



· 论 著 ·

错配修复蛋白联合血清肿瘤标志物与Ki-67增殖指数对结直肠癌预后的临床价值

陈 玺¹, 曾晓颖², 陈佳艳¹, 刘 菲¹, 唐 曦¹

1. 复旦大学附属华东医院肿瘤科, 上海 200040 ;
2. 上海市静安区统战部, 上海 200041

[摘要] 背景与目的: 结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 近年来中国结直肠癌发病率显著升高。各项临床与病理学指标对于结直肠癌的诊断、临床分期及预后的判断提供了帮助。探讨错配修复蛋白表达联合血清肿瘤标志物与Ki-67增殖指数在结直肠癌中的相关性以及对预后判断的临床价值。方法: 收集复旦大学附属华东医院2014年7月—2018年6月收治的234例结直肠癌手术患者, 分析其术前血清标本中肿瘤标志物癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 (carbohydrate antigen, CA) 19-9、CA72-4、CA12-5水平及手术标本组织中的Ki-67增殖指数与错配修复蛋白的表达率, 与结直肠癌临床病理学特征和预后的关系。结果: 在234例结直肠癌患者术后标本中发生错配修复蛋白缺失表达 (deficient mismatch repair, dMMR) 的共29例 (12.4%), 错配修复蛋白正常表达 (proficient mismatch repair, pMMR) 的有205例 (87.6%)。在临床病理学指标的相关性分析中dMMR组与pMMR组在肿瘤原发部位、分化类型、分期、T分期、淋巴结转移方面的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在相关性分析中dMMR组与pMMR组在Ki-67增殖指数、术前CEA、CA72-4的水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在单因素预后分析中, 淋巴结转移组, 分期较晚组生存率低, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。在错配修复蛋白组中dMMR组的生存率为100%, pMMR组的生存率为83%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术前肿瘤标志物组在预后分析中CEA、CA72-4对生存率的影响差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。通过对在单因素分析中影响结直肠癌患者预后的5组变量进行多因素COX回归分析发现, 分期与术前CA72-4水平与预后显著相关 ($P < 0.05$)。提示分期和术前CA72-4水平是影响患者预后的危险因素。结论: dMMR更多见于原发右半结肠的结肠癌, 在低分化腺癌及黏液腺癌类型较差的肿瘤多见, 对结直肠癌患者的预后评估具有一定的意义。

[关键词] 错配修复蛋白; 血清肿瘤标志物; Ki-67增殖指数; 结直肠癌; 预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.03.007

中图分类号: R735.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)03-0243-08

The clinical value of mismatch repair protein combined with serum tumor markers and Ki-67 proliferation index in the prognostic evaluation of colorectal cancer CHEN Xi¹, ZENG Xiaoying², CHEN Jiayan¹, LIU Fei¹, TANG Xi¹ (1. Department of Oncology, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Shanghai Jing'an District United Front Work Department, Shanghai 200041, China)

Correspondence to: TANG Xi E-mail: olivia9tang@126.com

[Abstract] **Background and purpose:** Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors of digestive system. The incidence of colorectal cancer has increased significantly in China in recent years. Various clinical and pathological indicators are helpful for the diagnosis, clinical staging and prognostic evaluation of colorectal cancer. This study aimed to observe the correlation between the expression of mismatch repair protein and serum tumor markers and Ki-67 proliferation index in colorectal cancer, and to analyze the prognostic value of mismatch repair protein, serum tumor markers and Ki-67 proliferation index. **Methods:** Data of 234 patients with colorectal cancer were collected after surgery in Huadong Hospital Affiliated to Fudan University from July 2014 to June 2018, and the preoperative serum levels of tumor markers (CEA, CA19-9, CA72-4, CA12-5), Ki-67 proliferation index and mismatch repair protein expression rate in surgical specimens were analyzed, in order to find the relationship between these clinicopathological features and prognosis of colorectal cancer. **Results:** Among 234 postoperative specimens of colorectal cancer

