

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.09.007

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240204.1551.012\(2024-02-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240204.1551.012(2024-02-05))

MMR 蛋白、HER2、Ki-67 在结直肠癌中的表达及意义*

杨飞,张亚铭[△],周潮平,汪大田,高斌,马军,汤代彬,袁建伟,王宇翔
(安庆市立医院普外科,安徽安庆 246000)

[摘要] **目的** 探讨错配修复(MMR)蛋白及人表皮生长因子受体(HER)2、Ki-67 在结直肠癌中的表达及其临床意义。**方法** 回顾性分析 2017 年 10 月至 2022 年 5 月于该院普外科行手术治疗的 559 例结直肠癌患者临床资料,采用免疫组织化学检测 MMR 蛋白(MLH1、MSH2、PMS2、MSH6)及 HER2、Ki-67 在结直肠癌中的表达情况,分析其与结直肠癌临床病理特征之间的关系。**结果** 559 例结直肠癌患者中 43 例(7.7%)为错配修复功能缺陷(dMMR),8 例(1.4%)为 HER2 + + +,251 例(44.9%)为 Ki-67 + + +。不同年龄、肿瘤位置、肿瘤最大径、肿瘤大体类型、组织学分级、淋巴结转移、TNM 分期的结直肠癌患者 dMMR 表达率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同肿瘤大体类型的结直肠癌患者 HER2 + + / + + + 表达率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同组织学分型、组织学分级、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期的结直肠癌患者 Ki-67 + + + 表达率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。MMR 蛋白与 HER2、Ki-67 表达无相关性($P > 0.05$)。**结论** 结直肠癌中 MMR 蛋白表达与其临床病理特征关系密切。

[关键词] 结直肠肿瘤;错配修复蛋白;人表皮生长因子受体 2;Ki-67;免疫组织化学

[中图法分类号] R735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)09-1317-06

Expression and significance of MMR protein, HER2 and Ki-67 in colorectal cancer*

YANG Fei, ZHANG Yaming[△], ZHOU Chaoping, WANG Datian, GAO Bin,
MA Jun, TANG Daibin, YUAN Jianwei, WANG Yuxiang

(Department of General Surgery, Anqing Municipal Hospital, Anqing, Anhui 246000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression and clinical significance of mismatch repair (MMR) protein, human epidermal growth factor receptor (HER)2 and Ki-67 in colorectal cancer. **Methods** The clinical data of 559 patients with colorectal cancer who underwent surgical treatment in the hospital from October 2017 to May 2022 were retrospectively analyzed. The expressions of MMR protein (MLH1, MSH2, PMS2, MSH6), HER2 and Ki-67 in colorectal cancer were detected by immunohistochemistry, and the relationship between them and the clinicopathological features of colorectal cancer was analyzed. **Results** Among the 559 patients with colorectal cancer, 43 cases (7.7%) were deficient mismatch repair (dMMR), 8 cases (1.4%) were HER2 + + +, and 251 cases (44.9%) were Ki-67 + + +. The expression rate of dMMR in the colorectal cancer patients with different age, tumor location, tumor maximum diameter, gross type, histological grade, lymph node metastasis and TNM stage was significantly different ($P < 0.05$). The expression rate of HER2 + + / + + + in the patients with different gross types of colorectal cancer was statistically significant ($P < 0.05$). The expression rate of Ki-67 + + + in the colorectal cancer patients with different histological types, histological grades, lymph node metastasis, distant metastasis and TNM staging was statistically significant ($P < 0.05$). There was no correlation between MMR protein and the expression of HER2 and Ki-67 ($P > 0.05$). **Conclusion** The expression of MMR proteins in colorectal cancer is closely related to its clinicopathological features.

