological features in gastric cancer patients

WEI Xiuzhen^{1,2,3}, DONG Yaling^{1,2}, ZHU Zhibo^{1,2}, ZHANG Zhengjie^{1,3}, TAN Yuanjun², BAI Jie^{1,2}, SU Xiayi², ZHANG Baihong²

(1. First Clinical Medical School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China; 2. Department of Oncology, 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China; 3. Department of Gastroenterology, Liangzhou Hospital, Wuwei City, Gansu Province, Wuwei 733000, China)

ABSTRACT Objective: To discuss the associations of mismatch repair (MMR) in gastric cancer with preoperative inflammatory indicators and clinicopathological features in the gastric cancer patients, and to construct a gastric cancer MMR predictive model based on preoperative inflammatory indicators and clinicopathological features of the gastric cancer patients, and to provide new ideas for evaluation of MMR status in gastric cancer. **Methods:** The data of 254 gastric cancer patients who underwent surgical treatment from September 2020 to October 2023 were included. According to the expression of MMR protein, the patients were divided into MMR normal (proficient MMR, pMMR) group and MMR deficient (dMMR) group. The preoperative inflammatory indicators and clinicopathological features data of the gastric cancer patients in two groups were collected. The associations between inflammatory indicators, clinicopathological features, and MMR in dMMR group and pMMR group were analyzed using Chi-square test. The independent predictive factors for dMMR were selected to construct the nomogram. Receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curve were used to evaluate the predictive efficacy, and decision curve was used to evaluate the practicality of the prediction model. **Results:** A total of 254 gastric cancer patients were included in the study, with 221 patients (87%) in pMMR group and 33 patients (13%) in dMMR group. There were statistically significant differences ($P < 0.05$) in age, tumor location, tumor differentiation degree, maximum tumor diameter, platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), alkaline phosphatase (AKP), alkaline phosphatase-to-albumin ratio (AAR), fibrinogen (FB)-to-lymphocyte (FLR), FB-to-albumin (AL) (FAR), D-dimer (D-D), and FB of the gastric cancer patients between dMMR group and pMMR group. Univariate and multivariate Logistic regression analysis revealed maximum tumor diameter [odds ratio (OR) = 2.958, 95% confidence interval (CI): 1.196–7.314, $P = 0.019$], tumor location (OR = 4.013, 95% CI: 1.596–10.089, $P = 0.003$), tumor differentiation (OR = 3.006, 95% CI: 1.250–7.230, $P = 0.014$), FAR (OR = 2.793, 95% CI: 1.179–6.616, $P = 0.020$), and carbohydrate antigen 199 (CA199) (OR = 0.279, 95% CI: 0.084–0.929, $P = 0.038$) were the independent predictors of dMMR. The area under the ROC curve (AUC) value of the gastric cancer MMR prediction model constructed based on inflammatory indicators and clinical pathological characteristics was 0.800 with the sensitivity of 0.851 and the specificity of 0.606. The calibration curve of the nomogram was found to fit the ideal curve well, and in Hosmer-Lemeshow test $P = 0.412$, the clinical decision curve showed a better net benefit. **Conclusion:** The preoperative inflammatory indicators and clinicopathological features are associated with MMR in gastric cancer; maximum tumor diameter, tumor location, tumor differentiation, CA199, and FAR are the independent predictors of dMMR. The prediction model based on the above predictors could predict the MMR status of the dMMR gastric cancer patients.

KEYWORDS Stomach neoplasm; Deficient mismatch repair; Microsatellite instability; Inflammatory indicator; Prediction model