patients, a total of 29 cases (12.4%) had defective expression of mismatch repair protein (dMMR), and 205 cases (87.6%) had normal expression of mismatch repair protein (pMMR). In the correlation analysis of clinicopathological features, there were statistically significant differences in tumor primary site, differentiation type, stage, T stage and lymph node metastasis between dMMR group and pMMR group ($P<0.05$). In the correlation analysis of the observed indicators, the differences in Ki-67 proliferation index, preoperative CEA and CA72-4 levels between dMMR group and pMMR group were statistically significant ($P<0.05$). Among the univariate prognostic analyses, the overall survival rate was significantly lower in the lymph node metastasis group and the advanced stage group ($P<0.001$). There was significant difference in overall survival rate between dMMR group (100%) and pMMR group (83%) ($P<0.05$). In the prognostic analysis of the preoperative tumor markers, CEA and CA72-4 levels had prognostic value in survival analysis ($P<0.05$). Multivariate COX regression analysis of 5 variables showed no significant correlation between expression of mismatch repair protein and lymph node metastasis in prognostic analysis, while significant correlation between staging and preoperative CA72-4 level was found in prognostic analysis ($P<0.05$). It was suggested that staging and preoperative CA72-4 level were the most important risk factors affecting the prognosis of colorectal cancer patients. **Conclusion:** dMMR was more common in right-sided colon cancer and in poorly differentiated adenocarcinoma and mucinous adenocarcinoma with poor type. T stage was late, while general pathological stage was early. Lymph node metastasis was rare. In dMMR group, Ki-67 proliferation index was mostly below the mean level ($<70\%$ expression), most patients had normal preoperative CEA level and elevated preoperative CA72-4 level. The dMMR group had a higher survival rate compared with the pMMR group, and later stage and increased preoperative CA72-4 level were risk factors affecting prognosis of patients. The expression deficiency of mismatch repair protein has certain prognostic value in patients with colorectal cancer.

[Key words] Mismatch repair protein; Serum tumor marker; Ki-67 proliferation index; Colorectal cancer; Prognosis

最新数据表明, 结直肠癌发病率与死亡率居全球常见恶性肿瘤第3位^[1]。在中国结直肠癌发病率也居恶性肿瘤第3位, 死亡率居第5位^[2]。由于结直肠癌早期无明显症状, 发展相对缓慢, 临床表现不典型, 故在早期容易被忽视。目前临床上应用较多的预后评估方式有血清肿瘤标志物、术后病理学、影像学等检查方式。

糖类抗原(carbohydrate antigen, CA) 19-9、CA72-4、CA12-5、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是目前在临床上比较常用的肿瘤标志物, 在结直肠癌的预后评估中也具有重要的作用。因各个标志物的特异度和灵敏度均存在较大差异, 虽然CEA已经被美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版分期标准作为单独的预后因素, 且证据等级为I级^[3], 但肿瘤细胞异质性的存在较为普遍, 因此选用单项肿瘤标志物检测的方式对于结直肠癌的预后判断往往无法取得理想的效果。研究^[4]结果证实, 联合多项肿瘤标志物检测的特异度和灵敏度均显著高于单项检测, 故联合检测对于结直肠癌患者治疗方案的选择、预后的评估均具有重要参考价值。

Ki-67增殖指数是反映细胞增殖的特异性指

标, 能比较有效地反映细胞的过度增殖情况, 与恶性肿瘤细胞的增殖、转移密切相关^[5]。DNA错配修复(mismatch repair, MMR)系统中的基因突变或甲基化, 导致微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI), 是导致结直肠癌发生的重要机制之一^[6]。经流行病学调查发现MSI与10%~15%的散发性结直肠癌(sporadic colorectal carcinoma, SCC)和90%的Lynch综合征的发生、发展相关。所以MMR与SCC患者临床表型及预后的关系受到越来越多临床人员的关注。根据美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)2021年的相关指南, 建议对所有结直肠癌患者均进行MSI/MMR检测^[7]。《中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)》推荐对所有结直肠癌患者进行错配修复蛋白表达或微卫星不稳定检测, 用于遗传性非息肉病性结直肠癌筛查、预后分层及指导免疫治疗等^[8]。2016年《肿瘤病理诊断规范(结直肠癌)》中也指出, 有条件的单位建议对结直肠癌组织进行错配修复蛋白检测, 报告错配修复蛋白表达情况(MLH1、MSH2、MSH6及PMS2), 以指导临床治疗和评价预后^[9]。

