·论　著·

DNA错配修复状态对接受新辅助治疗的非转移性结直肠癌患者预后的影响：一项单中心回顾性队列研究

叶锡高[1, 2]，骆大葵[1]，陈　帆[1]，石建文[2]，李心翔[1]

1. 复旦大学附属肿瘤医院大肠外二科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
2. 江西省上饶市德兴市人民医院普通外科，江西 上饶 334200

［摘要］ **背景与目的：**错配修复缺陷（deficient mismatch repair，dMMR）结直肠癌具有独特的分子生物学特征及治疗反应模式，但其在接受传统新辅助治疗后的病理学反应和长期预后仍存在争议。本研究旨在探讨MMR状态对接受新辅助治疗的非转移性结直肠癌患者病理学反应及生存预后的影响。**方法：**回顾性纳入2015年1月—2023年12月于复旦大学附属肿瘤医院接受新辅助治疗后行根治性手术的非转移性结直肠癌患者。MMR状态基于新辅助治疗前活检标本的免疫组织化学检测确定，检测蛋白包括MLH1、PMS2、MSH2和MSH6；肿瘤细胞核表达完全缺失且内对照阳性定义为相应MMR蛋白缺失，任一MMR蛋白完全缺失判定为dMMR，4种蛋白均保留表达判定为错配修复功能正常（proficient mismatch repair，pMMR）；部分缺失/异质性缺失病例由两名高年资病理科医师复核，并结合重复染色结果及必要时的补充微卫星不稳定（microsatellite instability，MSI）检测进行最终判定。比较两组临床病理学特征、新辅助治疗后肿瘤退缩分级（tumor regression grade，TRG）及术后病理学分期差异。采用Kaplan-Meier法和Cox比例风险模型分析总生存（overall survival，OS）和无病生存（disease-free survival，DFS），并分别构建纳入治疗后病理学特征的全调整模型和仅校正基线临床变量的补充模型。进一步采用1∶5最邻近倾向评分匹配（propensity score matching，PSM）评价结果稳健性。本研究经复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会批准（2610-Exp543），所有患者均签署知情同意书，研究符合《赫尔辛基宣言》。**结果：**本研究最终纳入接受新辅助治疗后行根治性手术的非转移性结直肠癌患者2 405例，其中pMMR为2 356例，dMMR为49例。与pMMR组相比，dMMR组患者发病年龄更小，右半结肠肿瘤比例更高，低分化肿瘤更多见；新辅助治疗后TRG 3级比例更高（63.3% *vs* 41.3%，*P*=0.005），但ypN0比例也更高（73.5% *vs* 49.4%，*P*=0.002）。在整体队列中，dMMR组DFS优于pMMR组（*P*=0.008），OS呈改善趋势（*P*=0.062）。在纳入治疗后病理学特征的全调整Cox模型中，dMMR与更好的OS和DFS独立相关［OS：HR=0.464，95% CI: 0.216~0.994，*P*=0.048；DFS：HR=0.464，95% CI: 0.228~0.945，*P*=0.034］。在仅校正基线临床变量的模型中，dMMR仍与更好的OS和DFS显著相关。经1∶5 PSM后，共纳入49例dMMR患者和245例pMMR患者，匹配后队列中dMMR组OS和DFS仍显著优于pMMR组（5年OS：81.5% *vs* 62.4%，*P*=0.038；3年DFS：81.3% *vs* 62.8%，*P*=0.014）。探索性分层分析显示，dMMR与更好的OS和DFS的关联主要见于结肠癌亚组，而在直肠癌亚组中未观察到呈显著的相关性。**结论：**在接受新辅助治疗的非转移性结直肠癌患者中，dMMR与较差的局部病理学退缩反应相关，但与更好的长期生存结局相关。不同模型和倾向评分匹配分析均支持这一结果，提示MMR状态可作为此类患者预后评估和治疗决策的重要参考因素。

基金项目：无。
利益冲突：所有作者均声明无利益冲突。
伦理批件：2610-Exp543。
知情同意：已获得。
IIT备案：2026-570-5422.
引用本文：叶锡高，骆大葵，陈帆等. MMR状态对接受新辅助治疗的非转移性结直肠癌患者预后的影响[J]. 中国癌症杂志, 2026, 36(10): 1026-1037.
CC协议：CC BY-NC-ND 4.0。

Funding: None.
Conflicts of interest: All authors declare no conflicts of interest.
Ethical approval: 2610-Exp543.
Informed consent: Acquired.
IIT registration: 2026-570-5422.
Cite this article: Ye X G, Luo D K, Chen F, et al. Impact of DNA mismatch repair status on prognosis of non-metastatic colorectal cancer patients receiving neoadjuvant therapy: a single-center retrospective cohort study[J]. Chin Oncol, 2026, 36(2): 1026-1037.
CC license: CC BY-NC-ND 4.0.

［关键词］ 结直肠癌；DNA错配修复；新辅助治疗；肿瘤退缩分级；预后
中图分类号：R735.3+5；R735.3+7 文献标志码：A
DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.10.005

Impact of DNA mismatch repair status on prognosis of non-metastatic colorectal cancer patients receiving neoadjuvant therapy: a single-center retrospective cohort study

YE Xigao[1,2], LUO Dakui[1], CHEN Fan[1], SHI Jianwen[2], LI Xinxiang[1] (1. Department of Colorectal Surgery Ⅱ, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of General Surgery, Dexing People's Hospital, Shangrao 334200, Jiangxi Province, China)

Correspondence to: LI Xinxiang E-mail: lxx1149@163.com

［**Abstract**］**Background and purpose：**Deficient mismatch repair (dMMR) colorectal cancer has distinct biological behavior and treatment response patterns, but its pathological response and long-term prognosis after neoadjuvant therapy remain unclear. This study aimed to investigate the impact of MMR status on pathological response and survival outcomes in patients with non-metastatic colorectal cancer receiving neoadjuvant therapy. **Methods：**This single-center retrospective cohort study included patients with non-metastatic colorectal cancer who underwent radical surgery after neoadjuvant therapy at Fudan University Shanghai Cancer Center between January 2015 and December 2023. MMR status was determined by immunohistochemistry on pretreatment biopsy specimens using MLH1, PMS2, MSH2, and MSH6. Complete loss was defined as absence of nuclear staining in tumor cells with retained staining in internal control cells; loss of any MMR protein was classified as dMMR, whereas retained expression of all four proteins was classified as proficient mismatch repair (pMMR). Cases with partial or heterogeneous loss were reviewed by two senior pathologists and adjudicated on the basis of repeat staining and, when necessary, additional microsatellite instability (MSI) testing. Clinicopathological characteristics, tumor regression grade (TRG), and postoperative pathological stage were compared between groups. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were analyzed using Kaplan-Meier estimates and Cox proportional hazards models. A fully adjusted model including post-treatment pathological variables and a supplementary model adjusted only for baseline clinical variables were constructed. In addition, 1∶5 nearest-neighbor propensity score matching (PSM) was performed to assess the robustness of the findings. This study was approved by the Ethics Committee of Fudan University Shanghai Cancer Center (2610-Exp543). Written informed consent was obtained from all included patients, and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. **Results：**A total of 2 405 patients with non-metastatic colorectal cancer who underwent radical surgery after neoadjuvant therapy were included, comprising 2 356 patients with pMMR and 49 patients with dMMR; the proportion of dMMR patients was 2.0%. Compared with the pMMR group, patients with dMMR were younger, had a higher proportion of right-sided colon tumors, and more frequently had poorly differentiated tumors. After neoadjuvant therapy, the dMMR group showed a higher proportion of TRG 3 tumors (63.3% *vs* 41.3%, *P*=0.005), but also a higher ypN0 rate (73.5% *vs* 49.4%, *P*=0.002). In the overall cohort, DFS was significantly better in the dMMR group (*P*=0.008), whereas OS showed a favorable trend without reaching statistical significance (*P*=0.062). In the fully adjusted Cox model, dMMR remained independently associated with better OS and DFS (OS: HR=0.464, 95% CI: 0.216-0.994, *P*=0.048; DFS: HR=0.464, 95% CI: 0.228-0.945, *P*=0.034). In the model adjusted only for baseline clinical variables, dMMR was still significantly associated with improved OS and DFS. After 1:5 PSM, 49 dMMR patients were matched with 245 pMMR patients, and the survival advantage of the dMMR group remained significant (5-year OS: 81.5% *vs* 62.4%, *P*=0.038; 3-year DFS: 81.3% *vs* 62.8%, *P*=0.014). Exploratory subgroup analysis by tumor site suggested that the association of dMMR with better OS and DFS was mainly observed in the colon cancer subgroup, whereas no significant association was observed in the rectal cancer subgroup. **Conclusion：**Among patients with non-metastatic CRC receiving neoadjuvant therapy, dMMR was associated with poorer local pathological regression but more favorable long-term survival. These findings were consistent across different adjustment strategies and propensity score matching, suggesting that MMR status may serve as an important factor for prognostic assessment and treatment decision-making in this setting.