2022年胃癌在我国恶性肿瘤中的发病率居第5位,死亡率居第3位^[1]。微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)型胃癌是胃癌基因组图谱分子分型中的一种重要亚型,具有高突变负荷和甲基化特征,对免疫治疗应答率高^[2]。免疫检查点抑制剂在肺癌、恶性黑色素瘤、肝癌、胃癌和食管癌等实体肿瘤的特定亚型中显示出良好的抗肿瘤作用^[3]。研究^[4-5]显示:多数高度MSI(high MSI, MSI-H)/错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)型胃癌、结直肠癌和子宫内膜癌患者更能从免疫检查点抑制剂治疗中获益,预后更好,微卫星稳定/低度MSI(low MSI, MSI-L)/错配修复稳定(proficient mismatch repair, pMMR)型实体瘤对免疫治疗几乎无应答。临床上常采用免疫组织化学方法检测胃癌错配修复(mismatch repair, MMR)。由于MSI-H/dMMR型胃癌的发病率低,对所有胃癌患者使用免疫组织化学检测的成本效益低。因此,使用非侵入性方法预测MMR是非常必要的。目前,国内外已经报道了一些基于影像和内镜预测胃癌MMR的模型^[6-7],但上述方法需要内镜医师和影像医师的参与,增加了临床医师的工作量。炎症指标是临床常用的指标,可从血常规指标、凝血功能指标和生化指标等常规检验中获得,简单、便捷且价廉。因此,本研究开展回顾性分析,探讨术前炎症指标和临床病理特征与胃癌MMR状态的关联性,阐明术前炎症指标和临床病理特征与胃癌MMR状态的关系,开发一种dMMR胃癌预测模型。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院伦理委员会批准(伦理批号:2024KYLL159)。收集2020年9月—2023年10月于中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院接受外科手术治疗和免疫组织化学检测MMR蛋白的254例胃癌患者的临床病理资料及术前炎症指标检测结果。纳入标准:①术前2周内行血常规、凝血功能和肝功能检测;②术后病理检查明确诊断为胃癌;③免疫组织化学检测MMR蛋白。排除标准:①未检测MMR蛋白的患者;②行新辅助治疗的患者;③术前2周末行血常规、凝血功能、肝功

能和肿瘤标志物检查的患者;④近期有急性感染或栓塞病史者。

1.2 临床病理资料 查阅门诊及住院病例资料,获得患者一般特征及临床病理资料,包括性别、年龄、肿瘤发病部位、肿瘤最大径、分化程度、神经浸润、脉管浸润、Ki-67、TNM分期、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)等。CEA正常上限为 $5\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $<5\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 定义为阴性, $\geq 5\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 定义为阳性;CA199正常上限为 $37\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $<37\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 定义为阴性, $\geq 37\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 定义为阳性。

1.3 炎症指标 炎症指标包括白细胞(white blood cell, WBC)计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板(platelet, PLT)计数、纤维蛋白原(fibrinogen, FB)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)、 γ 谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ GGT)、白蛋白(albumin, AL)和D二聚体(D-dimer, D-D),炎症复合指标:中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(monocytes-to-lymphocytes ratio, MLR)、中性粒细胞/血小板比值(neutrophil-to-platelet ratio, NPS)、全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)、AKP/AL比值(alkaline phosphatase-to-albumin ratio, AAR)、谷氨酰转肽酶/血小板比值(glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio, GPR)、FB/淋巴细胞比值(fibrinogen-to-lymphocyte ratio, FLR)、FB/AL比值(fibrinogen-to-albumin ratio, FAR), $\text{SII}=\text{PLT}\times\text{NLR}$ 。

1.4 MMR状态评估 对胃癌患者术后病理组织标本进行免疫组织化学检测, dMMR由4种MMR蛋白决定。4种MMR蛋白均完整表达被认定为pMMR, 1种或1种以上MMR蛋白表达缺失的肿瘤被认定为dMMR^[8]。254例患者按MMR蛋白表达情况分为pMMR组($n=221$)和dMMR组($n=33$)。

1.5 统计学分析 采用SPSS 25.0统计软件进行统计学分析。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线计算最佳截断

值, 将2组患者年龄、肿瘤最大径、Ki-67、切除淋巴结数、阳性淋巴结数、淋巴结转移率、WBC、PLT和中性粒细胞等术前炎性指标的计量资料转化为二分类变量, 以例数(百分率) [$n(\%)$] 表示, 2组患者性别、肿瘤发病部位、肿瘤分化程度、有无黏液、脉管浸润、神经浸润、T分期、N分期、M分期、TNM分期、HER-2、CEA和CA199的计数资料以例数(百分率) [$n(\%)$] 表示, 组间比较均采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验或Fisher确切概率法。将单因素Logistic回归分析中 $P<0.10$ 的因子纳入多因素Logistic回归分析。采用R 4.3.1软件构建列线图, 并采用ROC曲线和校准曲线评价列线图的检验效能, Hosmer-Lemeshow拟合优度检验模型的拟合度, 采用临床决策曲线评价列线图的临床实用性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料 本研究共纳入254例胃癌患者, 其中男性198例(78%), 女性56例(22%), 男性与女性比例为3.5:1, 中位年龄60(54~70)岁。pMMR胃癌患者221例(87%), dMMR胃癌患者33例(13%)。