[Key words] colorectal neoplasms; mismatch repair protein; human epidermal growth factor receptor 2; Ki-67; immunohistochemistry

结直肠癌的发生、发展是一个复杂的过程,染色体不稳定(chromosomal instability, CIN)和微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)是结直肠癌发生、发展的主要分子通路^[1-2]。CIN 是散发性结直肠癌的主要原因,而 MSI 被认为是 Lynch 综合征的遗传诱因,同时其也参与了散发性结直肠癌的发生、发展,具有 MSI 的结直肠癌约占所有结直肠癌的 15%^[3]。MSI 是错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白功能缺陷导致的结果,可以通过 PCR 检测微卫星位点或免疫组织化学染色检测 MMR 蛋白(MLH1、PMS2、MSH2 和 MSH6)的表达来判断,二者检测结果的一致性可以达到 95%以上,而免疫组织化学临床简便易行,检测成本低,较为容易开展^[4-5]。检测结直肠癌的 MMR 蛋白的状态对于 Lynch 综合征的诊断及结直肠癌的治疗有重要作用。人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER)2 属于 ErbB/HER 酪氨酸激酶家族,是多种癌症的癌基因和预测生物标志物,也是结直肠癌的潜在治疗靶点^[6]。Ki-67 是反映细胞增殖状态的特异性指标,与肿瘤细胞增殖活性及肿瘤的发生、发展和转移有关,在各种研究中,Ki-67 的表达与结直肠癌患者的相关性目前尚无定论^[7-8]。

目前,国内大部分医院对结直肠癌常规行免疫组织化学来了解 MMR 蛋白表达情况,但大样本量报道较少,且尚无同时检测 MMR 蛋白、HER2 和 Ki-67 的研究报道。本研究旨在探讨 MMR 蛋白、HER2 和 Ki-67 在可切除结直肠癌中的表达并揭示其与临床病理特征的关系,为结直肠癌的临床诊疗提供一定的参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2017 年 10 月至 2022 年 5 月于本院普外科行手术治疗的 559 例结直肠患者临床资料。纳入标准:(1)术后均经病理证实为结直肠腺癌;(2)临床及病理资料完整;(3)有足够的原发肿瘤组织进行免疫组织化学检测;(4)检测结果包括 MMR 蛋白、HER2 和 Ki-67 表达情况。排除标准:(1)术前接受新辅助化疗、放疗、免疫治疗或分子靶向治疗等抗肿瘤治疗;(2)诊断时合并其他原发恶性肿瘤;(3)诊断为结直肠癌原位癌、鳞状细胞癌或腺鳞癌。559 例患者中男 324 例,女 235 例,年龄 26~89 岁,平均(68.01±10.41)岁,其中直肠癌患者 248 例,左半结肠癌患者 142 例,右半结肠癌患者 169 例。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者的临床及病理资料,包括性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤大小、肿瘤大体类型、组织学分型(腺癌、

黏液腺癌或印戒细胞癌)、组织学分级、浸润深度、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期及 MMR 蛋白、HER2、Ki-67 的表达情况,TNM 分期依据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)/国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)第 8 版 TNM 分期系统。

1.2.2 结果判断

(1)MMR 蛋白表达判读标准:MLH1、MSH2、PMS2、MSH6 表达均定位于细胞核,细胞核不着色即为表达缺失,细胞核呈现棕黄色或黄色颗粒则判断为阳性表达。其中 MLH1、MSH2、PMS2、MSH6 任意蛋白表达缺失判定为表达缺陷(deficient mismatch repair, dMMR),4 个蛋白均阳性表达判定为表达完整(proficient mismatch repair, pMMR)。(2)HER2 表达判读标准:HER2 表达定位于肿瘤细胞膜,根据染色结果评分为 0、+、++、+++ ,其中 0 为肿瘤细胞无膜染色或<10%肿瘤细胞着色,+为≥10%肿瘤细胞团微弱或隐约可见膜染色,++为≥10%肿瘤细胞团有弱至中等强度的基底侧膜、侧膜染色,+++为≥10%肿瘤细胞基底侧膜、侧膜强染色^[9]。因本院病理科前期未开展 FISH 检测,故本研究收集的病例中 HER2++未行 FISH 检测。(3)Ki-67 表达判读标准:Ki-67 表达定位于细胞核,呈棕黄色颗粒视为阳性,根据染色结果评分为 0、+、++、+++ ,其中 0 为阳性细胞数<10%;+为弱阳,即阳性细胞数 10%~<25%;++为中等阳性,即阳性细胞数 25%~≤75%;+++为强阳性,即阳性细胞数>75%。所有免疫组织化学结果均经两名高年资病理医师共同判读确认。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析,计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 等级相关分析相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌患者 MMR 蛋白表达情况