［**Key words**］Colorectal cancer; DNA mismatch repair; Neoadjuvant therapy; Tumor regression grade; Prognosis

结直肠癌的生物学行为存在明显异质性。DNA错配修复功能缺陷（deficient mismatch repair，dMMR）/微卫星高度不稳定（microsatellite instability-high，MSI-H）是结直肠癌的重要分子亚型，因DNA错配修复功能异常导致基因组不稳定、肿瘤新抗原增加及免疫细胞浸润增强，通常表现出不同于DNA错配修复功能正常（proficient mismatch repair，pMMR）肿瘤的临床病理学特征和治疗反应[1-2]。既往研究显示，dMMR/MSI-H在结直肠癌中的发生率受人群、肿瘤部位、分期及治疗背景影响；与未经选择的结直肠癌总体人群相比，在直肠癌及局部进展期新辅助治疗队列中，其发生率相对较低[3-5]。MMR/MSI状态目前已成为结直肠癌患者预后评

估和治疗决策中的重要分子标志物[2, 6]。然而，在接受传统新辅助治疗的非转移性结直肠癌患者中，MMR状态与病理学反应及长期预后的关系仍未完全明确。既往研究提示dMMR/MSI-H肿瘤可能对5-氟尿嘧啶化疗及放化疗的局部病理学退缩反应较弱，但其对复发和生存结局的影响仍存在不一致结论[7-10]。此外，肿瘤退缩分级（tumor regression grade，TRG）等局部病理学反应指标能否充分反映dMMR/MSI-H患者的长期预后，也仍需进一步研究。

近年来，免疫治疗在dMMR/MSI-H结直肠癌中取得显著疗效，并推动了局部进展期结直肠癌新辅助治疗模式的转变[11-14]。在这一背景下，明确非免疫治疗时代接受传统新辅助治疗患者中MMR状态与病理学反应及患者预后的关系，有助于为后续个体化治疗策略优化提供参考。本研究基于单中心回顾性队列，分析MMR状态对接受新辅助治疗的非转移性结直肠癌患者病理学响应及生存预后的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究为单中心回顾性队列研究。研究对象为2015年1月—2023年12月在复旦大学附属肿瘤医院接受诊治的结直肠癌患者。纳入标准为：① 经病理学检查确诊为结直肠癌；② 接受新辅助治疗后行根治性手术；③ 新辅助治疗前活检标本经免疫组织化学检测明确MMR蛋白表达状态；④ 术前影像学评估无远处转移（M0）；⑤ 具有完整的随访资料。排除标准为：① MMR信息不完整或无法判读；② 未接受新辅助治疗；③ 术前已出现远处转移（M1）；④ 术前接受过免疫治疗；⑤ TRG等关键临床病理学资料缺失或随访资料缺失。根据新辅助治疗前活检标本MMR免疫组织化学检测结果，将患者分为dMMR组和pMMR组；任一MMR蛋白表达完全缺失者判定为dMMR，4种MMR蛋白均保留表达者判定为pMMR。本研究经复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会批准（2610-Exp543）。伦理批准单位与患者资料来源单位均为复旦大学附属肿瘤医院，所有患者均签署知情同意书，研究符合《赫尔辛基宣言》。

1.2 新辅助治疗方案

本研究纳入患者的新辅助治疗方案主要依据同期临床指南、肿瘤分期及多学科团队讨论结果制订。结肠癌患者主要接受以奥沙利铂联合氟尿嘧啶类药物为基础的新辅助化疗，包括FOLFOX或CAPEOX方案。FOLFOX方案通常包括奥沙利铂、亚叶酸钙及5-氟尿嘧啶静脉给药，每2周为1个周期；CAPEOX方案通常包括奥沙利铂静脉给药联合卡培他滨口服，每3周为1个周期。具体治疗周期根据患者临床分期、治疗反应及耐受情况由多学科团队决定。

直肠癌患者根据临床分期和多学科团队决策接受以下治疗模式：① 长程新辅助放化疗，放疗总剂量通常为45.0 ~ 50.4 Gy，分25 ~ 28次完成，同期联合5-氟尿嘧啶类药物增敏治疗；② 短程放疗，通常为25 Gy，分5次完成，随后根据临床情况延迟手术或序贯系统化疗；③ 全程新辅助治疗（total neoadjuvant therapy，TNT），即在根治性手术前完成放化疗和（或）系统化疗。新辅助治疗结束后，一般于4 ~ 8周行根治性手术。术后辅助治疗根据术后病理学分期、患者耐受性及同期指南建议决定，未作为本研究新辅助治疗方案的主要分层变量纳入分析。

1.3 MMR状态

本研究中MMR状态信息来源于新辅助治疗前活检标本的免疫组织化学检测。活检组织经福尔马林固定后石蜡包埋，制成福尔马林固定石蜡包埋（formalin-fixed paraffin-embedded，FFPE）标本。检测蛋白包括MutL同源蛋白1（MLH1）、错配修复蛋白2（PMS2）、MutS同源蛋白2（MSH2）和MutS同源蛋白6（MSH6）。所用一抗均为即用型抗体，购自瑞士Roche公司。抗体信息分别为：MLH1（MutL homolog 1，克隆号：G168-728；稀释比例：即用型）、PMS2（postmeiotic segregation increased 2，克隆号：EPR3947；稀释比例：即用型）、MSH2（MutS homolog 2，克隆号：G219-1129；稀释比例：即用型）和MSH6（MutS homolog 6，克隆号：44；稀释比例：即用型）。MMR状态用于患者分组判定。