本研究旨在探讨免疫组织化学法检测错配修复蛋白表达联合血清检测肿瘤标志物与免疫组织化学法检测Ki-67增殖指数在结直肠癌中的相关性以及预后判断的临床价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取复旦大学附属华东医院2014年7月—2018年6月收治的234例经手术治疗的结直肠癌患者的临床资料,分析其术前血清肿瘤标志物及石蜡包埋组织标本病理学检查结果。其中男性128例,女性106例,年龄平均68.66岁(39~94岁)。通过电话访问患者或家属方式进行随访,随访起点为手术日期,随访截止日期为2020年12月31日,随访229例,失访5例,随访率为97.9%,随访时间为19~70个月,平均随访时间为40.91个月。

入组标准:①术前未接受过放化疗;②均经术前活检及术后病理学检查确诊为结直肠癌。排除标准:①缺乏完整的临床资料;②其他部位恶性肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 血清肿瘤标志物检测

所有患者均通过瑞士罗氏诊断公司生产的电化学发光免疫分析系统(Cobas e602)检测CA19-9、CA72-4、CA12-5和CEA水平,试剂均从罗氏公司购买。检测方法:患者晨起空腹采肘静脉血2 mL,分离血清,根据标准操作流程检测CA19-9、CA72-4、CA12-5和CEA水平。各项指标的正常值参考范围:CA19-9为0.0~34.0 U/mL,CA72-4为0.0~8.2 U/mL,CA12-5为0.0~35.0 U/mL,CEA为0.0~5.0 ng/mL。

1.2.2 Ki-67增殖指数与错配修复蛋白检测

所有患者结直肠癌术后组织标本采用二步法Envision System法检测Ki-67增殖指数、4种错配修复蛋白(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)的表达情况。Ki-67增殖指数判断:Ki-67免疫涂色定位于细胞核,呈棕黄色颗粒视为阳性,Ki-67增殖指数按阳性细胞所占百分比表示。错配修复蛋白结果判断:定位于细胞核,细胞核着色视为阳性表达,未着色为缺失,其中MLH1、

MSH2、MSH6、PSM2均阳性表达判定为表达正常(proficient mismatch repair, pMMR),任意一项染色缺失判定为表达缺失(deficient mismatch repair, dMMR)。

1.3 评价指标

统计患者术前血清CEA、CA19-9、CA72-4、CA12-5水平及手术标本组织中的Ki-67增殖指数与错配修复蛋白的表达,分析上述指标与结直肠癌临床病理学特征[性别、年龄、肿瘤原发灶部位、肿瘤分化程度、TNM分期(按AJCC第8版分期标准进行分期)、淋巴结转移、淋巴管血管侵犯、神经侵犯等]及患者预后的关系。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0软件对资料进行分析。计数资料比较采用 χ^2 检验。各组数据相关性分析采用Spearman相关分析法。采用Kaplan-Meier法对各个因素的生存预后进行单因素分析,并绘制生存时间曲线。组间的差异性检验采用log-rank检验。多因素分析采用Cox比例风险模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 错配修复蛋白表达与患者各项基本病理学参数及观察指标的关系

在234例结直肠癌患者术后标本中发生dMMR的共29例(12.4%),pMMR的有205例(87.6%),按此分为2组,进行 χ^2 检验。

pMMR组与dMMR组在肿瘤原发部位、分化类型、分期、T分期、淋巴结转移方面的差异有统计学意义($P<0.05$),主要表现为dMMR组较pMMR组更多见于右半结肠癌,在低分化腺癌及黏液腺癌中多见,T分期较晚(T_3 、 T_4 比例高),但总体分期较早(以Ⅱ期为多),淋巴结转移较少见。而两组患者的性别、年龄和有无神经、淋巴管血管侵犯差异无统计学意义($P>0.05$)。

而在观察指标方面,234例患者中Ki-67增殖指数采用50%为分界点, $>50\%$ 分为Ki-67高阳性率组,而 $\leq 50\%$ 为Ki-67低阳性率组。术前血清肿瘤标志物水平按正常参考值分为术前正常组与术前升高组。