2.2 dMMR人群中MMR蛋白表达 dMMR胃癌患者中MLH1缺失8例(3.1%), MSH2缺失1例(0.4%), PMS2缺失7例(2.8%), MLH1和PMS2共缺失14例(5.6%), MSH2和MSH6共缺失1例(0.4%), MSH6和PMS2共缺失1例(0.4%), MLH1、MSH2、MSH6和PMS2共同缺失1例(0.4%)。见表1。

2.3 2组胃癌患者临床病理特征 2组胃癌患者年

龄($P=0.028$)、肿瘤发病部位($P=0.003$)、肿瘤分化程度($P=0.006$)和肿瘤最大径($P=0.003$)比较差异有统计学意义, 2组胃癌患者性别、有无黏液、TNM分期、神经浸润、脉管浸润、Ki-67、切除淋巴结数、阳性淋巴结数、阳性淋巴结百分率、CEA和CA199比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 2组胃癌患者的临床病理特征

Tab. 2 Clinicopathological features of gastric cancer patients in two groups [$n(\eta/\%)$]

Clinicopathological feature	pMMR ($n=221$)	dMMR ($n=33$)	χ^2	P
Gender				
Male	172(77.8)	26(78.8)	0.015	0.901
Female	49(22.2)	7(21.2)		
Age(year)				
<60	119(53.8)	11(33.3)	4.835	0.028
≥ 60	102(46.2)	22(66.7)		
Maximum tumor diameter(cm)				
<4.5	128(57.9)	10(30.3)	8.825	0.003
≥ 4.5	93(42.1)	23(69.7)		
Tumor location				
Others	123(55.7)	8(24.2)	11.539	0.003
Gastric antrum	98(44.3)	25(75.8)		
Mucus component				
Yes	18(8.1)	4(12.1)	0.181	0.670
No	203(91.9)	29(87.9)		
Differentiation				
Low	154(69.7)	15(45.5)	7.570	0.006
High/Moderate	67(30.3)	18(54.5)		
T stage				
T1-T2	55(24.9)	7(21.2)	0.210	0.647
T3-T4	166(75.1)	26(78.8)		
N stage				
N0	80(36.2)	14(42.4)	0.477	0.490
N1-N3	141(63.8)	19(57.6)		
M stage				
M0	208(94.1)	32(97.0)	0.068	0.794
M1	13(5.9)	1(3.0)		
TNM stage				
I-II	104(47.1)	15(45.5)	0.030	0.863
III-IV	117(52.9)	18(54.5)		
Lymph-vascular invasion				
Yes	88(39.8)	17(51.5)	1.620	0.203
No	133(60.2)	16(48.5)		

表1 dMMR患者中MMR蛋白表达

Tab. 1 Expressions of MMR protein in dMMR patients

MLH1	MSH2	MSH6	PMS2	Expression [$n(\eta/\%)$]
-	+	+	-	14(5.5)
+	-	-	+	1(0.4)
+	+	-	-	1(0.4)
-	-	+	+	0(0)
-	+	+	+	8(3.1)
+	-	+	+	1(0.4)
+	+	-	+	0(0)
+	+	+	-	7(2.8)
-	-	-	-	1(0.4)

续表

Clinicopathological feature	pMMR (n=221)	dMMR (n=33)	χ^2	P
Perineural invasion				
Yes	47(21.3)	4(12.1)	1.497	0.221
No	174(78.7)	29(87.9)		
Ki-67				
<70%	189(85.5)	24(72.7)	3.472	0.062
≥70%	32(14.5)	9(27.3)		
Lymph node metastasis ratio				
<0.69%	203(91.9)	29(87.9)	0.181	0.670
≥0.69%	18(8.1)	4(12.1)		
Number of positive lymph node				
<4	137(62.0)	25(75.8)	2.356	0.125
≥4	84(38.0)	8(24.2)		
Number of lymph node yields				
<22	143(64.7)	17(51.5)	2.143	0.143
≥22	78(35.3)	16(48.5)		
CEA				
Negative	173(78.3)	29(87.9)	1.630	0.202
Positive	48(21.7)	4(12.1)		
CA199				
Negative	163(73.8)	29(87.9)	3.100	0.078
Positive	58(26.2)	4(12.1)		

2.4 2组胃癌患者术前炎性指标 与pMMR组比较, dMMR组胃癌患者术前炎性指标 PLR ($P=0.012$)、AKP ($P=0.046$)、AAR ($P=0.020$)、FLR ($P=0.002$)、FAR ($P<0.001$)、D-D ($P=0.021$) 和 FB ($P=0.002$) 水平升高, dMMR组胃癌患者术前NLR和SII升高, 但差异无统计学意义 ($P=0.081$, $P=0.061$)。见表3。