免疫组织化学判读以肿瘤细胞核染色为准，并以周围正常黏膜上皮细胞、间质细胞或淋巴细胞等非肿瘤成分保留核阳性表达作为内对照。肿瘤细胞核表达完全缺失且内对照阳性时，判定为相应MMR蛋白表达缺失；任一MMR蛋白表达完全缺失者定义为dMMR，4种蛋白均保留明确核表达者定义为pMMR。部分缺失/异质性缺失定义为同一肿瘤内仅部分区域或部分肿瘤细胞出现MMR蛋白核表达缺失，而其余肿瘤区域仍保留表达，包括局灶性、区域性、亚克隆性或镶嵌

样缺失模式。对于此类病例，不直接判定为pMMR，而视为异常或可疑异常表达模式；由两名高年资病理科医师进行复核，并结合重复染色结果及必要时的补充微卫星不稳定（microsatellite instability，MSI）检测进行最终判定。经复核后，4种蛋白均保留明确核表达者归为pMMR；确认存在相应MMR蛋白明确缺失者归为dMMR。MMR结果判读并未设盲。

1.4 肿瘤退缩分级（tumor regression grade，TRG）评分

TRG分级、ypT分期、ypN分期及ypTNM分期等术后病理学信息均来源于手术切除标本的常规病理学检查评估。TRG由两名不知晓MRI评估结果的病理医师根据Ryan四级TRG评分系统进行独立判读[15]。4级TRG系统按0~3级评分。TRG0：完全消退，无残留癌细胞；TRG1：几乎完全消退，仅残留单个癌细胞或一群癌细胞；TRG2：中度消退，残留癌细胞较多；TRG3：最小程度消退，几乎没有癌细胞被杀死。TRG评分列入病理学检查报告。

1.5 评估指标及随访

收集患者一般临床病理学特征、新辅助治疗期间肿瘤退缩评价、手术方式和术后病理学检查结果。主要预后指标为无病生存期（disease-free survival，DFS）和总生存期（overall survival，OS）：DFS定义为病理学诊断为结直肠癌至首次肿瘤复发转移或死亡或末次随访的时间，OS定义为病理学诊断为结直肠癌至死亡或末次随访的时间。随访截至2024年12月，随访期间每3～6个月通过门诊复查或电话随访获取生存状况。

1.6 统计学处理

采用IBM SPSS Statistics for Windows，version 27.0（IBM Corp.，Armonk，N. Y.，USA）进行统计学分析，倾向评分匹配（propensity score matching，PSM）及相关补充分析采用R软件（version 4.4.2；R Foundation for Statistical Computing，Vienna，Austria）完成。连续变量经正态性检验后，以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用Student's t检验；若不符合正态分布，则采用非参数检验。采用χ^2检验或Fisher精确概率法比较两组间分类变量的差异，Mann-Whitney U检验用于比较有序多分类变量。生存曲线采用Kaplan-Meier法绘制，并以log-rank检验比较组间差异。Cox比例风险回归模型用于评估MMR状态及其他临床病理学变量与OS和DFS的关系，效应量以风险比（hazard ratio，HR）及95%置信区间（confidence interval，CI）表示。多因素Cox模型采用全部纳入法，即将预先设定的MMR状态及其他临床病理学变量同时纳入模型，而非采用向前、向后或逐步筛选方法。比例风险假设采用Schoenfeld残差检验进行评价，各主要Cox模型未发现明显违反比例风险假设。连续变量处理方面，年龄在常规Cox分析中作为连续变量纳入模型；仅在PSM分析中，考虑到匹配实施及临床意义，将年龄转换为二分类变量（＜50岁*vs*≥50岁），其中50岁作为早发结直肠癌的常用界值。缺失数据处理方面，MMR状态、结局变量及随访资料缺失者不纳入本研究。对于组织学类型、组织学分化等病理学检查报告未明确记载的分类变量，描述性表格中将其列为“Unknown”并报告例数；相关百分比及组间比较基于已知资料计算，Unknown病例不纳入该变量的百分比计算和组间比较。在Cox回归分析中，为减少样本量损失，Unknown作为单独类别纳入模型。

为降低样本选择过程中的偏倚，本研究采用R语言的MatchIt包进行倾向评分匹配，以1∶5的比例进行最近邻匹配，不设卡尺、无放回，进一步比较两组的OS与DFS。本研究用于倾向评分匹配的协变量包括确诊年龄（二分类）、性别、肿瘤位置、手术方式、TRG分级、组织学类型、组织学分化、脉管浸润、神经侵犯、ypT分期及ypN分期。采用标准化均数差（standardized mean difference，SMD）评价PSM前后协变量平衡情况。为进一步评价PSM结果的稳健性，本研究补充采用1∶3和1∶10最近邻倾向评分匹配构建匹配队列，并比较不同匹配比例下MMR状态与OS、DFS的关联方向及统计学意义。此外，考虑到结肠癌与直肠癌在生物学行为及新辅助治疗模式方面存在差异，本研究按肿瘤部位进行探索性分层分析，分别在结肠癌和直肠癌亚组中构建基线校正模型及全调整Cox模型，评估MMR状态与OS、DFS的关联。采用双侧检验，检验水准α=0.05。P＜0.05为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 患者基本情况

2015年1月—2023年12月，本中心共有30 451例结直肠癌患者接受根治性手术。排除MMR信息不全者5 335例后，25 116例患者具有完整且可判读的MMR信息；进一步排除未接受新辅助治疗者22 438例、术前出现远处转移者132例、

接受过术前免疫治疗者34例以及TRG等关键信息缺失者107例，最终2 405例患者纳入分析。根据MMR状态分组，其中pMMR组2 356例，dMMR组49例。具体筛选流程见图1。相对于pMMR患者，dMMR患者往往年龄更小（50.82 *vs* 56.33，*P*=0.008）、多为右半结肠癌而非直肠癌（直肠：28.6% *vs* 74.0%；左半结肠：22.4% *vs* 14.6%；右半结肠：49.0% *vs* 11.4%，*P*<0.001），两组患者在性别上差异无统计学意义（表1）。