采用 χ^2 检验分析后, pMMR组与dMMR组在Ki-67增殖指数、术前CEA、CA72-4的水平差异有统计学意义 ($P<0.05$), 而与术前CA19-9、CA12-5的水平相比差异无统计学意义 ($P>0.05$, 表1)。

表1 错配修复蛋白表达与患者各项基本病理学参数及观察指标的关系

Tab. 1 Relationship between mismatched repair protein expression and basic pathological parameters and observed indicators of patients									
Subgroup	dMMR	pMMR	χ^2 value	P value	Subgroup	dMMR	pMMR	χ^2 value	P value
Gender			0.205	0.651	Positive	8	104		
Male	17	111			Negative	21	101		
Female	12	94			Vascular invasion			0.733	0.392
Age/year			0.098	0.755	Positive	7	36		
≤ 65	11	84			Negative	22	169		
> 65	18	121			Nerve invasion			0.597	0.440
Tumor primary site			18.346	<0.001	Positive	1	15		
Right side	20	59			Negative	28	190		
Left side	9	146			Ki-67			10.818	0.001
Differentiation type			38.050	<0.001	Low positive rate	15	47		
High and middle adenocarcinoma	9	170			High positive rate	14	158		
Poorly, mucinous adenocarcinoma	20	35			Preoperative CEA			5.309	0.021
Stage			14.656	0.002	Normal	22	109		
I	1	32			High	7	96		
II	20	68			Preoperative C19-9			2.646	0.104
III	8	97			Normal	19	162		
IV	0	8			High	10	43		
T stage			9.414	0.024	Preoperative CA72-4			12.340	<0.001
T ₁	1	13			Normal	17	175		
T ₂	0	28			High	12	30		
T ₃	22	149			Preoperative CA12-5			0.083	0.774
T ₄	6	15			Normal	26	180		
Lymph node metastasis			5.454	0.020	High	3	25		

2.2 单因素预后分析

预后随访中, 234例中5例失访, 共229例患者随访成功。患者基本临床病理学因素与预后分析中, 淋巴结转移组, 分期较晚组生存率低, 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。而在性别、年龄、肿瘤原发部位、分化类型、T分期各组别中差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。错配修复蛋白dMMR组患者的生存率为100% (29/29), pMMR组的生存率为83%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。Ki-67增殖指数低阳性率组患者的生存率为91.5%, 高阳性率组的生存率为82.9%, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术前CEA、

CA72-4正常与升高组的患者生存率差异有统计学意义 ($P<0.05$)。其余各组差异均无统计学意义 ($P>0.05$, 表2、图1)。

2.3 多因素预后分析

单因素分析显示, 错配修复蛋白表达、淋巴结转移、分期、术前CEA、术前CA72-4水平均为影响结直肠癌患者预后的因素。多因素COX回归分析结果显示, 错配修复蛋白表达、淋巴结转移、术前CEA与患者预后无显著相关, 分期与术前CA72-4水平与预后显著相关 ($P<0.05$, 表3), 提示较晚的分期和术前CA72-4水平升高是影响患者预后的独立危险因素。