表3 2组胃癌患者术前炎性指标

Tab. 3 Inflammatory indicators of gastric cancer patients in two groups [n(η/%)]

Inflammatory indicator	pMMR (n=221)	dMMR (n=33)	χ^2	P
WBC ($\times 10^9 L^{-1}$)				
<6.30	153(69.2)	20(60.6)	0.983	0.321
≥6.30	68(30.8)	13(39.4)		
Neutrophils ($\times 10^9 L^{-1}$)				
<3.28	114(51.6)	14(42.4)		
≥3.28	107(48.4)	19(57.6)	0.964	0.326

续表

Inflammatory indicator	pMMR (n=221)	dMMR (n=33)	χ^2	P
Lymphocytes ($\times 10^9 L^{-1}$)				
<0.53	12(5.4)	0(0)	0.868	0.352
≥0.53	209(94.6)	33(100.0)		
Monocytes ($\times 10^9 L^{-1}$)				
<0.40	158(71.5)	20(60.6)	1.623	0.203
≥0.40	63(28.5)	13(39.4)		
PLT ($\times 10^9 L^{-1}$)				
<236.5	155(70.1)	18(54.5)	3.213	0.073
≥236.5	66(29.9)	15(45.5)		
NLR				
<2.95	142(64.3)	16(48.5)	3.037	0.081
≥2.95	79(35.7)	17(51.5)		
PLR				
<275.65	196(88.7)	24(72.7)	6.309	0.012
≥275.65	25(11.3)	9(27.3)		
LMR				
<1.29	7(3.2)	0(0)	0.218	0.641
≥1.29	214(96.8)	33(100.0)		
SII				
<386.91	84(38.0)	7(21.2)	3.523	0.061
≥386.91	137(62.0)	26(78.8)		
NPS				
<0.01	45(20.4)	7(21.2)	0.013	0.910
≥0.01	176(79.6)	26(78.8)		
AL [$\rho_B/(g \cdot L^{-1})$]				
<46.65	211(95.5)	31(93.9)	0.150	0.698
≥46.65	10(4.5)	2(6.1)		
γ GGT [$\rho_B/(U \cdot L^{-1})$]				
<14.5	100(45.2)	10(30.3)	2.612	0.106
≥14.5	121(54.8)	23(69.7)		
AKP [$\rho_B/(U \cdot L^{-1})$]				
<89.5	128(57.9)	13(39.4)	3.990	0.046
≥89.5	93(42.1)	20(60.6)		
AAR				
<1.86	115(52.0)	10(30.3)	5.426	0.020
≥1.86	106(48.0)	23(69.7)		
GPR				
<0.05	50(22.6)	5(15.2)	0.945	0.331
≥0.05	171(77.4)	28(84.8)		
D-D [$\rho_B/(mg \cdot L^{-1})$]				
<0.87	169(76.5)	19(57.6)	5.330	0.021
≥0.87	52(23.5)	14(42.4)		
FB [$\rho_B/(g \cdot L^{-1})$]				
<3.44	165(74.7)	16(48.5)	9.606	0.002
≥3.44	56(25.3)	17(51.5)		

续表

Inflammatory indicator	pMMR (n=221)	dMMR (n=33)	χ^2	P
FLR				
<2.07	118(53.4)	8(24.2)	9.761	0.002
≥2.07	103(46.6)	25(75.8)		
FAR				
<0.09	167(75.6)	15(45.5)	12.817	<0.001
≥0.09	54(24.4)	18(54.5)		

2.5 总人群 MMR 状态单因素和多因素 Logistic 回归分析 单因素 Logistic 回归分析结果显示: 患者年龄、肿瘤发病部位、肿瘤分化程度、PLR、FLR 和 FAR 是 dMMR 显著预测因子 ($P < 0.05$)。将单因素 Logistic 回归分析中所有 $P < 0.10$ 的变量 (患者年龄、肿瘤最大径、Ki-67、肿瘤分化程度、CA199、PLT、NLR、PLR、SII、AKP、