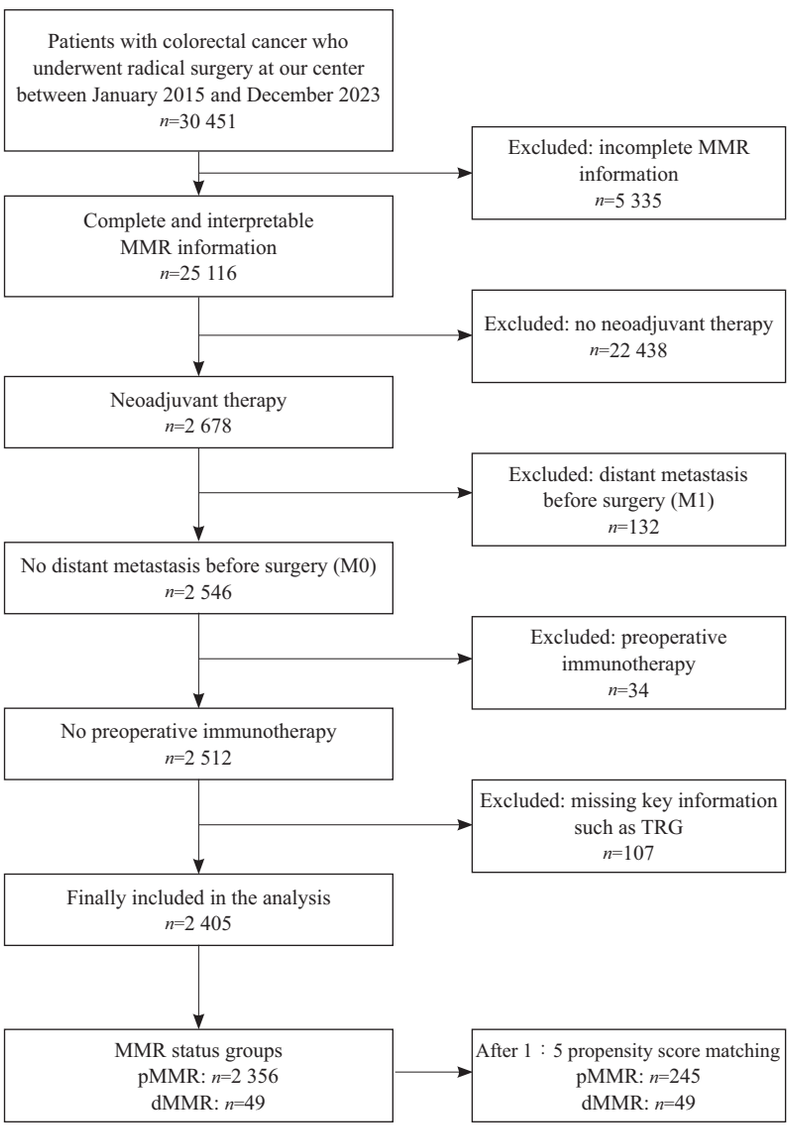


图1　研究对象筛选流程图

Fig. 1　Flowchart of patient selection

在经过新辅助治疗后，dMMR患者更多地接受开腹手术，而非腹腔镜手术（69.4% *vs* 51.4%，*P*=0.012）。术后病理学检查结果表明，dMMR组的肿瘤退缩分级更差（*P*=0.005），63.3%的dMMR患者被评估为TRG 3级。同时，dMMR组肿瘤表现出更差的组织分化程度（低分化：52.3% *vs* 26.0%，*P*<0.001），且与更早的ypN分期相关（ypN0：73.5% *vs* 49.4%，*P*=0.002）。两组患者在组织类型、神经侵犯、脉管浸润、ypT分期的分布上差异无统计学意义（表1）。

整个队列的中位随访时间为36.6个月。随访期间，725例（30.1%）患者出现复发，539例（22.4%）患者死亡。dMMR组患者的OS并未表现出显著优势（5年OS：81.5% *vs* 62.6%，*P*=0.062），但DFS显著优于pMMR组（3年DFS：81.3% *vs* 63.2%，*P*=0.008，图2）。

2.2　多因素分析

在纳入治疗后病理学特征的全调整多变量Cox模型中，dMMR与较好的OS和DFS相关。与pMMR患者相比，dMMR患者OS风险较低（HR=0.464，95% CI: 0.216～0.994），DFS风险亦较低（HR=0.464，95% CI: 0.228～0.945）。除

表1 新辅助治疗患者的术后临床病理学特征

Tab. 1 Postoperative clinicopathological characteristics of patients receiving neoadjuvant therapy

Variable	pMMR (*n*=2 356)	dMMR (*n*=49)	*P* value
Gender *n*(%)			
Male	1 566 (66.0)	27 (55.1)	0.110
Female	800 (34.0)	22 (44.9)	
Age/year	56.33 ± 11.56	50.82 ± 13.83	0.008
Surgical approach *n*(%)			
Open	1 210 (51.4)	34 (69.4)	0.012
Laparoscopic	1 146 (48.6)	15 (30.6)	
Tumor location *n*(%)			
Rectum	1 743 (74.0)	14 (28.6)	< 0.001
Left-sided colon	345 (14.6)	11 (22.4)	
Right-sided colon	268 (11.4)	24 (49.0)	
TRG *n*(%)			
0	166 (7.0)	5 (10.2)	0.005
1	290 (12.3)	0 (0.0)	
2	928 (39.4)	13 (26.5)	
3	972 (41.3)	31 (63.3)	
Histological type *n*(%)			
Adenocarcinoma	2 016 (85.6)	40 (81.6)	0.921
Mucinous adenocarcinoma	25 (1.1)	1 (2.0)	
Signet-ring cell carcinoma	30 (1.3)	0 (0.0)	
Unknown	285 (12.1)	8 (16.3)	
Histological differentiation *n*(%)			
Poorly	590 (25.0)	23 (46.9)	< 0.001
Moderately	1 651 (70.1)	21 (42.9)	
Well	24 (1.0)	0 (0.0)	
Unknown	91 (3.9)	5 (10.2)	
Lymphovascular invasion *n*(%)			
Negative	1 537(65.2)	37 (75.5)	0.134
Positive	819 (34.8)	12 (24.5)	
Perineural invasion *n*(%)			
Negative	1 521 (64.6)	33 (67.3)	0.686
Positive	835 (35.4)	16 (32.7)	
ypT stage *n*(%)			
pCR	166 (7.0)	5 (10.2)	0.591
1-2	341 (14.5)	3 (6.1)	
3	903 (38.3)	20 (40.8)	
4	946 (40.2)	21 (42.9)	
ypN stage *n*(%)			
0	1 164 (49.4)	36 (73.5)	0.002
1	815 (34.6)	8 (16.3)	
2	377 (16.0)	5 (10.2)	

pMMR: Proficient mismatch repair; dMMR: Deficient mismatch repair; SD: Standard deviation; TRG: Tumor regression grade; pCR: Pathological complete response; ypT: Post-neoadjuvant pathological T stage; ypN: Post-neoadjuvant pathological N stage.

MMR状态外，年龄增加、脉管浸润、神经侵犯及较晚的ypTNM分期与较差的OS和DFS相关；腹腔镜手术和中分化则与较好的OS和DFS相关。黏液腺癌和印戒细胞癌分别为OS和DFS的独立预后因素，而肿瘤位置和TRG分期在多变量Cox模型中无统计学意义（表2、3）。

此外，考虑到ypTNM分期可能并非单纯混杂因素，而可能部分位于MMR状态影响预后的因果通路中，我们进一步构建了仅校正基线临床变量的多因素Cox模型作为补充分析（表4）。在该模型中，dMMR仍与更好的OS及DFS显著相关，OS的HR为0.408（95% CI: 0.191～0.869，*P*=0.020），DFS的HR为0.393（95% CI: 0.194～0.795，*P*=0.009）。这提示无论是在仅校正基线变量的模型中，还是在进一步纳入治疗后病理学特征的全调整模型中，MMR状态与预后的关联方向均保持一致。

采用1∶5倾向评分匹配以尽可能降低混杂因素的影响，最终294例患者被纳入匹配后分析（pMMR组245例，dMMR组49例）。根据标准化均数差（standardized mean difference，SMD）评价，匹配后大多数协变量的失衡程度较匹配前明显下降，仅个别变量仍存在轻度残余不平衡，因此两组总体具有较好的可比性。在匹配后的队列中，dMMR组患者的OS（5年OS：81.5% *vs* 62.4%，*P*=0.038）和DFS（3年DFS：81.3% *vs* 62.8%，*P*=0.014）均显著优于pMMR组患者（图3）。本研究进一步分别按1∶3和1∶10比例构建匹配队列。结果显示，无论在1∶3还是1∶10匹配后，dMMR组的OS和DFS仍均显著优于pMMR组，且差异方向与主分析一致（1∶3匹配后：OS，*P*=0.045；DFS，*P*=0.031；1∶10匹配后：OS，*P*=0.037；DFS，*P*=0.027）。