表2 单因素预后分析

Tab. 2 Univariate prognostic analysis

Prognostic factor	Total	Deaths	Survival <i>n</i> (%)	χ^2 value	<i>P</i> value
Gender				0.471	0.492
Male	127	17	110 (86.6)		
Female	102	17	85 (83.3)		
Age/year				3.523	0.061
≤65	92	9	83 (90.2)		
>65	137	25	112 (81.8)		
Tumor primary site				2.127	0.145
Right side	78	8	70 (89.7)		
Left side	151	26	125 (82.8)		
Differentiation type				1.474	0.225
High and middle adenocarcinoma	174	23	151 (86.8)		
Poorly, mucinous adenocarcinoma	55	11	44 (80.0)		
Stage				286.080	<0.001
I	33	0	33 (100.0)		
II	88	1	87 (98.9)		
III	100	25	75 (75.0)		
IV	8	8	0 (0.0)		
T stage				6.481	0.090
T ₁	14	0	14 (100.0)		
T ₂	28	1	27 (96.4)		
T ₃	167	29	138 (82.6)		
T ₄	20	4	16 (80.0)		
Lymph node metastasis				37.510	<0.001
Positive	122	2	120 (98.4)		
Negative	107	32	75 (70.1)		
Vascular invasion				0.716	0.398
Positive	43	8	35 (81.4)		
Negative	186	26	160 (86.0)		
Nerve invasion				2.606	0.106
Positive	16	0	16 (100.0)		
Negative	213	34	179 (84.0)		
MMR				6.063	0.014
dMMR	29	0	29 (100.0)		
pMMR	200	34	166 (83.0)		
Ki-67				2.598	0.107
Low positive rate	59	5	54 (91.5)		
High positive rate	170	29	141 (82.9)		
Preoperative CEA				10.320	0.001
Normal	130	11	119 (91.5)		
High	99	23	76 (76.8)		
Preoperative C19-9				2.731	0.098
Normal	179	23	156 (87.2)		
High	50	11	39 (78.0)		
Preoperative CA72-4				9.804	0.002
Normal	190	22	168 (88.4)		
High	39	12	27 (69.2)		
Preoperative CA12-5				2.103	0.147
Normal	204	28	176 (86.3)		
High	25	6	19 (76.0)		

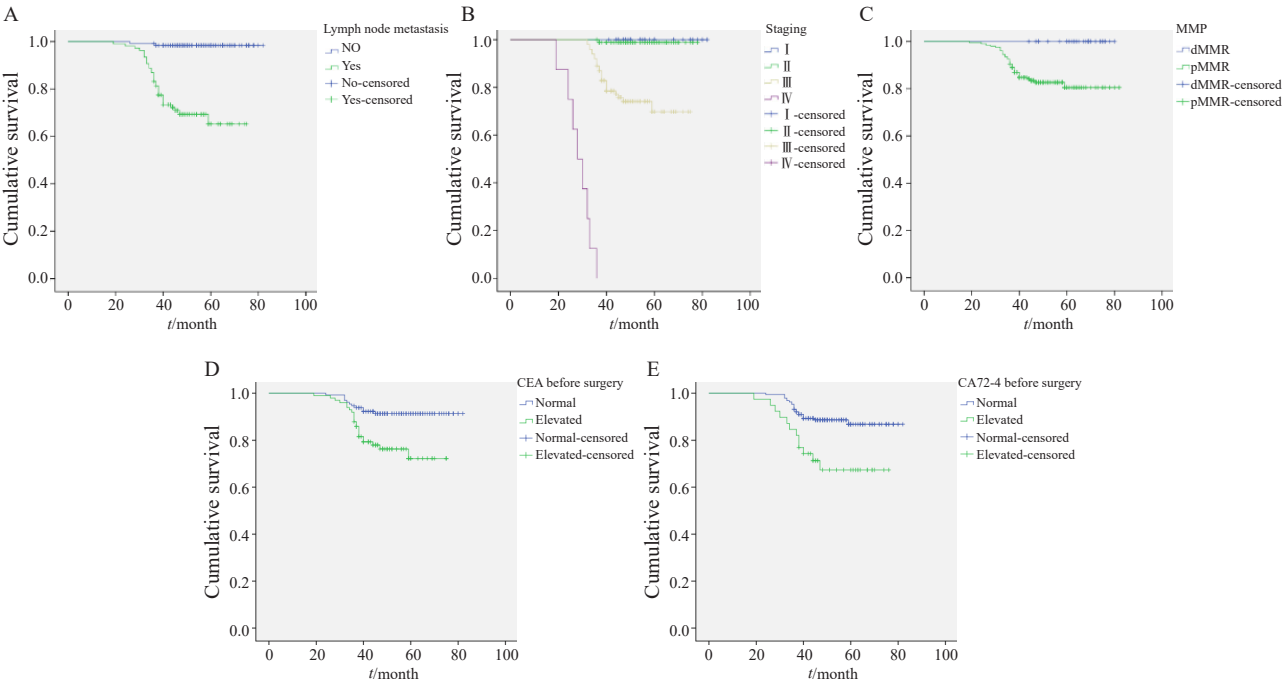


图 1 不同情况下生存分析

Fig.1 Survival analysis of different items

A: Lymph node metastasis; B: Stage; C: MMR; D: CEA; E: CA72-4.