559 例结直肠癌患者中 43 例(7.7%)为 dMMR,见表 1。

表 1 结直肠癌患者 MMR 蛋白表达情况

项目	n(%)	MSH2	MSH6	MLH1	PMS2
pMMR	516(92.3)	+	+	+	+
dMMR	3(7.0)	0	+	+	+
	1(2.3)	0	+	0	+
	8(18.6)	0	0	+	+
	1(2.3)	+	0	0	+
	2(4.7)	+	0	+	+
	1(2.3)	+	0	+	0
	21(48.8)	+	+	0	0
	6(14.0)	+	+	+	0

2.2 不同临床病理特征结直肠癌患者的 MMR 蛋白、HER2 和 Ki-67 表达情况比较

559 例结直肠癌患者中 HER2 +++ 为 8 例 (1.4%), Ki-67 +++ 为 251 例 (44.9%)。不同年龄、肿瘤位置、肿瘤最大径、肿瘤大体类型、组织学分级、淋巴结转移、TNM 分期的结直肠癌患者 dMMR

表达率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同肿瘤大体类型的结直肠癌患者 HER2 ++/+++ 表达率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同组织学分型、组织学分级、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期的结直肠癌患者 Ki-67 +++ 表达率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 不同临床病理特征结直肠癌患者的 MMR 蛋白、HER2 和 Ki-67 表达情况比较

项目	n	MMR 蛋白			HER2			Ki-67		
		dMMR	χ^2	P	++/+++	χ^2	P	+++	χ^2	P
性别			0.446	0.504		0.199	0.655		2.689	0.101
男	324	27(8.3)			72(22.2)			155(47.8)		
女	235	16(6.8)			56(23.8)			96(40.9)		
年龄			5.551	0.018		1.870	0.171		0.142	0.706
<50 岁	45	8(17.8)			14(31.1)			19(42.2)		
≥50 岁	514	35(6.8)			114(22.2)			232(45.1)		
肿瘤位置			32.953	<0.001		2.881	0.237		0.221	0.895
右半结肠	169	29(17.2)			33(19.5)			75(44.4)		
左半结肠	142	9(6.3)			30(21.1)			62(43.7)		
直肠	248	5(2.0)			65(26.2)			114(46.0)		
肿瘤最大径			18.294	<0.001		0.031	0.860		0.165	0.684
<5 cm	340	13(3.8)			77(22.6)			155(45.6)		
≥5 cm	219	30(13.7)			51(23.3)			96(43.8)		
肿瘤大体类型			6.873	0.032		8.089	0.018		0.105	0.949
隆起型	228	17(7.5)			63(27.6)			104(45.6)		
溃疡型	157	6(3.8)			24(15.3)			69(43.9)		
浸润型	174	20(11.5)			41(23.6)			78(44.8)		
组织学分型			0.341	0.559		0.018	0.893		5.898	0.015
腺癌	536	40(7.5)			123(22.9)			235(43.8)		
黏液腺癌/印戒细胞癌	23	3(13.0)			5(21.7)			16(69.6)		
组织学分级			15.597	<0.001		2.477	0.290		33.979	<0.001
高分化	28	4(14.3)			9(32.1)			15(53.6)		
中分化	424	22(5.2)			99(23.3)			162(38.2)		
低分化	107	17(15.9)			20(18.7)			74(69.2)		
浸润深度			0.131	0.718		3.409	0.065		0.001	0.986
T1+T2	116	8(6.9)			34(29.3)			52(44.8)		
T3+T4	443	35(7.9)			94(21.2)			199(44.9)		
淋巴结转移			5.816	0.016		0.679	0.410		6.812	0.009
有	227	10(4.4)			56(24.7)			117(51.5)		
无	332	33(9.9)			72(21.7)			134(40.4)		
远处转移			2.641	0.104		0.098	0.755		5.514	0.019
有	61	1(1.6)			13(21.3)			36(59.0)		
无	498	42(8.4)			115(23.1)			215(43.2)		
TNM 分期			7.028	0.008		0.509	0.475		6.839	0.009
I+II 期	308	32(10.4)			67(21.8)			123(39.9)		
III+IV 期	251	11(4.4)			61(24.3)			128(51.0)		