按肿瘤部位进行探索性分层分析后发现，MMR状态与预后的关联在结肠癌与直肠癌中并不完全一致（表5）。在结肠癌亚组中，基线校正模型显示dMMR与更好的OS和DFS显著相关，OS的HR为0.203（95% CI: 0.064~0.639，*P*=0.006），DFS的HR为0.233（95% CI: 0.086~0.631，*P*=0.004）；进一步纳入手术方式、TRG分级、组织学类型、组织学分化、脉管浸润、神经侵犯及ypTNM分期后，这一关联仍保持显著，OS的HR为0.276（95% CI: 0.087~0.880，*P*=0.030），DFS的HR为0.298（95% CI: 0.108~0.819，*P*=0.019）。相比之下，在直肠癌亚组中，无论基线校正模型还是全调整模型，dMMR与OS和DFS均未观察到显著的相关性。考虑到直肠癌亚组中dMMR病例数较少，且缺乏完整的放疗信息，上述结果仍需谨慎解释。

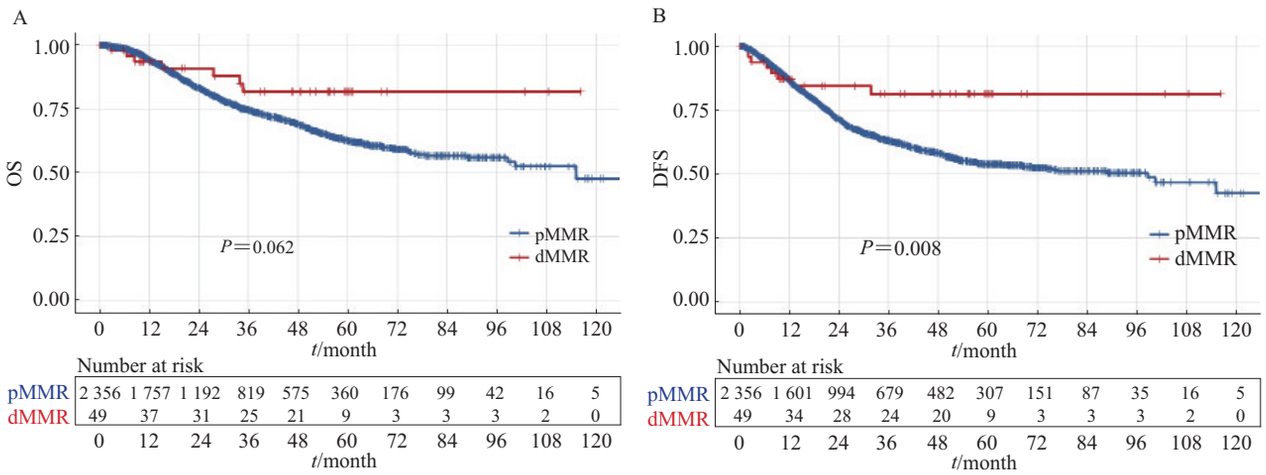


图2　接受新辅助治疗的非转移性结直肠癌患者按MMR状态分组的生存曲线。

Fig. 2　Survival curves of patients with non-metastatic colorectal cancer receiving neoadjuvant therapy according to MMR status

A: Overall survival; B: Disease-free survival.

3　讨　　论

本研究结果证实，dMMR患者具有一系列不同于pMMR的临床病理学特征，包括更年轻的发病年龄、更高比例的右侧结肠肿瘤、较差的肿瘤分化等，同时新辅助治疗后淋巴结转移率更低。这些特征与既往有关dMMR肿瘤生物学行为的报道一致[16]。dMMR肿瘤常伴随高水平的微卫星不稳定，生物学上呈现强烈的免疫原性和浸润性淋巴细胞反应，可能更易受到宿主抗肿瘤免疫监视，从而表现出较低的淋巴结和远处转移风险。此外，我们观察到dMMR组肿瘤组织学以低分化为主，但预后反而较好，这可能与dMMR肿瘤独特的分子机制有关。已有研究发现，dMMR相关结直肠癌虽然组织学分级较差，但往往伴有较少的*TP53*等驱动基因突变，肿瘤细胞增殖受到一定限制，同时大量浸润的效应T淋巴细胞可促进肿瘤细胞凋亡，从而部分抵消了低分化所预示的侵袭性[1]。这些生物学特征共同赋予了dMMR患者相对较好的疾病预后。

dMMR/MSI-H在结直肠癌中的发生率并非固定不变，而是受种族/人群特征、肿瘤部位和临床分期等因素影响。Jiang等[3]基于中国4家肿瘤中心7 373例结直肠癌患者的研究显示，中国结直肠癌患者dMMR总体比例为8.9%；同时，dMMR肿瘤更常见于右半结肠，在dMMR结直肠癌中，右半结肠、左半结肠和直肠肿瘤分别占52.0%、22.3%和22.0%。在直肠癌和局部进展期新辅助治疗队列中，dMMR比例则进一步降低。Nieuwstraten等[5]基于荷兰的直肠癌切除队列研究显示，在MMR状态明确的4659例直肠癌患者中，dMMR比例为3.1%。Ostwal等[4]亦报道，局部进展期直肠癌中dMMR的发生率为1%～3%。因此，本研究观察到的dMMR比例较低，可能主要反映了中国人群、直肠癌占比较高以及新辅助治疗后手术队列的综合特征。本研究的结果表明，尽管dMMR患者的新辅助治疗病理反应不佳（TRG评估显示dMMR组肿瘤退缩程度显著不如pMMR组），但其远期生存预后却仍优于pMMR患者。事实上，TRG分期并不是接受新辅助治疗患者的独立预后因素。无论是在多因素Cox分析、补充的基线变量模型，还是PSM匹配分析中，dMMR组在OS和DFS上均较pMMR组显示出更好的预后，提示MMR状态是影响新辅助治疗后非转移性结直肠癌患者长期结局的重要因素。这一结果与既往大量针对辅助治疗背景下研究的结论一致：dMMR/MSI-H状态是非转移性结直肠癌患者预后良好的标志[17-18]。Popat等[18]进行的系统综述表明，dMMR/MSI-H患者较pMMR患者死亡风险降低了35%。本研究进一步将这一有利预后作用延伸至接受新辅助治疗的局部进展期患者人群中。值得注意的是，考虑到ypTNM分期可能为dMMR影响患者预后的中介变量而并非简单的混杂因素，我们进一步构建了仅校正基线临床变量的Cox模型，并与纳入治疗后病理学特征的全调整模型进行比较。结果显示，在仅校正基线变量的模型中，dMMR仍与更好的OS和DFS显著相关；而在进一步纳入TRG分级、脉管浸润、神经侵犯及ypTNM分期后，这一关联方向仍保持一致。上述结果提示，dMMR的有利预后作用并非完全由治疗后病理学分期差异所解释，研究结论具有较好的稳健性。此外，按肿瘤部位进行的探索性分层分析提示，

表2 影响OS的单因素和多因素Cox回归分析

Tab. 2 Univariate and multivariate Cox regression analyses of factors associated with OS