表3 预后影响因素的多因素COX回归分析

Tab. 3 Multivariate COX regression analysis of prognostic factors

Variable	survival time					
	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i> value	<i>Exp</i> (<i>B</i>)	<i>HR</i> (95.0% <i>CI</i>)
Preoperative CA72-4	0.850	0.407	4.374	0.036	2.341	1.055-5.193
Preoperative CEA	0.047	0.416	0.013	0.910	1.048	0.464-2.369
Stage	3.556	0.487	53.314	0.000	35.036	13.487-91.014
Lymph node metastasis	-0.785	0.828	0.898	0.343	0.456	0.090-2.312
MMR	13.344	358.219	0.001	0.970	623 983.018	0.000

3 讨 论

结直肠癌作为常见的消化系统恶性肿瘤之一，一般认为是由饮食习惯、生活方式、生活环境以及遗传因素等多因素共同作用下导致的结果，但是具体的发病机制仍未明确。

由于在世界范围内结直肠癌的发病率及死亡率依旧处于逐渐上升的趋势，作为结直肠癌重要发生机制之一的MMR系统的基因突变或甲基化，越来越受到临床医生及研究者的重视。

MMR系统的主要作用是在正常细胞增殖过程中，当细胞DNA在复制中出现碱基配对错误

（正常细胞复制中最容易出现错配的是微卫星序列）时，MMR系统可以识别并纠正错配的碱基，保持基因转录翻译的稳定性，避免肿瘤的发生。而一旦MMR系统中的基因发生了突变或甲基化，就会导致细胞基因组稳定性下降，产生MSI，MSI使得正常的基因发生突变并使某些癌基因或突变的抑癌基因不断累积，最终导致机体产生肿瘤。

目前发现的MMR蛋白共有9种，正常时MMR蛋白无缺失称为pMMR，而当MMR系统中的基因发生突变或甲基化后，会导致相对应的MMR蛋白出现表达缺失，即为dMMR。其中MLH1、PMS2、MSH2和MSH6蛋白表达缺失是

临床最为常见的dMMR类型，而MMR系统中的基因突变导致任意一种dMMR均会引发MMR系统功能障碍，导致MSI发生^[10]。

国内外指南均推荐检测组织MMR和MSI状态^[7-9]。不过由于MSI基因突变检测费用比较昂贵限制了其临床应用，而免疫组织化学检测法检测MMR蛋白表达因其费用较低，且具有高度敏感性和特异性，与MSI基因突变检测的一致性较高，所以近年来大多采用免疫组织化学法作为首选的方案对患者的手术标本MMR蛋白进行检测来预测MSI状态。最常见的免疫组织化学法检测结果是MSH2和MSH6染色正常，而MLH1和PMS2同时缺失，表明患者可能是Lynch综合征相关的结直肠癌或错配修复基因蛋白缺失的散发性结直肠癌。

本研究结果显示，在234例结直肠癌患者术后标本中发生dMMR的共有29例（12.4%），pMMR的有205例（87.6%），dMMR发生率与之前的研究结果相近^[11]。在本研究临床病理学指标的相关性分析中dMMR组与pMMR组在肿瘤原发部位、分化类型、分期、T分期、淋巴结转移方面的差异有统计学意义，提示dMMR更多见于右半结肠癌患者，低分化及黏液腺癌为多，分期相对较早（Ⅱ期偏多），肿瘤浸润深度较深（T₃、T₄），淋巴结转移发生较少，提示MMR检测对于结直肠癌患者的风险和预后评估有一定的意义。在单因素预后分析中dMMR组与pMMR组的生存率差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），提示dMMR组患者较pMMR组患者预后更好，这与另一项纳入了2 940例根治性切除术后结直肠癌患者的临床试验结果相一致，dMMR导致MSI高的患者预后较好^[12]。