AAR、D-D、FB、FLR 和 FAR) 纳入多因素 Logistic 回归分析, 采用向后逐步回归法筛选变量, 自变量赋值见表 4。多因素 Logistic 回归分析结果显示: 肿瘤最大径 ≥ 4.5 cm [比值比 (odds ratio, OR) = 2.958, 95% 置信区间 (confidence interval, CI): 1.196~17.314, $P = 0.019$]、肿瘤发病部位为胃窦部 (OR = 4.013, 95% CI: 1.596~10.089, $P = 0.003$)、肿瘤分化程度为中高分化 (OR = 3.006, 95% CI: 1.250~7.230, $P = 0.014$)、FAR ≥ 0.09 (OR = 2.793, 95% CI: 1.179~6.616, $P = 0.020$) 和 CA199 阳性 (OR = 0.279, 95% CI: 0.084~0.929, $P = 0.038$) 5 个变量被确定为 MMR 的独立预测因子, 肿瘤最大径 ≥ 4.5 cm、肿瘤发病部位为胃窦部、肿瘤高中分化和 FAR ≥ 0.09 为 dMMR 胃癌的促进因素, CA199 阳性为 dMMR 胃癌的抑制因素。见表 5。

表 4 自变量赋值表

Tab. 4 Assignment table of independent variables

Independent variable	Assignment method
Region(Gastric antrum)	Others=0, Gastric antrum=1
Differentiation(High/Moderate)	Low=0, High/Moderate=1
CA199(Positive)	Negative=0, Positive=1
Age(≥ 60 years)	<60 years=0, ≥ 60 years=1
Maximum tumor diameter(≥ 4.5 cm)	<4.5 cm=0, ≥ 4.5 cm=1
AKP(≥ 89.5 U·L ⁻¹)	<89.5 U·L ⁻¹ =0, ≥ 89.5 U·L ⁻¹ =1
FAR(≥ 0.09)	<0.09=0, ≥ 0.09 =1

表 5 MMR 状态影响因子的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors for MMR status

Predictor variable	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI		P
					Lower limit	Upper limit	
Region (Gastric antrum)	1.389	0.470	8.723	4.013	1.596	10.089	0.003
Differentiation (High/Moderate)	1.101	0.448	6.044	3.006	1.250	7.230	0.014
CA199 (Positive)	-1.277	0.614	4.327	0.279	0.084	0.929	0.038
Age(≥ 60 year)	0.807	0.449	3.222	2.241	0.929	5.406	0.073
Maximum tumor diameter(≥ 4.5 cm)	1.085	0.462	5.515	2.958	1.196	7.314	0.019
AKP(≥ 89.5 U·L ⁻¹)	0.793	0.427	3.456	2.211	0.958	5.102	0.063
FAR(≥ 0.09)	1.027	0.440	5.449	2.793	1.179	6.616	0.020
Constant	-4.833	0.692	48.736	0.008	—	—	<0.001

“—”: No data.