Variable	Univariate analysis HR (95% CI)	*P* value	Multivariate analysis HR (95% CI)	*P* value
MMR status				
pMMR	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
dMMR	0.502 (0.238-1.059)	0.070	0.464 (0.216-0.994)	0.048
Gender				
Male	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Female	1.173 (0.985-1.397)	0.073	1.148 (0.961-1.372)	0.129
Age/year	1.011 (1.003-1.019)	0.005	1.017 (1.009-1.025)	<0.001
Surgical approach				
Open	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Laparoscopic	0.802 (0.674-0.955)	0.013	0.831 (0.696-0.993)	0.042
Tumor location				
Rectum	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Left-sided colon	1.356 (1.076-1.708)	0.010	1.163 (0.913-1.481)	0.221
Right-sided colon	1.477 (1.152-1.895)	0.002	1.255 (0.965-1.633)	0.090
TRG				
0	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
1	2.061 (1.215-3.497)	0.007	1.349 (0.774-2.350)	0.291
2	2.036 (1.217-3.408)	0.007	0.841 (0.484-1.461)	0.538
3	3.224 (1.946-5.341)	<0.001	1.224 (0.709-2.115)	0.479
Histological type				
Adenocarcinoma	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Mucinous adenocarcinoma	2.672 (1.506-4.740)	<0.001	2.633 (1.456-4.763)	0.001
Signet-ring cell carcinoma	2.810 (1.583-4.987)	<0.001	1.392 (0.766-2.529)	0.278
Unknown	0.862 (0.638-1.164)	0.333	1.093 (0.804-1.485)	0.571
Histological differentiation				
Poorly	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Moderately	0.452 (0.379-0.540)	<0.001	0.565 (0.469-0.682)	<0.001
Well	0.182 (0.045-0.735)	0.017	0.347 (0.085-1.422)	0.141
Unknown	0.396 (0.250-0.627)	<0.001	0.656 (0.405-1.063)	0.087
Lymphovascular invasion				
Negative	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Positive	2.575 (2.167-3.059)	<0.001	1.540 (1.256-1.888)	<0.001
Perineural invasion				
Negative	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Positive	2.148 (1.810-2.549)	<0.001	1.536 (1.266-1.864)	<0.001
ypTNM stage				
0-Ⅰ	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Ⅱ	3.048 (1.963-4.734)	<0.001	2.151 (1.344-3.441)	0.001
Ⅲ	6.334 (4.156-9.655)	<0.001	3.660 (2.316-5.782)	<0.001

dMMR相关的生存获益主要见于结肠癌亚组，而在直肠癌亚组中未观察到显著的相关性。这提示本研究总体队列中观察到的dMMR预后优势，可能在一定程度上主要由结肠癌患者驱动。考虑到直肠癌亚组中dMMR病例数较少，且本研究缺乏完整的放疗及具体新辅助方案信息，尚不能完全区分肿瘤部位效应与具体治疗方式效应。

dMMR组预后较好的同时，其治疗反应评价却较差，这在直肠癌新辅助疗效方面已有报道。Hasan等[9]基于美国国家癌症数据库的大样本分析显示，dMMR/MSI-H直肠癌的新辅助治疗病理学完全缓解率明显低于pMMR患者（5.9% *vs* 8.9%，*P*=0.01）。本研究中dMMR患者TRG 3级比例达63.3%，明显高于pMMR组，提示dMMR肿瘤对传统新辅助放化疗的局部病理学退缩反应较差[9, 19]。这一现象并不一定与其更优的长期生存相矛盾。TRG本质上是针对原发灶术后标本的局部病理学退缩评价指标，主要反映残余肿瘤

表3 影响DFS的单因素和多因素Cox回归分析

Tab. 3 Univariate and multivariate Cox regression analyses of factors associated with DFS

Variable	Univariate analysis HR (95% CI)	*P* value	Multivariate analysis HR (95% CI)	*P* value
MMR status				
pMMR	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
dMMR	0.431 (0.215-0.866)	0.018	0.464 (0.228-0.945)	0.034
Gender				
Male	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Female	1.160 (0.998-1.349)	0.053	1.110 (0.952-1.295)	0.183
Age/year	1.003 (0.997-1.010)	0.310	1.007 (1.000-1.013)	0.045
Surgical approach				
Open	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Laparoscopic	0.773 (0.666-0.898)	<0.001	0.788 (0.677-0.917)	0.002
Tumor location				
Rectum	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Left-sided colon	1.153 (0.942-1.413)	0.168	0.992 (0.803-1.227)	0.942
Right-sided colon	1.113 (0.887-1.396)	0.357	0.989 (0.779-1.256)	0.926
TRG				
0	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
1	1.534 (1.038-2.268)	0.032	1.008 (0.666-1.528)	0.969
2	1.578 (1.091-2.282)	0.015	0.752 (0.501-1.127)	0.168
3	2.029 (1.411-2.918)	<0.001	0.892 (0.596-1.336)	0.580
Histological type				
Adenocarcinoma	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Mucinous adenocarcinoma	1.979 (1.142-3.428)	0.015	1.694 (0.964-2.976)	0.067
Signet-ring cell carcinoma	3.326 (2.023-5.470)	<0.001	1.777 (1.061-2.975)	0.029
Unknown	0.860 (0.672-1.099)	0.229	1.041 (0.809-1.338)	0.755
Histological differentiation				
Poorly	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Moderately	0.543 (0.465-0.635)	<0.001	0.662 (0.562-0.781)	<0.001
Well	0.225 (0.072-0.701)	0.010	0.392 (0.123-1.245)	0.112
Unknown	0.507 (0.343-0.750)	<0.001	0.755 (0.498-1.144)	0.185
Lymphovascular invasion				
Negative	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Positive	2.232 (1.924-2.589)	<0.001	1.416 (1.186-1.690)	<0.001
Perineural invasion				
Negative	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Positive	1.932 (1.666-2.239)	<0.001	1.355 (1.145-1.604)	<0.001
ypTNM stage				
0-Ⅰ	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Ⅱ	2.524 (1.804-3.532)	<0.001	2.184 (1.519-3.141)	<0.001
Ⅲ	4.926 (3.580-6.778)	<0.001	3.445 (2.423-4.899)	<0.001

细胞比例及治疗后局部组织学改变，因此更适合描述传统放化疗对原发病灶的局部缩瘤效应，而不能完全代表对淋巴结残留病灶、远处微转移灶以及宿主抗肿瘤免疫控制能力的影响[15, 20]。从生物学机制上看，dMMR肿瘤由于DNA错配修复通路缺陷，易积累大量突变和移码新抗原，从而形成更强的免疫原性，并伴随更明显的淋巴细胞浸润和更活跃的抗肿瘤免疫微环境[21-22]。因此，即使传统新辅助放化疗对原发灶的直接杀伤有限，宿主免疫系统仍可能对淋巴结转移灶及微转移灶发挥更有效的清除和持续监视作用，最终表现为更低的复发风险和更好的长期生存。这一推测也与本研究中dMMR组ypN0比例更高、DFS和OS更优的结果相一致。近年来局部dMMR结直肠癌在新辅助免疫治疗中获得的显著缓解，也从侧面支持了这一解释。既往研究[23-24]显示，dMMR结肠癌在新辅助免疫治疗后可获得较高比例的病理学缓解，局部晚期dMMR直肠癌

表4 OS和DFS的基线校正多因素Cox回归模型

Tab. 4 Baseline-adjusted multivariable Cox regression models for factors associated with OS and DFS