2.3 MMR 蛋白与 HER2 和 Ki-67 表达的相关性分析

相关性分析结果显示,MMR 蛋白与 HER2、Ki-67 表达均无相关性($P>0.05$),见表 3。

表 3 MMR 蛋白与 HER2 和 Ki-67 表达的相关性分析[n(%)]

项目	n(%)	MMR 蛋白		r	P
		pMMR	dMMR		
HER2				-0.031	0.461
0/+	431(77.1)	396(91.9)	35(8.1)		
++	120(21.5)	112(93.3)	8(6.7)		
+++	8(1.4)	8(100.0)	0		
Ki-67				0.060	0.159
0	3(0.5)	2(66.7)	1(33.3)		
+	7(1.3)	7(100.0)	0		
++	298(53.3)	280(94.0)	18(6.0)		
+++	251(44.9)	227(90.4)	24(9.6)		

3 讨论

结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,基于国家癌症中心最新数据,2016 年中国的结直肠癌的发病率位居第 2,死亡率位居第 4,较前有上升趋势^[10]。结直肠癌对人类健康构成了巨大威胁,了解其临床病理特点,可为临床诊断和治疗提供指导。

MMR 基因启动子的高甲基化导致散发性结直肠癌,而 MMR 或 EpCAM 基因的胚系突变与 Lynch 综合征相关,通过 PCR 检测 MSI 或免疫组织化学检测 MMR 蛋白表达既可以筛查 Lynch 综合征,又可以指导结直肠癌患者的药物使用,如 5-氟尿嘧啶和程序性死亡受体-1(programmed cell death protein-1,PD-1)抑制剂^[11]。若没有分子实验室,诊断结直肠癌合并 MSI 通常依赖于 MMR 蛋白的免疫组织化学染色。本研究使用免疫组织化学检测 559 例结直肠癌 MMR 蛋白表达,发现 dMMR 占比为 7.7%,与国内几项大样本量研究^[4,12]结果相一致,但低于欧洲^[13],说明不同地域、种族 MMR 蛋白表达水平存在差异。本研究显示,不同年龄、肿瘤位置、肿瘤最大径、肿瘤大体类型、组织学分级、淋巴结转移、TNM 分期的结直肠癌患者 dMMR 表达率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),与文献^[3,13]报道基本一致,具有典型的微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high,MSI-H)的临床和病理特征。目前,关于 MMR 状态的性别分布存在争议,LIANG 等^[14]研究表明 dMMR 在女性中更常见,而 ARORA 等^[15]研究则发现男女之间无差异,这与本研究结果一致。