2.6 MMR 预测模型的构建 依据多因素 Logistic 回归分析结果, 选取肿瘤最大径、肿

瘤发病部位、肿瘤分化程度、FAR 和 CA199 5 个变量作为风险因素构建预测模型, 建立胃

癌 MMR 状态预测模型, 并用列线图表示。预测模型列线图显示: 肿瘤最大径越大、FAR 水平越高, 对列线图的贡献越大, 肿瘤发病部位

为胃窦部、肿瘤分化程度为中高分化和 CA199 阴性患者 MMR 状态为 dMMR 的可能性更大。见图 1。

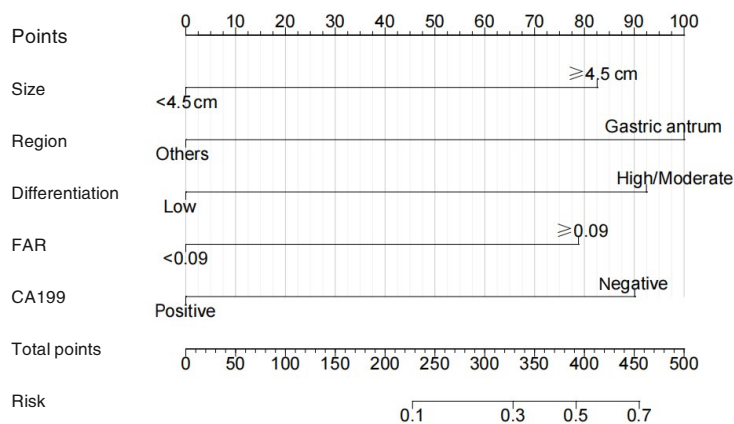


图1 胃癌患者 MMR 状态预测模型

Fig. 1 Prediction model of MMR status of gastric cancer patients

2.7 列线图的 ROC 曲线和校准曲线 应用 ROC 曲线和校准曲线评价胃癌 MMR 状态预测模型的效能。本研究构建的预测模型的 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 值为 0.800 (95% CI: 0.715~0.886), 灵敏度为 0.851, 特异度为 0.606, 明显优于肿瘤分化程度、肿瘤发病部位、肿瘤最大径、CA199 和 FAR 的诊断效能, $P < 0.001$ (图 2)。校准曲线预测结果显示: 预测结果与理想曲线吻合良好, 且 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 $\chi^2 = 5.417$, $P = 0.412$, 表明本模型对胃癌患者 MMR 状态的预测结果与实测结果具有很好的 consistency。见图 3。

2.8 临床决策曲线评估预测模型的临床实用性

为进一步评估模型的实用性, 对列线图进行决策曲线分析。临床决策曲线评估结果显示: 当阈值概率在 0.1~0.6 时, 相较于对所有患者均进行或不进行免疫组织化学检测 MMR 蛋白, 预测模型显示出良好的净获益。见图 4。

3 讨论

晚期胃癌的治疗方案包括化学药物治疗、分子靶向药物治疗, 免疫检查点抑制剂治疗为主的综合治疗。近年来, 免疫治疗在晚期或转移性胃癌治疗方面取得了显著进展^[9]。程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)、MSI、HER-2 和高肿瘤突变负荷等分子标志物成为筛选潜在免疫

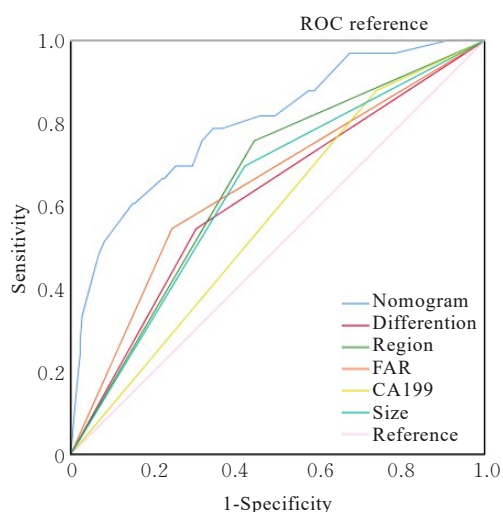


图2 胃癌患者 MMR 状态预测模型的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curves of prediction model of MMR status of gastric cancer patients

治疗受益人群的指标^[10]。KEYNOTE-062 研究^[11]是首个针对晚期胃癌接受免疫治疗的 III 期临床试验, 研究发现帕博利珠单抗在 PD-L1 联合阳性分数 (combined positive score, CPS) ≥ 1 的人群中疗效与化疗相当 [中位生存期 10.6 个月 vs 11.1 个月, 风险比 (hazard ratio, HR): 0.91, 95% CI: 0.69~1.18], MSI-H/dMMR 肿瘤亚组分析结果显示: 接受帕博利珠单抗治疗的患者相较于接受安慰剂+化疗的患者存在生存获益 (HR=0.29)。CheckMate 649 研究^[12]发现: 在 PD-L1 CPS ≥ 5 的

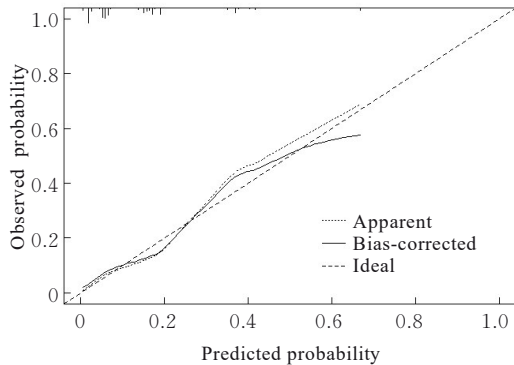


图3 胃癌患者MMR状态预测模型的校准曲线

Fig. 3 Calibration curve of prediction model of MMR status of gastric cancer patients