Variable	OS HR (95% CI)	*P* value	DFS HR (95% CI)	*P* value
MMR status				
pMMR	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
dMMR	0.408 (0.191-0.869)	0.020	0.393 (0.194-0.795)	0.009
Gender				
Male	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Female	1.186 (0.995-1.414)	0.057	1.173 (1.008-1.365)	0.040
Age/year	1.012 (1.004-1.019)	0.004	1.004 (0.997-1.010)	0.227
Tumor location				
Rectum	Reference (1.00)		Reference (1.00)	
Left-sided colon	1.434 (1.139-1.806)	0.002	1.189 (0.970-1.458)	0.095
Right-sided colon	1.557 (1.211-2.001)	0.001	1.168 (0.928-1.470)	0.185

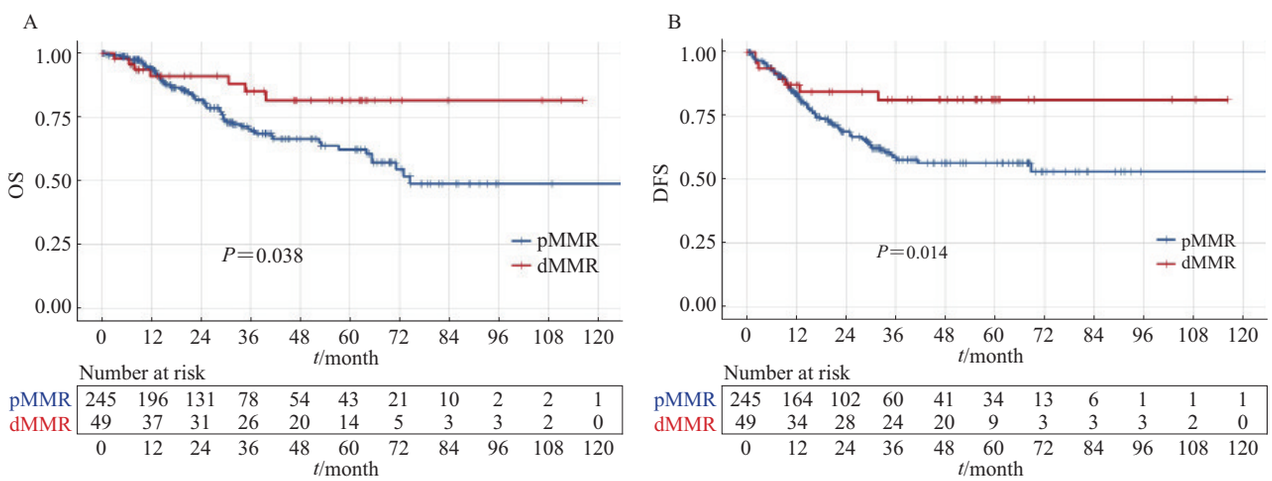


图3 倾向评分匹配后接受新辅助治疗的非转移性结直肠癌患者按MMR状态分组的生存曲线

Fig. 3 Survival curves of patients with non-metastatic colorectal cancer receiving neoadjuvant therapy after propensity score matching according to MMR status

A: Overall survival; B: Disease-free survival.

表5 按肿瘤部位分层的MMR状态与预后多因素Cox回归分析

Tab. 5 Multivariable Cox regression analysis of MMR status and prognosis stratified by tumor site

Subgroup	Outcome	Baseline-adjusted model HR (95% CI)	*P* value	Fully adjusted model HR (95% CI)	*P* value
Colon cancer	OS	0.203 (0.064-0.639)	0.006	0.276 (0.087-0.880)	0.030
	DFS	0.233 (0.086-0.631)	0.004	0.298 (0.108-0.819)	0.019
Rectal cancer	OS	1.530 (0.570-4.109)	0.399	1.569 (0.570-4.319)	0.383
	DFS	0.998 (0.372-2.677)	0.997	1.135 (0.418-3.078)	0.804

接受PD-1阻断后亦可获得极高的临床完全缓解率[13]。这提示dMMR肿瘤并非“本质上难以清除”，而更可能是对传统细胞毒治疗的退缩模式不典型，却对免疫介导的肿瘤清除更为敏感。因此，我们认为dMMR患者“TRG较差但预后较好”并不一定矛盾，而是提示在dMMR肿瘤中，TRG可能不足以单独概括其整体治疗获益和长期复发风险。

术后辅助治疗也可能影响dMMR患者的长期预后。传统观点认为，dMMR/MSI-H结直肠癌对单药5-氟尿嘧啶类辅助化疗获益有限，但奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶类方案及免疫治疗的应用正在改变这一领域的认识。尤其是ATOMIC研究在术后Ⅲ期dMMR结肠癌患者中比较了mFOLFOX6联合atezolizumab与单纯mFOLFOX6辅助治疗，结果显示联合免疫治疗可进一步改善DFS[25]。这一结果提示，dMMR患者的术后治疗策略本身可能显著影响复发风险和长期预后。与ATOMIC研究不同，本研究主要关注接受传统新辅助治疗后行根治性手术的非转移性结直肠癌患者，且术

前接受免疫治疗者已被排除；但由于本研究时间跨度较长，术后辅助治疗方案、完成度及治疗强度未能作为主要分层变量进行详细分析，因此不能完全排除术后辅助治疗差异对OS及DFS结果的影响。该因素尤其可能影响结肠癌亚组中dMMR与较好预后的关联强度。此外，免疫治疗在dMMR/MSI-H转移性结直肠癌中的显著疗效，学界已形成明确共识，多项研究[26-28]为此提供了有力证据。对于非转移性dMMR结直肠癌患者，同样有一些研究证实了免疫疗法在新辅助治疗中的可行性和安全性[13, 23]。最新一项Ⅱ期临床试验对111例非转移性dMMR患者实施了新辅助纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗，结果显示109例患者（98%）达到病理学缓解，105例（95%）获得显著病理学缓解，75例（68%）实现完全病理学缓解。该试验报告的3年DFS率高达100%[24]。尽管免疫疗法在非转移性dMMR结直肠癌中展现出强大的治疗效果和临床价值，但化疗仍是当前临床实践中的标准治疗方案。关于化疗（无论是5-氟尿嘧啶还是奥沙利铂）治疗非转移性dMMR结直肠癌的有效性，目前仍存在一定争议[29]。当前正处于免疫治疗快速推进的时代，我们的研究结果提示，dMMR患者在传统新辅助治疗下可能表现出不同于pMMR患者的局部病理学退缩模式，同时仍保留相对较好的长期生物学预后，也为今后免疫治疗策略优化提供了现实对照基础。未来的研究应聚焦于如何精准识别dMMR人群中可从免疫治疗中最大获益者，并合理规避传统治疗带来的“过度”干预。与此同时，正在开展的前瞻性临床试验也提示，该领域的研究重点正由“证明免疫治疗有效”逐步转向“如何优化新辅助治疗路径”。如NCT04165772（Ⅱ期临床研究，200例患者，预计2026年完成）探索局部晚期dMMR实体瘤的诱导性PD-1阻断治疗，为器官保留策略提供依据；NCT04304209（Ⅱ期临床研究，195例患者，预计2026年完成）则在局部晚期直肠癌中按MMR/MSI状态分层，评估信迪利单抗联合或不联合放化疗的治疗模式；更近期的PREMICES研究NCT06646445（Ⅱ期临床研究，预计2028年完成）进一步将watch-and-wait策略纳入研究框架，尝试在局限性dMMR/MSI-H结直肠癌中实现更高水平的非手术管理。此外，国内也已有前瞻性随机Ⅱ期临床研究（如STELLAR-Ⅲ）开始聚焦免疫治疗与新辅助放化疗/TNT的优化整合。上述在研项目共同表明，dMMR/MSI-H结直肠癌的新辅助治疗正在从传统放化疗主导模式逐步转向以分子分型和器官保留为导向的个体化治疗策略，这也进一步凸显了本研究在非免疫治疗时代背景下提供历史对照证据的现实意义。