在本研究 dMMR 患者中,以 MLH1、PMS2 联合表达缺失(48.8%)最为常见,其次为 MSH2、MSH6

联合表达缺失(18.6%)和 PMS2 单独表达缺失(14.0%),这与 XU 等^[3]研究结果一致。在结直肠癌中 MLH1 缺失是最常见的,多见于散发性病例,而由于 PMS2 与 MLH1 形成异源二聚体,因此 MLH1 的缺失也会导致 PMS2 的丢失。MLH1 和 PMS2 同时缺失是 dMMR 结直肠癌最常见的类型,多由锯齿状病变通过锯齿状途径进展为结直肠癌,与 MLH1 启动子甲基化和 BRAF 突变相关^[16]。MLH1 启动子甲基化或胚系突变还可以导致 PMS2 的单独突变,可以解释本研究中的 PMS2 的高比例单独表达缺失^[17]。约 70%的 Lynch 综合征患者中发现 MLH1 和 MSH2 突变,由于 MSH2 与 MSH6 形成异源二聚体,因此 MSH2 的缺失也会导致 MSH6 的丢失,MSH2 和 MSH6 的同时缺失在 Lynch 综合征中很常见^[18]。对本研究 dMMR 病例进一步进行胚系突变检测或 MLH1 启动子甲基化、BRAF 突变检测,能识别散发性结直肠癌和 Lynch 综合征,应特别鼓励这部分患者进行 Lynch 综合征的遗传咨询和检测。

HER2 在乳腺癌和胃癌中都得到了很好的研究和临床应用,但对于 HER2 表达能否指导结直肠癌治疗及评价预后尚未达成共识,HER2 在结直肠癌中的诊断价值也尚未完全标准化。国外大样本量研究发现,HER2 参与了结肠癌的发生、发展,但 HER2 的过表达与患者总生存率和无病生存率无关,HER2 的预后价值仍存在争议^[19]。而本研究发现,不同肿瘤大体类型的结直肠癌患者 HER2 ++/+++ 表达率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。有研究发现,HER2 在结直肠癌中的阳性表达率和临床意义存在较大分歧,其报道的 HER2 阳性表达率为 1%~50%,这与样本量大小、标本质量和 HER2 阳性判断标准有关^[20]。虽然本研究免疫组织化学法检测 HER2 表达严格按照指南界定^[9],有 8 例(1.4%)为 +++,但又由于有 120 例(21.5%)患者为 ++,对于这部分患者未行 FISH 检测,势必影响研究结论。对于 HER2 与结肠直肠癌的生物学特征仍需进一步研究,目前本课题组正在开展结直肠癌患者术前肠镜小标本及手术后病理标本 HER2 表达水平的前瞻性研究,以期阐释这一类问题。

本研究结果显示,不同组织学分型、组织学分级、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期的结直肠癌患者 Ki-67 +++ 表达率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),与其他研究^[21-22]结果一致。有 meta 分析发现,Ki-67 的高表达与结直肠癌患者的不良预后明显相关,其纳入 34 项研究共 6 180 例结直肠癌患者,总生存率和无病生存率的合并风险比分别为 1.54($P=0.005$)、1.43($P=0.008$),Ki-67 的高表达预示着结直肠癌患者较差的总生存率和无病生存率^[23]。

目前在结直肠癌领域缺乏对于 MMR 蛋白与 HER2、Ki-67 的联合表达研究,本研究提示 MMR 蛋白的表达与 HER2、Ki-67 的表达在免疫组织化学蛋白表达水平上无相关性,这一结果说明三者 in 结直肠癌的发病机制中作用机制可能不同,需进一步深入研究。对于晚期结直肠癌,同时检测 MMR 蛋白和 HER2,对于选用免疫治疗或抗 HER2 靶向治疗有指导意义。QIU 等^[24]采用二代测序检测 HER2 基因突变或 MSI-H 的结直肠癌患者,发现携带 HER2 突变的 MSI-H 患者使用 PD-1 抑制剂的无进展生存期明显短于无 HER2 突变的患者。最近的一项 II 期临床研究发现,对于 HER2 阳性的难治性转移性结直肠癌,德曲妥珠单抗(DS-8201 研究)显示出强大和持久的抗肿瘤活性,其中包括接受过伊立替康和抗 HER2 靶向治疗等两种或两种以上方法的患者^[25]。在本研究中,dMMR 患者未发现 HER2 + + +,因 HER2 + + 未行 FISH 检测,对于 MMR 蛋白和 HER2 在结肠中的表达及意义尚需进一步研究。