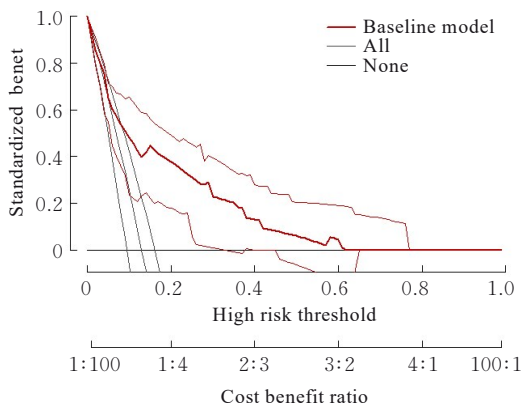


图4 胃癌患者MMR状态预测模型的临床决策曲线

Fig. 4 Clinical decision curves of prediction model of MMR status of gastric cancer patients

患者中, 纳武利尤单抗联合化疗组患者总生存期优于单纯化疗组患者 (14.4个月 *vs* 11.1个月, HR: 0.71, 95%CI: 0.59~0.86, $P < 0.0001$)。美国国立综合癌症网络指南^[13]推荐化疗联合免疫检查点抑制剂治疗用于HER-2阴性且PD-L1 CPS ≥ 5 的晚期胃癌一线方案。

2011年HANAHAN等^[14]在《Cell》杂志上发表的“新一代肿瘤的特征”一文中将肿瘤促炎症作用列为肿瘤的十大特征之一, 2022年发表在《Cancer Discovery》杂志上的“肿瘤的特征: 新维度”^[15]一文将多态微生物组列入肿瘤的特征; 肿瘤促炎症作用和多态性的微生物组是肿瘤的两大特征, 慢性炎症是各种肿瘤的危险因素, 而局部细菌群落的生态失调导致慢性促炎免疫反应, 表明了两者与肿瘤的高度关联性^[14-15]。

美国国立综合癌症网络和中国临床肿瘤学会胃癌诊疗指南均推荐对行免疫治疗的胃癌患者检测

MMR/MSI, 不推荐单药氟尿嘧啶用于II期MSI-H/dMMR胃癌患者的辅助化疗^[13, 16]。近年来, MMR在指导胃癌辅助化疗、姑息性治疗方案的选择、预后预测和疗效判断等方面引起了研究者的广泛重视^[17-18]。因此, 评估MSI/MMR对胃癌患者治疗方案的选择和预后预测至关重要。目前, MSI/MMR检测方法主要包括免疫组织化学、多重荧光聚合酶链式反应扩增结合毛细管电泳和高通量测序法^[19], 费用相对昂贵、耗时长。本研究旨在分析dMMR胃癌和pMMR胃癌在术前炎性指标及临床病理特征差异性, 建立一种dMMR胃癌的临床预测模型。

本研究结果显示: 2组胃癌患者年龄、肿瘤发病部位、肿瘤分化程度、肿瘤最大径以及PLR、AKP、AAR、FLR、FAR、D-D和FB比较差异有统计学意义。肿瘤最大径 ≥ 4.5 cm、肿瘤位于胃窦部、肿瘤分化程度为高中分化、FAR ≥ 0.09 和CA199阴性为dMMR的独立促进因子。基于术前炎性指标和临床病理特征构建的胃癌MMR预测模型的诊断效能良好, 具有临床实用性。

本研究dMMR胃癌占比为13.00%, 与其他文献^[20]报道的dMMR胃癌发生率(9.00%~19.09%)一致。dMMR实体瘤具有独特的临床病理特征。ZHU等^[21]研究显示: dMMR胃癌主要发生在胃窦部, 与本研究结果具有一致性。本研究结果显示: dMMR胃癌肿瘤最大径更长, 与以往的研究^[22]结果相一致。BELKOUCHI等^[23]的研究纳入了61例接受抗PD-L1抑制剂治疗的dMMR/MSI晚期肿瘤患者, 研究发现基线NLR与患者生存无相关性, NLR与患者总生存期和无疾病进展生存期具有相关性 ($P=0.006$, $P < 0.001$)。本研究结果显示: 与pMMR组比较, dMMR组胃癌患者的术前炎性指标NLR、PLR、SII、FLR、AAR、D-D、FB、FLR和FAR更高, 但2组胃癌患者间NLR和SII比较差异无统计学意义。多因素Logistic回归分析结果显示: FAR是影响dMMR的独立预测因子。由于dMMR胃癌的发生率低, 对所有胃癌患者均使用免疫组织化学检测MMR费用高, 临床效益低; 本研究所构建的模型预测dMMR胃癌的灵敏度为0.851, 特异度为0.606, 漏诊率低, 可高效筛选出dMMR高危人群, 对高危人群再进行免疫组织化学检测MMR状态会大大降低医疗费用。