本研究仍存在一定局限性和潜在偏倚。首先，本研究为单中心回顾性队列研究，纳入对象为接受新辅助治疗后行根治性手术的患者，而非所有非转移性结直肠癌患者，因此可能存在选择偏倚；部分未接受新辅助治疗、未手术或治疗过程中进展的患者未进入最终分析。其次，研究时间跨度较长，不同时期的新辅助治疗策略、手术技术、病理学评估标准、随访方式及术后辅助治疗策略可能存在差异，可能带来信息偏倚和时间相关偏倚。第三，虽然本研究采用多因素Cox回归、基线校正模型、PSM及不同比例匹配的敏感性分析控制混杂因素，但治疗方案选择并非随机分配，仍可能存在适应证偏倚和未测量混杂因素，尤其是具体新辅助方案、放疗剂量、TNT实施细节、治疗完成度、术后辅助治疗方案及完成度等信息未能完整纳入分层分析。第四，dMMR组病例数较少，特别是在直肠癌亚组中样本量和事件数有限，可能导致分层分析统计效能不足，因此直肠癌亚组结果应解释为探索性发现。未来仍需在多中心、前瞻性、治疗信息更完整的大样本队列中进一步验证本研究结论。

综上所述，本研究结果表明，在接受新辅助治疗的非转移性结直肠癌患者中，dMMR与较差的局部病理学退缩反应相关，但与更好的长期生存结局相关。不同校正策略和倾向评分匹配分析均支持这一结果，提示MMR状态可作为此类患者预后评估和治疗决策的重要参考。

第一作者：

叶锡高（ORCID: 0009-0002-5572-3022），医学学士，江西省上饶市德兴市人民医院普通外科副主任医师。

通信作者：

李心翔（ORCID: 0000-0002-2354-4735），医学博士，主任医师，复旦大学附属肿瘤医院大肠外二科主任，E-mail: lxx1149@163.com。

作者贡献声明：

叶锡高负责研究实施、数据采集与整理、统计分析及论文初稿撰写；骆大葵负责数据采集、资料核对及统计分析；陈帆负责数据分析及结果解释；石建文参与研究设计和方法学指导；李心翔负责研究设计、研究指导、论文审阅与修改及行政支持。所有作者均审阅并批准最终稿，并同意对研究内容负责。

[参 考 文 献]

[1] Boland C R, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer[J]. Gastroenterology, 2010, 138(6): 2073-2087.e3.

[2] Benson A B, Venook A P, Adam M, et al. NCCN guidelines® insights: rectal cancer, version 3.2024[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(6): 366-375.

[3] Jiang W, Sui Q Q, Li W L, et al. Low prevalence of mismatch repair deficiency in Chinese colorectal cancers: a multicenter study[J]. Gastroenterol Rep, 2020, 8(5): 399-403.

[4] Ostwal V, Pande N S, Engineer R, et al. Low prevalence of deficient mismatch repair (dMMR) protein in locally advanced rectal cancers(LARC)and treatment outcomes[J]. J Gastrointest Oncol, 2019, 10(1): 19-29.

[5] Nieuwstraten J A, van Geffen E G M, Leenders M W H, et al. Incidence of mismatch repair deficiency in rectal cancer and response to neoadjuvant treatment[J]. Clin Colorectal Cancer, 2025, 24(4): 483-491.

[6] Benson A B, Venook A P, Adam M, et al. Colon cancer, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(2 D): e240029.

[7] Meillan N, Vernerey D, Lefèvre J H, et al. Mismatch repair system deficiency is associated with response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer[J]. Int J Radiat Oncol, 2019, 105(4): 824-833.

[8] Chen L, Yang X D, Zhang Y Y, et al. Survival outcomes analysis according to mismatch repair status in locally advanced rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. Front Oncol, 2022, 12: 920916.

[9] Hasan S, Renz P, Wegner R E, et al. Microsatellite instability (MSI) as an independent predictor of pathologic complete response (PCR) in locally advanced rectal cancer: a national cancer database (NCDB) analysis[J]. Ann Surg, 2020, 271(4): 716-723.

[10] Ni K M, Zhan Y X, Liu Z C, et al. Survival outcomes in locally advanced dMMR rectal cancer: surgery plus adjunctive treatment *vs*. surgery alone[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 1013.

[11] André T, Shiu K K, Kim T W, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(23): 2207-2218.

[12] Overman M J, Lonardi S, Wong K Y M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(8): 773-779.

[13] Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386(25): 2363-2376.

[14] Xia F, Chen Y J, Zhou D, et al. Organ preservation via immunotherapy-based total neoadjuvant therapy in early low rectal cancer (TORCH-E): a multicenter, open-label, single-arm, phase Ⅱ study[J]. Clin Cancer Res, 2025, 31(23): 4976-4984.

[15] Ryan R, Gibbons D, Hyland J M, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. Histopathology, 2005, 47(2): 141-146.

[16] Ricco G, Gallio C, Benhima N, et al. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability (dMMR/MSI-H) in rectal cancer patients treated with standard neoadjuvant therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Treat Rev, 2025, 141: 103039.

[17] Sargent D J, 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.

[18] Popat S, Hubner R, Houlston R S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(3): 609-618.

[19] Ye S B, Cheng Y K, Zhang L, et al. Association of mismatch repair status with survival and response to neoadjuvant chemo (radio) therapy in rectal cancer[J]. NPJ Precis Oncol, 2020, 4: 26.

[20] Pai R K, Pai R K. Pathologic assessment of gastrointestinal tract and pancreatic carcinoma after neoadjuvant therapy[J]. Mod Pathol, 2018, 31(1): 4-23.

[21] Kennel K B, Greten F R. The immune microenvironment of colorectal cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2025, 25(12): 945-964.

[22] Johannet P, Rousseau B, Aghajanian C, et al. Therapeutic targeting of mismatch repair-deficient cancers[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2025, 22(10): 734-759.

[23] Chalabi M, Fanchi L F, Dijkstra K K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers[J]. Nat Med, 2020, 26(4): 566-576.

[24] Chalabi M, Verschoor Y L, Tan P B, et al. Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced mismatch repair-deficient colon cancer[J]. N Engl J Med, 2024, 390(21): 1949-1958.

[25] Sinicrope F A, Ou F S, Arnold D, et al. Atezolizumab plus FOLFOX for stage Ⅲ mismatch repair-deficient colon cancer[J]. N Engl J Med, 2026, 394(12): 1155-1166.

[26] Le D T, Uram J N, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2509-2520.

[27] Overman M J, McDermott R, Leach J L, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(9): 1182-1191.

[28] Lenz H J, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase Ⅱ CheckMate 142 study[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(2): 161-170.

[29] Taieb J, Svrcek M, Cohen R, et al. Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: diagnosis, prognosis and treatment[J]. Eur J Cancer, 2022, 175: 136-157.

（收稿日期：2026-02-03 修回日期：2026-08-13）

（责任编辑：王琳辉）