综上所述,本研究报道了行手术治疗的结直肠癌患者的 dMMR 检出率及 HER2、Ki-67 表达阳性率,比较了三者与结直肠癌临床病理特征的关系,为进一步的临床治疗及研究提供了基础。但本研究也存在局限性:(1)未进行 MMR 基因分析,故遗传性和散发性病例的确切比例尚不清楚;(2)未对 HER2 + + 患者行 FISH 检测,仅从蛋白表达水平上探讨二者相关性,存在一定的局限性;(3)本研究病例是近年来收集的,一些患者的随访时间不够长,无法进行生存分析,需进一步的随访研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] LAKBIR S, LAHOZ S, CUATRECASAS M, et al. Tumour break load is a biologically relevant feature of genomic instability with prognostic value in colorectal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 177: 94-102.
- [3] XU Y, LI Y, ZHU Z, et al. Development of novel models for predicting mismatch repair protein deficiency and relevant disease-free survival in colorectal cancer patients[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2022, 37(6): 1449-1464.
- [4] 黎相照, 刘焕娇, 梁敏仪, 等. 微卫星不稳定性类型及临床病理特征: 基于 1 394 例结直肠癌患者的标本检测[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(11): 1645-1650.
- [5] ALTSHULER E, FRANKE A J, SKELTON W P, et al. Impact of institutional universal microsatellite-instability (MSI) reflex testing on molecular profiling differences between younger and older patients with colorectal cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2023, 22(1): 153-159.
- [6] MOHAMED A A, LAU D K, CHAU I. HER2 targeted therapy in colorectal cancer: new horizons[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 105: 102363.
- [7] LUO Z W, ZHU M G, ZHANG Z Q, et al. Increased expression of Ki-67 is a poor prognostic marker for colorectal cancer patients: a meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 123.
- [8] 丁剑锋, 刘颖, 靳钦, 等. 结直肠癌中 DRP1、p53 及 Ki67 的表达及临床意义[J]. *重庆医学*, 2023, 52(9): 1363-1367.
- [9] 《胃癌 HER2 检测指南(2016 版)》专家组. 胃癌 HER2 检测指南(2016 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(8): 528-532.
- [10] ZHENG R, ZHANG S, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *JNCC*, 2022, 2(1): 1-9.
- [11] SHUBIN V, SHELYGIN Y, ACHKASOV S, et al. Microsatellite instability in Russian patients with colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7062.
- [12] 刘莹, 郭玉虹, 罗焯, 等. 3 428 例结直肠癌错配修复蛋白状态的回顾性分析[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(4): 369-375.
- [13] RYAN E, SHEAHAN K, CREAVIN B, et al. The current value of determining the mismatch repair status of colorectal cancer: a rationale for routine testing[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 116: 38-57.
- [14] LIANG Y, CAI X, ZHENG X, et al. Analysis of the clinicopathological characteristics of stage I—III colorectal cancer patients deficient in mismatch repair proteins[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 26(14): 2203-2212.
- [15] ARORA S, ADHIKARI N, RATHI A K, et al. Microsatellite instability in colon cancer: a single center experience from North India[J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18(3): 656-660.
- [16] 宋曜如, 宋顺喆, 宫爱霞. 结直肠锯齿状病变的癌变机制及内镜诊断研究进展[J]. *中华消化内*

镜杂志,2021,38(5):412-415.