血清肿瘤标志物CEA、CA19-9、CA72-4、CA12-5是目前临床诊疗中常用的肿瘤标志物，广泛地应用于肺癌、结直肠癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌、乳腺癌等多种肿瘤的诊断与预后判断中。虽然国内外的一些研究^[13-15]都分别提示CEA、CA19-9、CA72-4、CA12-5有助于结直肠癌术前诊断、疗效评价及预后判断，但单一标志物的特异性都不高，需要通过联合检测来提高预测结直

肠癌转移和复发的准确性^[16-18]。

Ki-67增殖指数与肿瘤分化程度、肿瘤浸润深度、区域淋巴结转移及临床分期有关^[19-20]。本研究显示，pMMR组与dMMR组在Ki-67免疫染色阳性率、术前CEA、CA72-4的水平差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），而与术前CA19-9、CA12-5的水平差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。具体表现为dMMR组患者的Ki-67增殖指数大多 $\leq 50\%$ ，术前CEA正常水平者较多，术前CA72-4水平升高者较多。而在单因素预后分析中术前Ki-67增殖指数及CEA、CA72-4表达差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），提示术前CEA、CA72-4水平升高是影响结直肠癌患者预后的危险因素。

本研究通过单因素分析得到影响结直肠癌患者预后的5项变量，然后进行多因素预后分析，其中错配修复蛋白表达、淋巴结转移与患者预后无显著相关，而分期及术前CA72-4水平与预后显著相关（ $P<0.05$ ），提示较晚的分期和术前CA72-4水平升高是影响患者预后的危险因素。

综上所述，错配修复蛋白表达缺失与临床病理学参数（肿瘤原发部位、分化类型、分期、T分期、淋巴结转移）具有明显相关性。错配修复蛋白表达缺失在Ki-67增殖指数、术前血清CEA与CA72-4的水平上与错配修复蛋白正常表达差异有统计学意义，对于结直肠癌患者的预后评估具有一定的意义。

但由于本研究的病例数仍偏少，且错配修复蛋白表达缺失率本就不高，这可能造成偏倚，影响了统计学结果的可信度。在今后的研究中，可调整研究方案设计，尝试前瞻性研究，并扩充样本量，纳入术后治疗方案作为评价预后的参考指标之一，减少系统性偏差。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] 吴春晓, 顾凯, 龚杨明, 等. 2015年中国结直肠癌发病和死亡情况分析 [J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(4): 241-245.
WU C X, GU K, GONG Y M, et al. Analysis of incidence and mortality of colorectal cancer in China, 2015 [J]. China Oncol, 2020, 30(4): 241-245.
- [3] 姚宏伟, 吴鸿伟, 刘荫华. 美国癌症联合委员会第8版结直肠