本研究使用方法简单, 无需内镜检查或影像学检查, 使用患者的一般资料即可进行MMR风险预测, 对筛选出的dMMR胃癌高危人群再进行免疫组织化学或DNA检测可增加临床效益比。本研究存在的局限性: 本研究为单中心研究, 纳入人群可能存在偏倚, 后期需进行多中心和前瞻性研究, 拓宽研究人群, 进行内部和外部验证。

综上所述, 术前炎性指标和临床病理特征与胃癌MMR状态密切相关, 肿瘤最大径、肿瘤发病部位、肿瘤分化程度、FAR和CA199是dMMR胃癌的独立预测因子, 基于术前炎性指标和临床病理特征的预测模型可以高效预测dMMR胃癌。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

魏秀珍和张百红参与实验的整体设计及论文撰写, 董亚玲、朱志博、张政杰和谈元郡参与文献检索、数据收集及数据整理, 白洁和苏夏艺参与论文的统计学分析及论文修改。

[参考文献]

- [1] ZHENG R S, CHEN R, HAN B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2024, 46(3): 221-231.
- [2] CHIA N Y, TAN P. Molecular classification of gastric cancer [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(5): 763-769.
- [3] DAGHER O K, SCHWAB R D, BROOKENS S K, et al. Advances in cancer immunotherapies [J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1814-1814.e1.
- [4] CHAO J, FUCHS C S, SHITARA K, et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(6): 895-902.
- [5] ANDRÉ T, BERTON D, CURIGLIANO G, et al. Antitumor activity and safety of dostarlimab monotherapy in patients with mismatch repair deficient solid tumors: a nonrandomized controlled trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(11): e2341165.
- [6] ZHAN P C, YANG S, LIU X, et al. A radiomics signature derived from CT imaging to predict MSI status and immunotherapy outcomes in gastric cancer: a multi-cohort study [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 404.
- [7] SILVA JR, MASCARENHAS-LEMOS L, NETODNC, et al. Role of endoscopic biopsies and morphologic features in predicting microsatellite instability status in gastric cancer: A multicenter comparative study of endoscopic biopsies and surgical specimens [J]. *Am J Surg Pathol*, 2023, 47(9): 990-1000.
- [8] OZER M, VEGIVINTI C T R, SYED M, et al. Neoadjuvant immunotherapy for patients with dMMR/MSI-high gastrointestinal cancers: a changing paradigm [J]. *Cancers*, 2023, 15(15): 3833.
- [9] GUAN W L, HE Y, XU R H. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 57.
- [10] WANG J Y, XIU J, FARRELL A, et al. Mutational analysis of microsatellite-stable gastrointestinal cancer with high tumour mutational burden: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(2): 151-161.
- [11] SHITARA K, VAN CUTSEM E, BANG Y J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1571-1580.
- [12] JANJIGIAN Y Y, SHITARA K, MOEHLER M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27-40.
- [13] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(2): 167-192.
- [14] HANAHAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [15] HANAHAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31-46.
- [16] WANG F H, ZHANG X T, LI Y F, et al. The Chinese society of clinical oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021 [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(8): 747-795.
- [17] ZHAO F X, LI E X, SHEN G S, et al. Correlation between mismatch repair and survival of patients with gastric cancer after 5-FU-based adjuvant chemotherapy [J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58(7): 622-632.

- [18] MESTRALLET G, BROWN M, BOZKUS C C, et al. Immune escape and resistance to immunotherapy in mismatch repair deficient tumors [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1210164.
- [19] 杨 军, 徐志杰, 朱卫东, 等. 微卫星不稳定性(MSI)检测技术专家共识[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2024, 40(3): 228-235.
- [20] CUI M Y, LI P, MAO Y, et al. Implication of microsatellite instability in Chinese cohort of human cancers[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 10287-10295.
- [21] ZHU Y J, WANG P, WANG B Z, et al. Dual-layer spectral-detector CT for predicting microsatellite instability status and prognosis in locally advanced gastric cancer[J]. *Insights Imaging*, 2023, 14(1): 151.
- [22] CHEN S, DU W Z, CAO Y H, et al. Preoperative contrast-enhanced CT imaging and clinicopathological characteristics analysis of mismatch repair-deficient colorectal cancer[J]. *Cancer Imaging*, 2023, 23(1): 97.
- [23] BELKOUCHI Y, NEBOT-BRAL L, LAWRENCE L, et al. Predicting immunotherapy outcomes in patients with MSI tumors using NLR and CT global tumor volume[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 982790.