- [17] 唐伟森,廖明媚,屈展,等. 结直肠癌肿瘤组织 PMS2 蛋白表达状态与其临床病理特征的关系[J]. 中国普通外科杂志,2019,28(10):1297-1301.
- [18] SACDALAN D L,GARCIA R L,DIWA M H. Clinicopathologic factors associated with mismatch repair status among filipino patients with young-onset colorectal cancer[J]. *Cancer Manag Res*,2021,13:2105-2115.
- [19] RICHMAN S D,SOUTHWARD K,CHAMBERS P,et al. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer;analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR,FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials[J]. *J Pathol*,2016,238(4):562-570.
- [20] GUARINI C,GRASSI T,PEZZICOLI G,et al. Beyond RAS and BRAF:HER2,a new actionable oncotarget in advanced colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(13):6813.
- [21] ZHANG M,MENG L,ZHANG Z,et al. The relationships of OSBPL3 expression with Ki-67 expression and KRAS mutations in CRC: implications for diagnosis and prognosis[J]. *BMC Med Genomics*,2022,15(1):259.
- [22] CARAMASCHI S,MANGOGNA A,SALVIATO T,et al. Cytoproliferative activity in colorectal poorly differentiated clusters: biological significance in tumor setting[J]. *Ann Diagn Pathol*,2021,53:151772.
- [23] LUO Z W,ZHU M G,ZHANG Z Q,et al. Increased expression of Ki-67 is a poor prognostic marker for colorectal cancer patients;a meta-analysis[J]. *BMC Cancer*,2019,19(1):123.
- [24] QIU M,HE C,YANG X,et al. Relationship of HER2 alteration and microsatellite instability status in colorectal adenocarcinoma[J]. *Oncologist*,2021,26(7):e1161-1170.
- [25] SIENA S,BARTOLOMEO M D,RAGHAV K,et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre,open-label,phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2021,22(6):779-789.

(收稿日期:2023-11-18 修回日期:2024-01-16)

(编辑:袁皓伟)

(上接第 1316 页)

- [11] 师帅,吴云桦,马文星,等. 腹部内脏脂肪面积对直肠癌手术预后评估价值的研究[J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版),2023,17(1):34-39.
- [12] WATT D G,HORGAN P G,MCMILLAN D C. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation;a systematic review[J]. *Surgery*,2015,157(2):362-380.
- [13] DIFENHARDT M,HOFHEINZ R D,MARTIN D,et al. Leukocytosis and neutrophilia as independent prognostic immunological biomarkers for clinical outcome in the CAO/ARO/AIO-04 randomized phase 3 rectal cancer trial[J]. *Int J Cancer*,2019,145(8):2282-2291.
- [14] MCSORLEY S T,WATT D G,HORGAN P G,et al. Postoperative systemic inflammatory response, complication severity, and survival following surgery for colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*,2016,23(9):2832-2840.
- [15] 施中发. 探讨 SIRS、CRP、PCT 对于早期预测诊断结直肠癌术后吻合口瘘的临床意义[D]. 重庆:重庆医科大学,2021.
- [16] TARGHER G,ZOPPINI G,MOGHETTI P,et al. Disorders of coagulation and hemostasis in abdominal obesity:emerging role of fatty liver[J]. *Semin Thromb Hemost*,2010,36(1):41-48.
- [17] LIU C,HAN Z,ZHANG N,et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy affects coagulation system of obese patients[J]. *Obes Surg*,2020,30(10):3989-3996.
- [18] 廖平,秦勤,杨晓兰,等. 腹腔镜下袖状胃切除术对肥胖性 2 型糖尿病患者凝血系统、血清白脂素水平和糖脂代谢的影响[J]. 实用医院临床杂志,2022,19(5):22-25.
- [19] 吕文远. 乳腺癌患者手术前后凝血变化的临床研究[D]. 济南:山东大学,2015.

(收稿日期:2023-11-22 修回日期:2024-01-21)

(编辑:唐 璞)