- 癌分期更新及其“预后和预测”评价体系[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(1): 24-27.
- YAO H W, WU H W, LIU Y H. Improvement of prognostic and predictive network of colorectal cancer based upon the 8th edition of AJCC colorectal cancer staging system [J]. Chin J Gastrointest Surg, 2017, 20(1): 24-27.
- [4] 吴 敏, 龙 静, 杨 瑶. 血清肿瘤标志物联合检验应用于结直肠癌临床诊断的价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(17): 2484-2486.
- WU M, LONG J, YANG Y. Value of combined test of serum tumor markers in clinical diagnosis of colorectal cancer [J]. Int J Lab Med, 2017, 38(17): 2484-2486.
- [5] 李 勇, 姜世平, 高 霞. Ki-67和CK20及CEA的表达与结直肠癌临床病理特征的关系及意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(5): 394-396.
- LI Y, JIANG S P, GAO X. Relationship and significance between the expression of Ki-67, CK20 and CEA and clinicopathological features of colorectal cancer [J]. Chin J Curr Adv Gen Surg, 2017, 20(5): 394-396.
- [6] RUBENSTEIN J H, ENNS R, HEIDELBAUGH J, et al. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of lynch syndrome [J]. Gastroenterology, 2015, 149(3): 777-782; quiz16-7.
- [7] BENSON A B, VENOOK A P, AL-HAWARY M M, et al. Colon cancer, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(3): 329-359.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): 561-585.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer (2020 edition) [J]. Chin J Surg, 2020, 58(8): 561-585.
- [9] 韩安家, 黄 艳, 来茂德. 肿瘤病理诊断规范(结直肠癌)[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(12): 822-824.
- HAN A J, HUANG Y, LAI M D. Diagnostic criteria of tumor pathology (colorectal cancer) [J]. Chin J Pathol, 2016, 45(12): 822-824.
- [10] 于显博, 王海江, 孙振强, 等. 散发性结直肠癌患者错配修复基因蛋白表达水平及其临床意义[J]. 中国全科医学, 2014, 17(8): 883-887.
- YU X B, WANG H J, SUN Z Q, et al. Mismatch repair gene protein expression and clinical significance in patients with sporadic colorectal carcinoma [J]. Chin Gen Pract, 2014, 17(8): 883-887.
- [11] JUNG S B, LEE H I, OH H K, et al. Clinico-pathologic parameters for prediction of microsatellite instability in colorectal cancer [J]. Cancer Res Treat, 2012, 44(3): 179-186.
- [12] KIM C G, AHN J B, JUNG M, et al. Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers [J]. Br J Cancer, 2016, 115(1): 25-33.
- [13] NICOLINI A, FERRARI P, DUFFY M J, et al. Intensive risk-adjusted follow-up with the CEA, TPA, CA19.9, and CA72.4 tumor marker panel and abdominal ultrasonography to diagnose operable colorectal cancer recurrences: effect on survival [J]. Arch Surg, 2010, 145(12): 1177-1183.
- [14] 陈舒颖, 邱芳华, 李秋明, 等. 血清DCD、CA199、CA724和CEA联合检测对大肠癌的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(15): 2482-2485.
- CHEN S Y, QIU F H, LI Q M, et al. Value of combined detection of serum DCD, CA199, CA724, and CEA in diagnosis of colorectal cancer [J]. J Pract Med, 2017, 33(15): 2482-2485.
- [15] 陈 蕾, 姜北海, 邸佳柏, 等. 术前检测癌胚抗原和糖链抗原199对结直肠癌Ⅱ~Ⅲ期患者预后的判断价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015(9): 914-919.
- JIANG B H, DI J B, ZHANG C H, et al. Predictive value of preoperative detection of CEA and CA199 for prognosis in patients with stage II-III colorectal cancer [J]. Chin J Gastrointest Surg, 2015(9): 914-919.
- [16] 邹超世, 林 英, 刘康海, 等. 多种肿瘤标志物联合检测诊断结直肠癌的临床价值及预后监测研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(23): 2960-2963.
- ZOU C S, LIN Y, LIU K H, et al. Clinical value and prognostic monitoring of combined detection of multiple tumor markers in the diagnosis of colorectal cancer [J]. Int J Lab Med, 2018, 39(23): 2960-2963.
- [17] KOGANEMARU S, INOSHITA N, MIURA Y, et al. Prognostic value of programmed death-ligand 1 expression in patients with stage III colorectal cancer [J]. Cancer Sci, 2017, 108(5): 853-858.
- [18] 傅桂霞. Array-ELISA检测6项肿瘤标志物诊断结直肠癌的临床价值分析[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(5): 781-784.
- FU G X. Clinical value of Array-ELISA in detecting six tumor markers in diagnosis of colorectal cancer [J]. J North Sichuan Med Coll, 2017, 32(5): 781-784.
- [19] 史汉蒙, 司君利, 崔伟丽, 等. 肿瘤相关巨噬细胞计数、基质金属蛋白酶-2及Ki-67的表达与结直肠癌预后的关系[J]. 中华消化杂志, 2015(6): 405-407.
- SHI H M, SI J L, CUI W L, et al. Relationship between tumor associated macrophage count, matrix metalloproteinase-2 and Ki-67 expression and prognosis of colorectal cancer [J]. Chin J Dig, 2015(6): 405-407.
- [20] MELLING N, KOWITZ C M, SIMON R, et al. High Ki-67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer [J]. J Clin Pathol, 2016, 69(3): 209-214.

(收稿日期: 2022-01-03 修回日期: 2022-02-08)